(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201209062 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100121933 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 23 日
(51)Int. Cl.： *C07K14/605 (2006.01)* *A61K38/26 (2006.01)*
(30)優先權：2010/06/24 美國 61/358,188
(71)申請人：印地安那大學研究及技術公司 (美國) INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：戴馬志 理察D DIMARCHI, RICHARD D. (US) ；谷斌斌 KOU, BINBIN (CN)
(74)代理人：李偉裕
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：17 共 2076 頁

(54)名稱

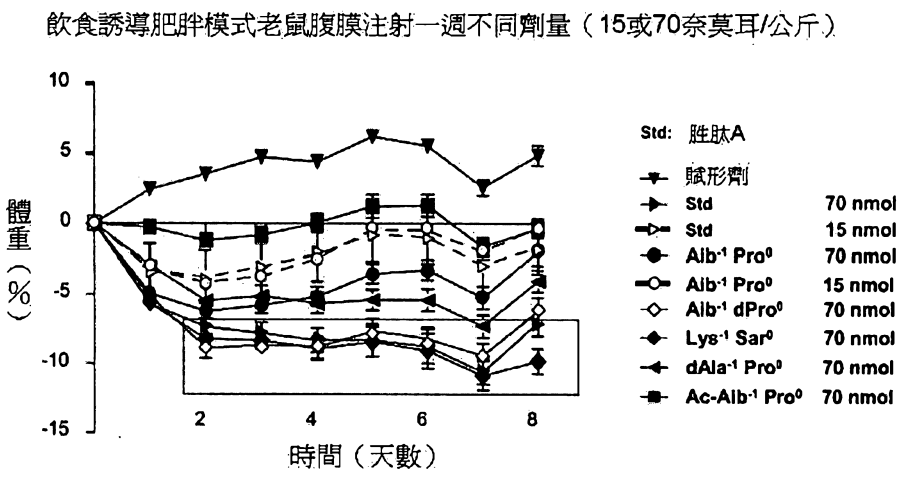
醯胺系胰高血糖素超級家族之胜肽前驅藥物

AMIDE BASED GLUCAGON SUPERFAMILY PEPTIDE PRODRUGS

(57)摘要

本發明提供一種胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥設計，其中該胰高血糖素超級家族胜肽係藉由以醯胺鍵結將雙肽連接至胰高血糖素超級家族胜肽而修飾。本發明揭示之前驅藥具有延長之半生期，並於生理環境下透過一非酵素性反應轉換為活化型式，該非酵素性反應係由化學不穩定性驅動。

當前驅藥作用時之體重變化



(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201209062 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：100121933 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 06 月 23 日
(51)Int. Cl.： *C07K14/605 (2006.01)* *A61K38/26 (2006.01)*
(30)優先權：2010/06/24 美國 61/358,188
(71)申請人：印地安那大學研究及技術公司 (美國) INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：戴馬志 理察D DIMARCHI, RICHARD D. (US) ；谷斌斌 KOU, BINBIN (CN)
(74)代理人：李偉裕
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：17 共 2076 頁

(54)名稱

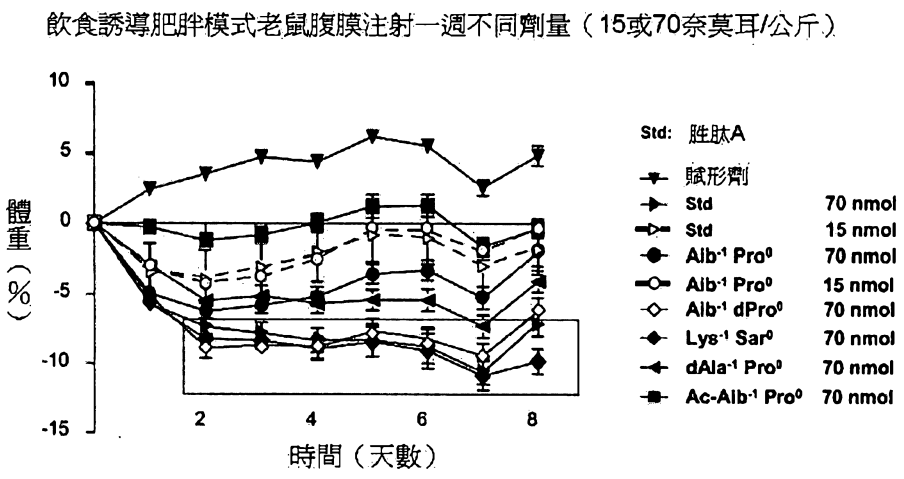
醯胺系胰高血糖素超級家族之胜肽前驅藥物

AMIDE BASED GLUCAGON SUPERFAMILY PEPTIDE PRODRUGS

(57)摘要

本發明提供一種胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥設計，其中該胰高血糖素超級家族胜肽係藉由以醯胺鍵結將雙肽連接至胰高血糖素超級家族胜肽而修飾。本發明揭示之前驅藥具有延長之半生期，並於生理環境下透過一非酵素性反應轉換為活化型式，該非酵素性反應係由化學不穩定性驅動。

當前驅藥作用時之體重變化



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥設計，其中該胰高血糖素超級家族胜肽係藉由以醯胺鍵結將雙肽連接至胰高血糖素超級家族胜肽而修飾。

【先前技術】

胜肽類藥物是一種具有相當短之作用時間及多變療效指數。本發明涉及胜肽類前驅藥物，其中前驅藥物衍生物是用於延遲藥物起效作用且延長其半生期。延遲起效作用之優點在於能於前驅藥物活化之前散佈到全身。因此，施用前驅藥可排除於施予時最高活性所導致之併發症且可增加原母藥之療效指數。

受體辨識及胜肽與蛋白質促效劑是許多胜肽與蛋白質類藥物降解之主要途徑。因此胜肽藥物與其受體結合將導致生物刺激，但於藥理學上誘發經胜肽或蛋白質之酵素性降解亦會開啟胜肽/蛋白質之後續不活化。根據本發明，前驅藥可以抑制前驅藥辨識對應受體為策略來延長胜肽或蛋白質而製備。

此處揭示之前驅藥最終將化學性轉換其可被受體辨識之結構，其中化學性轉換之速度將由發生時間及活體內生物作用持續期間而定。本案揭示之分子設計係根據不需依靠額外化學添加物或酵素之分子內化學反應。

胰高血糖素前原(pre-proglucagon)係一種於不同組織中經處理形成許多不同胰高血糖素原(proglucagon)衍生肽之158個胺基酸前體多肽，包括：胰高血糖素（序列編號第701號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-36 載於序列編號第 701號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-36 載於序列編號第 704 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號)及調酸素(OXM；oxyntomodulin，序列編號第 706 號)，其係參與多樣生理功能，包括葡萄糖體內平衡、胰島素分泌、胃排空、及腸道生長、以及食物攝取調節。

胰高血糖素(Glucagon)係對應於胰高血糖素前原之胺基酸 33 至 61 含 29 個胺基酸之胜肽，而胰高血糖素樣肽-1（GIP-1）係經產生為對應於胰高血糖素前原之胺基酸 72 至108 含 37 個胺基酸之胜肽。胰高血糖素樣肽-1(7-36)醯胺（序列編號第 704 號；其 C 端為精胺酸醯胺）或胰高血糖素樣肽-1(7-37)酸（序列編號第第 703 號，其 C 端為甘胺酸）係胰高血糖素樣肽-1 之生物有效形式，其對胰高血糖素樣肽-1 受體基本上展現相當之活性。

胰高血糖素(Glucagon)為一種用於快速治療嚴重低血糖之救命藥物。調酸素（oxyntomodulin）據稱有抑制食慾及減重之藥理活性。胰高血糖素樣肽-1 受體促效劑或穩定態胰高血糖素樣肽-1 類似物證實此胜肽家族對第二型糖尿病是有效之治療方式。此外，由於其依賴葡萄糖作用因此降低低血糖之

機會，相較胰島素療法更為安全。結構活性關係研究顯示這三個胜肽（胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、調酸素）其 N 端組胺酸對所有作用均特別重要，且 N 端延伸形式劇幅降低生物效能。

附加胜肽已知與胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 於結構上相似且具有相同活性。例如促胰島素分泌素-4(Exendin-4)是存在於鈍尾毒蜥（又稱「希拉毒蜥」，Gila monster）唾液，為胰高血糖素樣肽-1 之結構類似物，且與胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 相同可促進胰島素釋放

此外，胃抑胜肽(GIP)也是一種著名之葡萄糖倚賴型胰島素控制胜肽且是賀爾蒙中胰泌素家族成員。胃抑胜肽源自於由胃抑胜肽基因編碼含 153 個胺基酸之蛋白原，並以具生物活性之 42 個胺基酸胜肽(序列編號第 707). 胃抑胜肽源自於由胃抑胜肽基因編碼含 153 個胺基酸之蛋白原，並以具生物活性之 42 個胺基酸胜肽（序列編號第除了於胃中有抑制效果，於葡萄糖存在下，胃抑胜肽可於施予生理性劑量時，釋放由胰島貝他細胞分泌之胰島素。一般認為胃抑胜肽能當促使胰島素釋放之腸內因子，並且於維持葡萄糖恆定上起生理作用。

骨鈣素（Osteocalcin，序列編號第 709 號）為一發現於骨頭及象牙質之非膠原性蛋白。其係由造骨細胞分泌且於礦化及鈣離子恆定方面起作用。骨鈣素據報導可於體內當賀爾蒙，導致胰臟內貝他細胞釋出更多胰島素，同時引起脂肪細胞釋放脂

締素（adiponectin），其係可提昇對胰島素之敏感性。

生物活性胜肽（如骨鈣素、胃抑胜肽、胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1 及調酸素）療法之一個缺點其於血漿中之半生期（胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1 約兩分鐘）相當短。因此為了適當控制血糖，天然胰高血糖素相關胜肽需要持續施予一段特別長之時間。胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 相關胜肽之短半生期係起因於第四型雙胜肽蛋白水解酶（Dipeptidyl Peptidase IV）之快速降解，其係切割於第二及第三個胺基酸之間。此等切割不僅使天然胜肽不活化，而且就胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 而言，切割後縮短形式可於其每一受體作為功能性拮抗劑。因此，需要有能全盤了解胃抑胜肽、胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、調酸素及相關胜肽等藥物作用機制之治療潛力且具較長作用時間之變異物。

【發明內容】

併入本案作為參考資料之呈送材料

電子地其整體皆引用作為本案之參考資料者為一電腦可讀取之核苷酸/胺基酸序列目前呈送並確認如下：One 957 Kb ACII (Text) 檔案名為“序列表 213134”建立於 2010 年 6 月 21 日。

相關申請案之交互參照

本申請案主張在2010年6月24日申請的美國臨時申請案第61/358,188號之優先權，其整體內容皆引用做本案的參考資料。

本發明實施例有關生物活性多肽之前驅藥物衍生物，係選自由：胰高血糖素、促胰島素分泌素-4、胰高血糖素樣肽-1、胰高血糖素樣肽-2、胃抑胜肽、血管活性腸生胜肽（vasoactive intestinal peptide，VIP)、垂體腺苷酸環化酶激活肽-27(Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 27，PACAP-27)、組甲肽（peptide histidine methionine，PHM)、調酸素、胰泌素（secretin）、骨鈣素、生長激素釋放素（growth hormone releasing hormone），及前述之類似物（類似物）、衍生物（衍生物）及結合物（conjugates）。此等前驅藥衍生物包含一雙肽前驅藥，其成份係與透過醯胺連結而與生物活性多肽活性位置共價性鍵結。於某些實施例中，雙肽係與生物活性多肽共價性鍵結於影響生物活性多肽中與其對應受體或輔因子相互作用能力之位置。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係連接於生物活性胜肽之胺基端。後續雙肽移除，係於生理環境及無酵素活性存在下進行，可恢復多肽之整體活性。

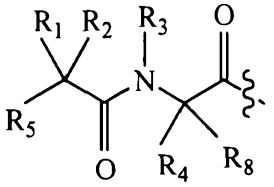
於某些實施例揭示之前驅藥具有一為 A-B-Q 之一般性結構。於此實施例中，Q 為生物活性胜肽，選自於胰高血糖素超級家族胜肽，包括胰高血糖素相關胜肽、骨鈣素及其前述之類似物、衍生物及結合物；而 A-B 表示一透過醯胺連結於生物

活性胜肽之雙肽前驅藥。更具體地說，於某些實施例中，A 表胺基酸或羥基酸，B 表 N-烷基化胺基酸連接於 Q，其連接係透過於 B 之羧基(於 A-B)及 Q 之胺基間形成一醯胺鍵。更甚者，於某些實施例中，A、B 或連接於 A-B 中 Q 之胺基酸為非編碼胺基酸且於磷酸鹽緩衝溶液（PBS）之生理環境約 1-720 小時下，從 Q 化學切割 A-B 至少可達成 90%。於另一實施例中，於磷酸鹽緩衝溶液(PBS)之生理環境約 1 小時至一周下，從 Q 化學切割 A-B 至少可達成 50%。

於某些實施例中，A 和 B 選擇以哺乳類血清中發現之酵素抑制從 Q 酵素性切割 A-B 雙肽。於某些實施例中，A 和/或 B 經選擇以使於磷酸鹽緩衝溶液（PBS）之生理環境下從 Q 切割 A-B 之半生期至多為其於包含有第四型雙胜肽蛋白水解酶溶液中切割之兩倍。（例如：Q 切割 A-B 之半生期速率不會超過有第四型雙胜肽蛋白水解酶存在生理環境之兩倍，此係相對於與前述相同生理環境而沒有此酵素存在之情形下）。於某些實施例中，A 和/或 B 為 D（右旋）-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 D-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 L-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 L-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 D-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 和 B 均為 D-立體異構物組態之胺基酸。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份（A-B）包含具有如化

學式Ⅰ一般性結構之化合物：



Ⅰ

其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群），或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

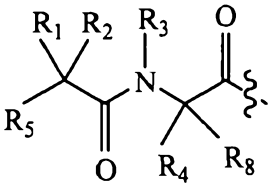
R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R_2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群。

對熟習該項技術者而言很明顯的，當W_1為N時，在生理環境下該N原子連接至H。

於另一實施例中，雙肽前驅藥成份（A-B）包括具有化學式I一般性結構的化合物：



其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O），或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原

子一起形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R1 和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

綜合上述，於某些方面，本發明提供一具有 A-B-Q 一般性結構之前驅藥物，其中 Q 係胰胰高血糖素超級家族胜肽(例如：胰高血糖素相關胜肽、生長激素釋放素(GHRH;序列編號:第 719 號）、血管活性腸生胜肽(VIP;序列編號:第 720 號）、垂體腺苷酸環化酶激活肽 27(PACAP-27;序列編號:721 號）、組甲肽(PHM;序列編號:第 722 號)、或胰泌素(序列編號:第 723 號)，以及其類似物、衍生物及結合物。胰高血糖素超級家族胜肽具有共通之結構特性，包括但不限於 N 端內之胺基酸同系物和 C 端部分內之 α 螺旋結構。一般認為 C 端之部分通常作用於受體連結，而 N 端之部分作用於受體信號傳遞。少數存在於 N 端及 C 端之胺基酸高度保留胰高血糖素超級家族之成員，例如：His1、Gly4、Phe6、Phe22、Val23、Trp25、和 Leu26，胺基酸於這些部位顯示出一致性，於胺基酸支鏈中之保留性取代或者相似。於某些實施例中，Q 為一種胰高血糖素相關胜肽，例如：胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或調酸素

(序列編號:第 706 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-37 載於序列編號第 703 及 707 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號)、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號)，以及前述之類似物、衍生物及結合物。於某些實施例中 Q 為一種胰高血糖素相關胜肽，其係包含胺基酸序列，該序列至少約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超過天然胜肽長度(或是超過對應胰高血糖素位置，見圖 10)之天然胰高血糖素、天然調酸素、天然促胰島素分泌素-4、天然胰高血糖素樣肽-1(7-37)、或天然胃抑胜肽。於其他實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽(Q)包含胺基酸序列：如天然胰高血糖素、天然促胰島素分泌素-4、天然(7-37)胰高血糖素樣肽-1、天然胰高血糖素樣肽-2、天然生長激素釋放素、天然血管活性腸生胜肽、天然垂體腺苷酸環化酶激活肽-27、天然組甲肽、天然調酸素、天然胰泌素或者天然胃抑胜肽，其係有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸修飾。於又一實施例中，Q 包含兩種或更多天然胰高血糖素相關蛋白序列嵌合體之胺基酸序列。於某些實施例中，Q 包含有胺基酸序列，其中該序列包含至少 50%與天然胰高血糖素(序列編號:第 701 號)相同之胺基酸序列，天然胰高血糖素保留對應與序列編號:第 701 號中第 12-29 號胺基酸之 α-螺旋構形。

Q 可為任一種已為本領域之人所熟知之胰高血糖素超級

家族，包含例如：已為本領域之人所熟知之胰高血糖素相關胜肽，當中有些於本文中以不限於例示之方式所披露。各種胰高血糖素樣肽-1 類似物於近期發明中為本領域之人所熟知，請參照：WO2008023050、WO2007030519、WO2005058954、WO2003011892、WO2007046834、WO2006134340、WO2006124529、WO2004022004、WO2003018516、WO2007124461，上述每一揭示之胰高血糖素樣肽-1 類似物或其衍生物之序列或化學式，全體皆引用作為本說明書之參考資料。於某些實施例中，如本文中詳述者，Q 為一個第 1、2、3、4 或、5 類之胰高血糖素樣肽。於本文敘述之任一實施例中，Q 是序列編號為：第 1-684、701-742、801-919、1001-1262、1301-1371、1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號之胰高血糖素樣肽類似物或其衍生物中任一種。

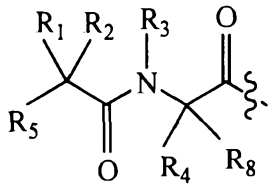
當雙肽前驅藥，例如：A-B 能結合至 Q 上任一位置時，即會干擾到 Q 之活性，如本文揭示實施例中說明之適合 A-B 連結位置之例子。當此位置之編號於文中命名時，係根據天然胰高血糖素(序列編號:第 701 號)之序列位置、胰高血糖素類似物之對應位置、或者其他取決於排列之胰高血糖素超級家族胜肽。參照圖 10，當中顯示特定胰高血糖素超級家族之排列。舉例來說：天然胰高血糖素位置第 24 號係對應於胰高血糖素樣肽－1 之第 24 號位置(7-37)。

於特定實施例中，胰高血糖超級家族胜肽可能包含C端或

者C端胺基酸序列，包括但不限於：COOH、$CONH_2$、GPSSGAPPPS(序列編號:第 710 號)、GPSSGAPPPS-$CONH_2$(序列編號:第 711 號)、調酸素之羧基端延伸、KRNRNNIA(序列編號:第 714 號)或KGKKNDWKHNITQ(序列編號:第 713). 此外，胰血糖素超級家族胜肽之C端胺基酸序列詳如後述。

由另一方面觀之，Q 包含骨鈣素(序列編號:第 709 號)，或胺基酸序列，其係至少具約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超出天然胜肽長度之天然骨鈣素。Q 可包含骨鈣素之類似物，該類似物擁有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個與天然骨鈣素相關之胺基酸。由另一方面觀之，Q 包含生長激素釋放素(GHRH)(序列編號:第 719 號)，或胺基酸序列，其係至少具約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超出天然胜肽長度之天然生長激素釋放素。Q 可包含生長激素釋放素之類似物，該類似物擁有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個與天然生長激素釋放素相關之胺基酸。於某些實施例中，Q 可為已為本領域之人所熟知之任一骨鈣素或生長激素釋放素類似物。

於進一步實施例中，提供一具有為 A-B-Q 之一般性結構之前驅藥，其中 Q 係一種胰高血糖素超級家族胜肽、骨鈣素、及其類似物、衍生物或結合物，其中 A-B 包含如化學式 I 之一般性結構：



I

其中 R_1及R_8係分別選自包含由H及C_1-C_8烷基所組成之群；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及CH_2(C_5-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

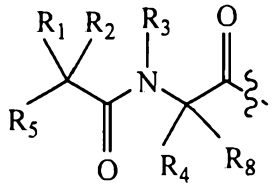
R_6為H、或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群。

若R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環時，R_1及R_2只能為H。

於其他實施例中，提供一具有為 A-B-Q 之一般性結構之

前驅藥，其中 Q 係一種胰高血糖素超級家族胜肽、骨鈣素、及其類似物、衍生物或結合物，其中 A-B 包含如化學式 I 之一般性結構：



I

其中

R_1和R_8 分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基或R_6及R_2和與其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環；以及

R7係選自包含：氫、C_1-C18烷基、C_2-C_{18}

烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH，

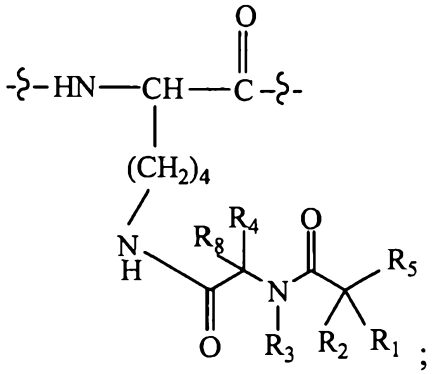
及鹵素所組成之群，

若R_4及R_3和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環時，R_1及R_2不能為H。

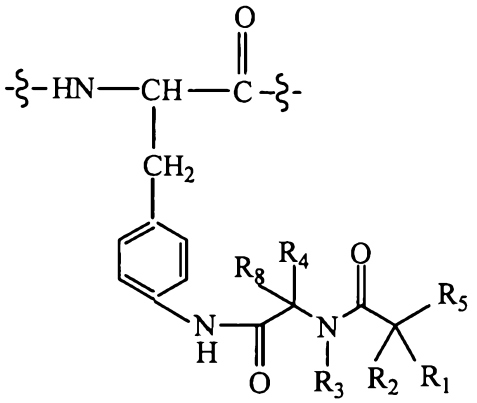
於某些實例中，Q係選自包含：生長激素釋放素(GHRH；序列編號:第 719 號）、血管活性腸生胜肽(VIP;序列編號:第 720 號）、垂體腺苷酸環化酶激活肽 27(PACAP-27;序列編號:721 號）、組甲肽(PHM;序列編號:第 722 號)、或胰泌素(序列編號:第 723 號)、或胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-37 載於序列編號第 703 及 704 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號）、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號)，以及前述之類似物、衍生物及結合物。於某些實施例中，Q為胰高血糖素相關胜肽。

於另一實例中，揭示一種胰高血糖素超級家族、骨鈣素及其類似物、衍生物或結合物之前驅藥類似物，其中該前驅藥基團(A-B)於Q序列中一個或多個內部胺基酸殘基處與Q共價性鍵結，例如：於Q對應於天然胰高血糖素(序列編號:第 701 號)第 12、16、17、18、20、28 或 29 號位置處。舉例來說：於特定實施例中，前驅藥基團(A-B)係直接或透過連接物以取代 Q 中第 20 號位置之 Lys 方式連至 Q，於此實施例中，Q 可能於

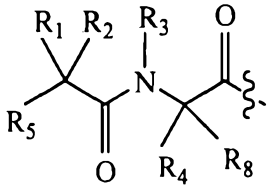
第 20 位置處(相對於天然胰高血糖素序列)包含有取代物，其組成結構包含：



於特定實施例中，前驅藥基團(A-B)係直接或透過連接物以取代 Q 中第 22 號位置之胺基-苯丙胺酸（amino-Phe）方式連至 Q，於此實施例中，Q 可能於第 22 位置處(相對於天然胰高血糖素序列)包含有取代物，其組成結構包含：



前驅藥之基團（A-B）係直接或透過連接物以取代或加成方式連至 Q 的胺基端，其中該 A-B 包含下列結構：



I

其中 R_1及R_8係分別選自包含由H及C_1-C_8烷基所組成之群；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及CH_2(C_5-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

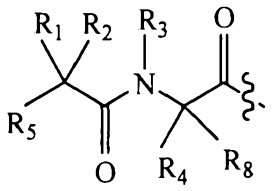
R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群，

附加條件是當R_4及R_3和其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環時，每一R_1及R_2只能為H。

於其他實施例中，前驅藥之基團（A-B）係直接或透過連接物連至Q的胺基端，其中該A-B包含下列結構：



I

其中

R_1和R_8 分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、 (C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基或R_6及R_2和與其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH，及鹵素所組成之群，

附加條件是當R_4及R_3和其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環時，每一R_1及R_2都不是H。

於某些實施例中，只有一個前驅藥之基團連接至Q，例如，於此實施例中，當前驅藥之基團（A-B）連接至Q之N端，

就無前驅藥之基團（A-B）連接至Q序列內部之胺基酸殘基，反之亦然。於某些實施例中，有二或三個前驅藥之基團連接至Q，例如於N端及一或多個內部位置。

【實施方式】

醯胺系胰高血糖素超級家族之胜肽前驅藥物

併入本案作為參考資料之呈送材料

電子地其整體皆引用作為本案之參考資料者為一電腦可讀取之核苷酸/胺基酸序列目前呈送並確認如下：One 957 Kb ACII (Text) 檔案名為 “序列表 213134” 建立於 2010 年 6 月 21 日。

相關申請案之交互參照

本申請案主張在2010年6月24日申請的美國臨時申請案第 61/358,188 號之優先權，其整體內容皆引用做本案的參考資料。

發明背景

胜肽類藥物是一種具有相當短之作用時間及多變療效指數。本發明涉及胜肽類前驅藥物，其中前驅藥物衍生物是用於延遲藥物起效作用且延長其半生期。延遲起效作用之優點在於

能於前驅藥物活化之前散佈到全身。因此，施用前驅藥可排除於施予時最高活性所導致之併發症且可增加原母藥之療效指數。

受體辨識及胜肽與蛋白質促效劑是許多胜肽與蛋白質類藥物降解之主要途徑。因此胜肽藥物與其受體結合將導致生物刺激，但於藥理學上誘發經胜肽或蛋白質之酵素性降解亦會開啟胜肽/蛋白質之後續不活化。根據本發明，前驅藥可以抑制前驅藥辨識對應受體為策略來延長胜肽或蛋白質而製備。

此處揭示之前驅藥最終將化學性轉換其可被受體辨識之結構，其中化學性轉換之速度將由發生時間及活體內生物作用持續期間而定。本案揭示之分子設計係根據不需依靠額外化學添加物或酵素之分子內化學反應。

胰高血糖素前原(pre-proglucagon)係一種於不同組織中經處理形成許多不同胰高血糖素原(proglucagon)衍生肽之158個胺基酸前體多肽，包括：胰高血糖素（序列編號第701號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-36 載於序列編號第 701號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-36 載於序列編號第 704 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號)及調酸素(OXM；oxyntomodulin，序列編號第 706 號)，其係參與多樣生理功能，包括葡萄糖體內平衡、胰島素分泌、胃排空、及腸道生長、以及食物攝取調節。

胰高血糖素(Glucagon)係對應於胰高血糖素前原之胺基

酸 33 至 61 含 29 個胺基酸之胜肽，而胰高血糖素樣肽-1（GIP-1）係經產生為對應於胰高血糖素前原之胺基酸 72 至 108 含 37 個胺基酸之胜肽。胰高血糖素樣肽-1(7-36)醯胺（序列編號第 704 號；其 C 端為精胺酸醯胺）或胰高血糖素樣肽-1(7-37)酸（序列編號第第 703 號，其 C 端為甘胺酸）係胰高血糖素樣肽-1 之生物有效形式，其對胰高血糖素樣肽-1 受體基本上展現相當之活性。

胰高血糖素(Glucagon)為一種用於快速治療嚴重低血糖之救命藥物。調酸素（oxyntomodulin）據稱有抑制食慾及減重之藥理活性。胰高血糖素樣肽-1 受體促效劑或穩定態胰高血糖素樣肽-1 類似物證實此胜肽家族對第二型糖尿病是有效之治療方式。此外，由於其依賴葡萄糖作用因此降低低血糖之機會，相較胰島素療法更為安全。結構活性關係研究顯示這三個胜肽（胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、調酸素）其 N 端組胺酸對所有作用均特別重要，且 N 端延伸形式劇幅降低生物效能。

附加胜肽已知與胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 於結構上相似且具有相同活性。例如促胰島素分泌素-4(Exendin-4)是存在於鈍尾毒蜥（又稱「希拉毒蜥」，Gila monster）唾液，為胰高血糖素樣肽-1 之結構類似物，且與胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 相同可促進胰島素釋放。

此外，胃抑胜肽(GIP)也是一種著名之葡萄糖倚賴型胰島

素控制胜肽且是賀爾蒙中胰泌素家族成員。胃抑胜肽源自於由胃抑胜肽基因編碼含 153 個胺基酸之蛋白原，並以具生物活性之 42 個胺基酸胜肽(序列編號第 707). 胃抑胜肽源自於由胃抑胜肽基因編碼含 153 個胺基酸之蛋白原，並以具生物活性之 42 個胺基酸胜肽（序列編號第除了於胃中有抑制效果，於葡萄糖存在下，胃抑胜肽可於施予生理性劑量時，釋放由胰島貝他細胞分泌之胰島素。一般認為胃抑胜肽能當促使胰島素釋放之腸內因子，並且於維持葡萄糖恆定上起生理作用。

骨鈣素（Osteocalcin，序列編號第 709 號）為一發現於骨頭及象牙質之非膠原性蛋白。其係由造骨細胞分泌且於礦化及鈣離子恆定方面起作用。骨鈣素據報導可於體內當賀爾蒙，導致胰臟內貝他細胞釋出更多胰島素，同時引起脂肪細胞釋放脂締素（adiponectin），其係可提昇對胰島素之敏感性。

生物活性胜肽（如骨鈣素、胃抑胜肽、胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1 及調酸素）療法之一個缺點其於血漿中之半生期（胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1 約兩分鐘）相當短。因此為了適當控制血糖，天然胰高血糖素相關胜肽需要持續施予一段特別長之時間。胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 相關胜肽之短半生期係起因於第四型雙胜肽蛋白水解酶（Dipeptidyl Peptidase IV）之快速降解，其係切割於第二及第三個胺基酸之間。此等切割不僅使天然胜肽不活化，而且就胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 而言，切割後縮短形式可於其每一受體作

為功能性拮抗劑。因此，需要有能全盤了解胃抑胜肽、胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、調酸素及相關胜肽等藥物作用機制之治療潛力且具較長作用時間之變異物。

摘要

本發明實施例有關生物活性多肽之前驅藥物衍生物，係選自由：胰高血糖素、促胰島素分泌素-4、胰高血糖素樣肽-1、胰高血糖素樣肽-2、胃抑胜肽、血管活性腸生胜肽（vasoactive intestinal peptide，VIP)、垂體腺苷酸環化酶激活肽-27(Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 27，PACAP-27)、組甲肽（peptide histidine methionine，PHM)、調酸素、胰泌素（secretin）、骨鈣素、生長激素釋放素（growth hormone releasing hormone），及前述之類似物（類似物）、衍生物（衍生物）及結合物（conjugates）。此等前驅藥衍生物包含一雙肽前驅藥，其成份係與透過醯胺連結而與生物活性多肽活性位置共價性鍵結。於某些實施例中，雙肽係與生物活性多肽共價性鍵結於影響生物活性多肽中與其對應受體或輔因子相互作用能力之位置。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係連接於生物活性胜肽之胺基端。後續雙肽移除，係於生理環境及無酵素活性存在下進行，可恢復多肽之整體活性。

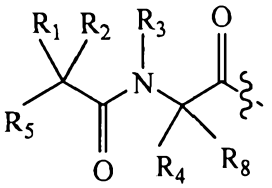
於某些實施例揭示之前驅藥具有一為 A-B-Q 之一般性結構。於此實施例中，Q 為生物活性胜肽，選自於胰高血糖素超

級家族胜肽，包括胰高血糖素相關胜肽、骨鈣素及其前述之類似物、衍生物及結合物；而 A-B 表示一透過醯胺連結於生物活性胜肽之雙肽前驅藥。更具體地說，於某些實施例中，A 表胺基酸或羥基酸，B 表 N-烷基化胺基酸連接於 Q，其連接係透過於 B 之羧基(於 A-B)及 Q 之胺基間形成一醯胺鍵。更甚者，於某些實施例中，A、B 或連接於 A-B 中 Q 之胺基酸為非編碼胺基酸且於磷酸鹽緩衝溶液（PBS）之生理環境約 1-720 小時下，從 Q 化學切割 A-B 至少可達成 90%。於另一實施例中，於磷酸鹽緩衝溶液（PBS）之生理環境約 1 小時至一周下，從 Q 化學切割 A-B 至少可達成 50%。

於某些實施例中，A 和 B 選擇以哺乳類血清中發現之酵素抑制從 Q 酵素性切割 A-B 雙肽。於某些實施例中，A 和/或 B 經選擇以使於磷酸鹽緩衝溶液（PBS）之生理環境下從 Q 切割 A-B 之半生期至多為其於包含有第四型雙胜肽蛋白水解酶溶液中切割之兩倍。（例如：Q 切割 A-B 之半生期速率不會超過有第四型雙胜肽蛋白水解酶存在生理環境之兩倍，此係相對於與前述相同生理環境而沒有此酵素存在之情形下）。於某些實施例中，A 和/或 B 為 D（右旋）-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 D-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 L-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 L-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 D-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 和 B 均為 D-立體異構物組

態之胺基酸。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份（A-B）包含具有如化學式I一般性結構之化合物：



I

其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群），或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

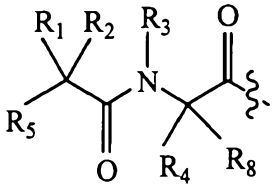
R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R_2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群。

對熟習該項技術者而言很明顯的，當W_1為N時，在生理環境下該N原子連接至H。

於另一實施例中，雙肽前驅藥成份（A-B）包括具有化學式I一般性結構的化合物：



其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O），或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷

基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

綜合上述，於某些方面，本發明提供一具有 A-B-Q 一般性結構之前驅藥物，其中 Q 係胰胰高血糖素超級家族胜肽(例如：胰高血糖素相關胜肽、生長激素釋放素(GHRH;序列編號:第 719 號）、血管活性腸生胜肽(VIP;序列編號:第 720 號）、垂體腺苷酸環化酶激活肽 27(PACAP-27;序列編號:721 號）、組甲肽(PHM;序列編號:第 722 號)、或胰泌素(序列編號:第 723 號)，以及其類似物、衍生物及結合物。胰高血糖素超級家族胜肽具有共通之結構特性，包括但不限於 N 端內之胺基酸同系物和 C 端部分內之 α 螺旋結構。一般認為 C 端之部分通常作用於受體連結，而 N 端之部分作用於受體信號傳遞。少數存在於 N 端及 C 端之胺基酸高度保留胰高血糖素超級家族之成員，例如：His1、Gly4、Phe6、Phe22、Val23、Trp25、和

Leu26，胺基酸於這些部位顯示出一致性，於胺基酸支鏈中之保留性取代或者相似。於某些實施例中，Q為一種胰高血糖素相關胜肽，例如：胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或調酸素(序列編號:第 706 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-37 載於序列編號第 703 及 707 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號)、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號)，以及前述之類似物、衍生物及結合物。於某些實施例中 Q 為一種胰高血糖素相關胜肽，其係包含胺基酸序列，該序列至少約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超過天然胜肽長度(或是超過對應胰高血糖素位置，見圖 10)之天然胰高血糖素、天然調酸素、天然促胰島素分泌素-4、天然胰高血糖素樣肽-1(7-37)、或天然胃抑胜肽。於其他實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽(Q)包含胺基酸序列：如天然胰高血糖素、天然促胰島素分泌素-4、天然(7-37)胰高血糖素樣肽-1、天然胰高血糖素樣肽-2、天然生長激素釋放素、天然血管活性腸生胜肽、天然垂體腺苷酸環化酶激活肽-27、天然組甲肽、天然調酸素、天然胰泌素或者天然胃抑胜肽，其係有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸修飾。於又一實施例中，Q 包含兩種或更多天然胰高血糖素相關蛋白序列嵌合體之胺基酸序列。於某些實施例中，Q 包含有胺基酸序列，其中該序列包含至少 50%與天然胰高血糖素(序列編號:

第 701 號)相同之胺基酸序列，天然胰高血糖素保留對應與序列編號:第 701 號中第 12-29 號胺基酸之 α-螺旋構形。

Q 可為任一種已為本領域之人所熟知之胰高血糖素超級家族，包含例如：已為本領域之人所熟知之胰高血糖素相關胜肽，當中有些於本文中以不限於例示之方式所披露。各種胰高血糖素樣肽-1 類似物於近期發明中為本領域之人所熟知，請參照：WO2008023050、WO2007030519、WO2005058954、WO2003011892、WO2007046834、WO2006134340、WO2006124529、WO2004022004、WO2003018516、WO2007124461，上述每一揭示之胰高血糖素樣肽-1 類似物或其衍生物之序列或化學式，全體皆引用作為本說明書之參考資料。於某些實施例中，如本文中詳述者，Q 為一個第 1、2、3、4 或、5 類之胰高血糖素樣肽。於本文敘述之任一實施例中，Q 是序列編號為：第 1-684、701-742、801-919、1001-1262、1301-1371、1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號之胰高血糖素樣肽類似物或其衍生物中任一種。

當雙肽前驅藥，例如：A-B 能結合至 Q 上任一位置時，即會干擾到 Q 之活性，如本文揭示實施例中說明之適合 A-B 連結位置之例子。當此位置之編號於文中命名時，係根據天然胰高血糖素(序列編號:第 701 號)之序列位置、胰高血糖素類似物之對應位置、或者其他取決於排列之胰高血糖素超級家族胜肽。參照圖 10，當中顯示特定胰高血糖素超級家族之排列。

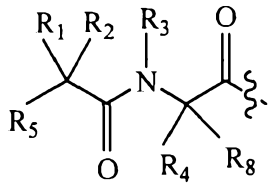
舉例來說：天然胰高血糖素位置第 24 號係對應於胰高血糖素樣肽－1 之第 24 號位置(7-37)。

於特定實施例中，胰高血糖超級家族胜肽可能包含C端或者C端胺基酸序列，包括但不限於：COOH、$CONH_2$、GPSSGAPPPS(序列編號:第 710 號)、GPSSGAPPPS-$CONH_2$(序列編號:第 711 號)、調酸素之羧基端延伸、KRNRNNIA(序列編號:第 714 號)或KGKKNDWKHNITQ(序列編號:第 713). 此外，胰血糖素超級家族胜肽之C端胺基酸序列詳如後述。

由另一方面觀之，Q 包含骨鈣素(序列編號:第 709 號)，或胺基酸序列，其係至少具約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超出天然胜肽長度之天然骨鈣素。Q 可包含骨鈣素之類似物，該類似物擁有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個與天然骨鈣素相關之胺基酸。由另一方面觀之，Q 包含生長激素釋放素(GHRH)(序列編號:第 719 號)，或胺基酸序列，其係至少具約 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%相同之超出天然胜肽長度之天然生長激素釋放素。Q 可包含生長激素釋放素之類似物，該類似物擁有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個與天然生長激素釋放素相關之胺基酸。於某些實施例中，Q 可為已為本領域之人所熟知之任一骨鈣素或生長激素釋放素類似物。

於進一步實施例中，提供一具有為 A-B-Q 之一般性結構

之前驅藥，其中 Q 係一種胰高血糖素超級家族胜肽、骨鈣素、及其類似物、衍生物或結合物，其中 A-B 包含如化學式 I 之一般性結構：



I

其中 R_1及R_8係分別選自包含由H及C_1-C_8烷基所組成之群；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及CH_2(C_5-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環；

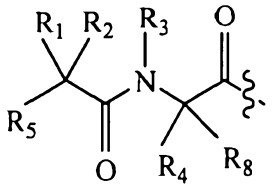
R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、或R_6及R_2和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環；以及

R_7選自於由 H 及 OH 之群。

若R_4及R_3和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環時，R_1及R_2只能為H。

於其他實施例中，提供一具有為 A-B-Q 之一般性結構之前驅藥，其中 Q 係一種胰高血糖素超級家族胜肽、骨鈣素、及其類似物、衍生物或結合物，其中 A-B 包含如化學式 I 之一般性結構：



I

其中

R_1和R_8 分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為 H、C_1-C_8烷基或 R_6及 R_2和與其相接原子一起形成之 5 碳或 6 碳雜環；以及

R_7係選自包含：氫、C_1-C18 烷基、C_2-C_{18}

烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH，

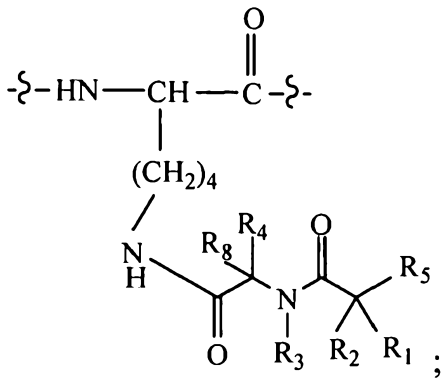
及鹵素所組成之群，

若 R_4及 R_3和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環時，R_1及 R_2不能為 H。

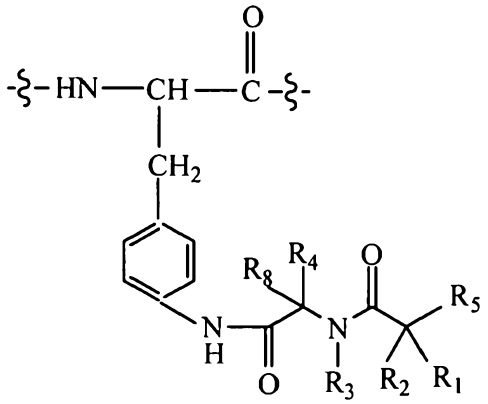
於某些實例中，Q 係選自包含：生長激素釋放素(GHRH；序列編號:第 719 號）、血管活性腸生胜肽(VIP;序列編號:第 720 號)、垂體腺苷酸環化酶激活肽 27(PACAP-27;序列編號:721 號）、組甲肽(PHM;序列編號:第 722 號)、或胰泌素(序列編號:第 723 號)、或胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1，胺基酸 7-37 載於序列編號第 703 及 704 號）、胰高血糖素樣肽-2(GLP-2，序列編號第 708 號）、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號)，以及前述之類似物、衍生物及結合物。於某些實施例中，Q 為胰高血糖素相關胜肽。

於另一實例中，揭示一種胰高血糖素超級家族、骨鈣素及其類似物、衍生物或結合物之前驅藥類似物，其中該前驅藥基團(A-B)於 Q 序列中一個或多個內部胺基酸殘基處與 Q 共價性鍵結，例如：於 Q 對應於天然胰高血糖素(序列編號:第 701 號)第 12、16、17、18、20、28 或 29 號位置處。舉例來說：於特定實施例中，前驅藥基團(A-B)係直接或透過

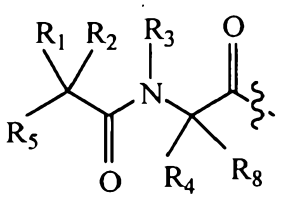
連接物以取代 Q 中第 20 號位置之 Lys 方式連至 Q，於此實施例中，Q 可能於第 20 位置處(相對於天然胰高血糖素序列)包含有取代物，其組成結構包含：



於特定實施例中，前驅藥基團(A-B)係直接或透過連接物以取代 Q 中第 22 號位置之胺基-苯丙胺酸（amino-Phe）方式連至 Q，於此實施例中，Q 可能於第 22 位置處(相對於天然胰高血糖素序列)包含有取代物，其組成結構包含：



前驅藥之基團（A-B）係直接或透過連接物以取代或加成方式連至 Q 的胺基端，其中該 A-B 包含下列結構：



I

其中 R_1 及 R_8 係分別選自包含由 H 及 C_1-C_8 烷基所組成之群；

R_2 及 R_4 係分別選自包含：H、C_1-C_8 烷基、C_2-C_8 烯基、(C_1-C_4 烷基)OH、(C_1-C_4 烷基)SH、(C_2-C_3 烷基)SCH_3、(C_1-C_4 烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4 烷基)COOH、(C_1-C_4 烷基)NH_2、(C_1-C_4 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4 烷基)(C_3-C_6 環烷基)、(C_0-C_4 烷基)(C_6-C_{10} 芳香族羥基)R_7、及 CH_2(C_5-C_9 雜環芳香基)所組成之群，或 R_1 及 R_2 和與其相接之原子形成之 C_3-C_6 環烷基；

R_3 係選自包含：C_1-C_8 烷基、(C_1-C_4 烷基)OH、(C_1-C_4 烷基)NH_2、(C_1-C_4 烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或 R_4 及 R_3 和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環；

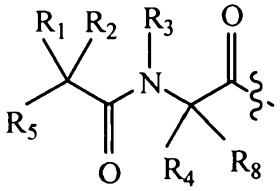
R_5 為 NHR_6 或 OH；

R_6 為 H、或 R_6 及 R_2 和與其相接之原子形成之 5 碳或 6 碳雜環；以及

R_7 選自於由 H 及 OH 之群，

附加條件是當 R_4 及 R_3 和其相接原子一起形成之 5 碳或 6 碳雜環時，每一 R_1 及 R_2 只能為 H。

於其他實施例中，前驅藥之基團（A-B）係直接或透過連接物連至 Q 的胺基端，其中該 A-B 包含下列結構：



I

其中

R_1和R_8分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)SH、(C_3-C_6)環烷基所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基或R_6及R_2和與其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH，及鹵素所組成之群，

附加條件是當R_4及R_3和其相接原子一起形成之5碳或6碳雜環時，每一R_1及R_2都不是H。

於某些實施例中，只有一個前驅藥之基團連接至Q，例如，於此實施例中，當前驅藥之基團（A-B）連接至Q之N端，就無前驅藥之基團（A-B）連接至Q序列內部之胺基酸殘

基，反之亦然。於某些實施例中，有二或三個前驅藥之基團連接至Q，例如於N端及一或多個內部位置。

圖示簡單說明

圖1係飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity,DIO）老鼠腹膜注射一週15或70奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之胰高血糖素類似物之體重變化圖表。老鼠於注射下列物質後每日稱重 (N=8)：賦形劑▼、胰高血糖素超級家族胜肽A（簡稱胜肽）劑量為 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▷)或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▶)、或胜肽A之前驅藥衍生物其具一雙肽透過醯胺鍵連結至胜肽A之N端，其中該雙肽係：$Aib^{-1}Pro^{0}$（施予劑量15奈莫耳/公斤（nmol/kg）(○)或70奈莫耳/公斤（nmol/kg）(●))、$Aib^{-1}dPro^{0}$（施予劑量70奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◇))、$Lys^{-1}Sar^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◆))、$dAla^{-1}Pro^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◀))或 $Ac\text{-}Aib^{-1}Pro^{-1}$(施予劑量70奈莫耳/公斤（nmol/kg）(■))。

圖2係飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity,DIO）老鼠腹膜注射之體重變化表：一週劑量為：僅含賦形劑(◆)之劑量為0、5、3、15或70奈莫耳/公斤（nmol/kg）、胜肽A（劑量為 0.5▲、3▶、15▼或 70◀奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)或$Lys^{-1}Sar^{0}$-胜肽A（劑量為 0.5△、3▷、15▽或 70◁奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)。

圖 3 係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▲)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) 胜肽 A(劑量為 15◁或 70◀奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $Lys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A(劑量為 15▷或 70▶奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $dLys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A(劑量為 15□或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。

圖 4 係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負十五分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▼)、或 2 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(■)，

(B) Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為 1K連接於Lys側鏈之聚乙二醇鏈)

(C) Lys^{-1}(Y),Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)

(D) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(▶)，

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-15、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。

圖 5 係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升，mg/dL)圖表。老鼠在負十五分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 20 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(▶)，或 0.67 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(■)，

(B) Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為 1K連接於Lys側鏈之聚乙二醇鏈)

(C) Lys^{-1}(Y)、Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-15、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。

圖 6 飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高

血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▼)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) 胜肽 A(劑量為 15△或 70▲奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A，(為 15□或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $Lys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A(劑量為 15▷或 70▶奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖，其後經過 24 小時（請參見圖 7）。標示之血糖值於對應葡萄糖溶液第一次施予之時點：第-60、0、15、30、60及 120 分鐘測量（即 0 分鐘時點。）

圖 7 為飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)血糖值（毫克/分升，mg/dL)圖表，係老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) 胜肽 A(劑量為 15△或 70▲奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A，(為 15◇或 70▽奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $Lys^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 A(劑量為 15◆或 70■奈莫耳/公斤

nmol/kg/day)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖，其後經過 24 小時。標示之血糖值於對應 24 小時後葡萄糖溶液第二次施予之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。

圖 8 係表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)腹膜注射以 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之標示化合物後，其體重變化資料。標示體重測定於施予化合物七天後。

圖 9A-B表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)血糖（BG）值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠腹膜注射僅含賦形劑之劑量或前驅藥胜肽，其中前驅藥胜肽係於以 25%葡萄糖之鹽溶液（其係為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）注射之第 24、8、4、或 1 小時前注射。標示之血糖值於對應葡萄糖溶液注射之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。圖 9A表示施予$Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(即：包含Lys^{-1}-Sar^{0}之前驅藥成份)之血糖值。圖 9B表示施予$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(例如：包含D-Lys^{-1}-Sar^{0}之前驅藥成份)之血糖值。

圖 10 表示多種胰高血糖素超級家族胜肽及其相關片段之胺基酸序列排列。該胺基酸序列表示為：生長激素釋放素（序列編號第 719 號）、組異肽（PHI）(序列編號:第 722 號）、血管活性腸生胜肽(序列編號:第 720 號）、垂體腺苷酸環化酶

激活肽-27(序列編號:第 721 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(序列編號:第 703 號)、或胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或調酸素(序列編號:第 706 號）、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號）、胰高血糖素樣肽-2(序列編號:第 708 號)、或胰泌素(序列編號:第 724 號)。

圖 11 表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表，其係皮下注射一劑僅含賦形劑之劑量或 10 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胰高血糖素超級家族胜肽 C（簡稱胜肽 C），

(B)dK-Sar-胜肽 C，

(C)dK-Gly(N-Hexyl)-胰高血糖素超級家族胜肽 B(簡稱胜肽 B)，或

(D)dK-F(N-Me)-胜肽 C。

該老鼠係 5.5 個月大且以高脂肪含量食物餵食約 2 個月。血糖濃度於注射後第 0、2、4、24 及 72 小時測量。

圖 12 表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）之體重變化圖表，其係皮下注射單一賦形劑之劑量或 10 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胜肽 C，

(B)dK-Sar-胜肽 C，

(C)dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 B，或

(D)dK-F(N-Me)-胜肽 C。

該老鼠係 5.5 個月大且以高脂肪含量食物餵食約 2 個月。食物攝取量和脂肪量於為期一周之研究中監測。

圖 13A 及 13B 表示 dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 B (圖 13A)及 dK-Sar-胜肽 C (圖 13B) 於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖 14 表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）之體重變化圖表，其係皮下注射單一劑量為 3、10 或 30 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之賦形劑或下列任一物質：

(A) 胜肽 C，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C，或

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

於此研究之第 1、3、5 及 7 天測量體重。該老鼠係 5.5 個月大，具初期平均體重為 31.2 g，且定期以飼料餵食約 5 個月。

圖 15A-C 表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（n = 8）之血糖濃度(mg/dL)圖表，其係皮下注射單一劑量為 3、10 或 30 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之賦形劑或下列任一物質：

(A) 胜肽 C，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C，或

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

於腹膜取得之標示血糖濃度於第一天(圖 15A)、第三天(圖 15B)，及第五天(圖 15C)。該老鼠係 5 個月大且定期以飼料餵

食約 5 個月。

圖 16A-16C 表示 dLys-Gly(N-Hexyl)-胜肽 C (圖 16A)及 dLys-Sar-胜肽 C(圖 16B)以及 dLys-Phe(N-Methyl)-胜肽 C(圖 16C)於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖 17A-17D 表示 Aib-Sar-胜肽 D(圖 17A)、 dLys-Sar-胜肽 D(圖 17B)、dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 D(圖 17C)以及 dLys-Phe(N-Methyl)- 胜肽 D(圖 17D)於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖 18 表示以超過 72 小時的期間老鼠中血糖值的指示濃度的胜肽 D 以及一 Aib-Sar-胜肽 D 作單一皮下注射劑量影響之圖表。

發明說明

定義

於本發明之說明及請求項中，將使用依照下列定義之術語。

如本文所使用之術語：「前驅藥」，係指任何充分顯現其藥理作用之經過化學修飾之化合物。

如本文所使用之術語：「胺基酸」，包含：含胺基及和羧基兩官能基之任何分子，其中胺基及羧基係連至相同碳（α

碳）。該α碳視情況具有一或二個進一步之有機取代物。該胺基酸係藉由其名稱之三個編碼、一個編碼或某些情況係以其側鏈名稱而標示。舉例來說，一非自然胺基酸包含有一環己烷基，該環己烷基係連接至α碳者，稱之為「環己烷」或「環己烷基」。本發明所揭示之胺基酸標示中未明確說明胺基酸之立體化學，意指包含L或D型之胺基酸，或外消旋化合物。然而，於例子中，有一種胺基酸，其係以其名稱之三個編碼及一個右上標號標號所標示(例如：Lys^{-1})，此等標示係為明確說明該天然胺基酸為L型，而D型之胺基酸則以小寫d及右上標號所標示（例如：$dLys^{-1}$）。

如本文所使用之術語：「羥基酸」係指一胺基酸經修改，係將代胺基酸之α碳取代為羥基。

如本文所使用之術語：「非編碼胺基酸」，包含任何非L–異構物(isomer)之下列20種胺基酸中任一種：丙胺酸(Ala)、半胱胺酸（Cys）、天冬胺酸（Asp）、麩胺酸（Glu）、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、離胺酸（Lys）、白胺酸（Leu）、甲硫胺酸（Met）、天冬醯胺酸(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、精胺酸(Arg)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸（Tyr）。

「雙肽」係α-胺基酸或α-羥基酸透過肽鍵互相連結之結果。

如本文所使用之術語：「化學性切割」於無進一步限定下，係包含會導致共價性化學鍵裂解之非酵素性反應。

「生物活性多肽」係指可於生物體外及/或體內產生生物效應之多肽。

如本文所使用之「醯化」胺基酸係一種胺基酸，包含有醯基，不論以何種方式產生，其係對自然生成之胺基酸而言為非自然者。產生醯化胺基酸及胜肽之例示方法已為人所熟知，包括於內含胜肽之前醯化胺基酸，或於合成胜肽之後進行胜肽之化學性醯化。於某些實施例中，該醯基導致胜肽具有一或多個下列作用：(i)於循環時延長半生期，(ii)延遲起效作用，(iii)延展作用期間，(iv)或增進對蛋白酶如：第四型雙胜肽蛋白水解酶之抗性，和(v)增加於胰高血糖素超級家族胜肽或骨鈣素胜肽受體之效能。

如本文所使用之「烷化」胺基酸係一種胺基酸，包含有烷基，不論以何種方式產生，其係對自然生成之胺基酸而言為非自然者。產生烷化胺基酸及胜肽之例示方法已為人所熟知，包括於內含胜肽之前烷化胺基酸或於合成胜肽之後進行胜肽之化學性烷化。無任何特定理論規範下，據信胜肽烷基化將達成相似，即不相同之如：胜肽醯基化效果，例如：於循環時延長半生期、延遲起效作用、延展作用期間、或增進對蛋白酶如：第四型雙胜肽蛋白水解酶之抗性、增加於胰高血糖素超級家族胜肽或骨鈣素胜肽受體之效能。

如本文所使用之廣義「胜肽」係指包含經修飾胺基及羧基端之胜肽。例如，一胺基酸序列標示之標準胺基酸意指包含於N及C端之胺基酸，亦包含對應於N端之羥基酸及/或C端經修飾之胺基酸，其係將末端羧酸取代為醯胺。

如本文所使用之術語：「藥學可接受載體」包括任何標準的藥學載體，例如磷酸鹽緩衝液、水、乳化劑諸如油/水、水/油，及各種濕潤劑。該術語亦包含任何經由美國聯邦政府管理機構所准許或美國藥典中列出用於動物，包括人類之成份。

如本文所使用之術語：「藥學可接受鹽類」係指包括各種保留有原化合物生物活性之化合物鹽類，且非為生物上或其他方面所排斥。如本文所述之許多化合物係可藉由胺基、羧基或其他相似之官能基而形成酸性或鹼性鹽類。

藥學可接受鹼性添加鹽類可經由無機或有機鹼製成。由無機鹼衍生之鹽類，包括鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽及鎂鹽。由有機鹼衍生之鹽類，包括但不限於例如一級、二級及三級胺。

藥學可接受酸性添加鹽類係可經由無機或有機酸製成。由無機酸衍生之鹽類，包括氯化氫、嗅化氫、硫酸、硝酸、磷酸等。由有機酸衍生之鹽類，包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、桂皮酸、杏仁酸、甲基磺酸、乙基磺酸、p-甲苯磺酸、水楊酸等。

如本文所使用之術語：「治療」，係包括預防特定疾病或

症狀，或減輕特定之疾病或症狀及/或防止或消除該病症。舉例來說，如本文所使用之術語「治療糖尿病」一般將係指朝正常值之方向改變葡萄糖血中濃度，並可視給定情況而包括提高或降低血糖值。

如本文所述前驅藥之「有效」量或「藥理有效」量，係指無毒性且具有足夠量以提供所需效果之前驅藥。例如：所需效果係指預防或治療高血糖症狀。所謂「有效」量係視情況而不同，取決於年齡及個體之一般情況，施予之模式等等。因此，並非一定可以定義一精確之「有效量」。然而，用在任何個體之適當「有效」量可經由在該領域具有通常知識者藉經驗之累積所決定。

術語：「非經腸道」係指不通過供給營養的管道，而係經由一些其他途徑諸如皮下、肌肉內、脊椎內、或靜脈內。

如本文所使用之術語：「同一性」係指兩個或更多序列間之相似度。同一性係由相同之殘基數目除以殘基總數再乘以100成為百分比所測得。因此，確實完全相同序列之兩副本具100%之同一性，而兩序列間相較於另一序列，具胺基酸刪除，添加或取代者，則具有較低之同一性。該領域具有通常知識者將可以一些電腦程式，如使用如 BLAST(Basic Local Alignment Search Tool, Altschul et al. (1993) J. Mol. Biol. 215:403-410）此類之演算法而辨認，即可決定序列同一性。

術語「胰高血糖素相關胜肽」，係指於任一或多個胰高血

糖素、胰高血糖素樣肽-1、胰高血糖素樣肽-2及胃抑胜肽受體具生物活性(當促效劑或拮抗劑)之胜肽，並包含胺基酸序列，該序列具有與天然胰高血糖素、天然調酸素、天然促胰島素分泌素-4、天然胰高血糖素樣肽-1、天然胰高血糖素樣肽-2、或天然胃抑胜肽比較，至少 40%之序列同一性(例如：45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%)。除非另有說明，任何關於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸位置(如：前驅藥基團、結合物基團、親水性聚合物、醯基化或烷基化之連接(或稱鍵結)係指對應於天然胰高血糖素胺基酸序列之位置(序列編號第 701 號)。 701).

術語「胰高血糖素超級家族胜肽」係指胜肽之群組，其 N 端及 C 端區域之結構相關。(請參考，例如 Sherwood et al., Endocrine Reviews 21: 619-670 (2000))此群組之成員包含所有胰高血糖素相關胜肽，亦包含生長激素釋放素(GHRH;序列編號第 719 號)、血管活性腸生胜肽(VIP；序列編號第 720 號)、垂體腺苷酸環化酶激活肽 27(PACAP-27；序列編號第 721 號)、組異肽(peptide histidine isoleucine ，PHI)、組甲肽(PHM;序列編號:第 722 號)、或胰泌素(序列編號:第 723 號)，以及其類似物、衍生物及結合物，其係具有高達 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個相對於天然胜肽之胺基酸修飾。此等胜肽更可保留與胰高血糖素超級家族胜肽受體交互作用(促效劑或拮抗劑)之能力。除非另有說明，任何關於胰高血糖素超

級家族胜肽之胺基酸位置（如：前驅藥基團、結合物基團、親水性聚合物、醯基化或烷基化之連接（或稱鍵結）係指對應於天然胰高血糖素胺基酸序列之位置（序列編號第 701 號）。參照圖 10，其係顯示代表性胰高血糖素超級家族之排列。

術語：「胰高血糖素樣肽-1 促效劑（GLP-1 agonist）」係指促進胰高血糖素樣肽-1 受體活性之化合物，其係利用 cAMP 產量之有效體外模式分析而測定，例如於 2007 年 5 月 18 日已公開之世界專利申請案第 WO2007/056362 號中，例子十三所述內容明確地引用作為本說明書之參考資料。

如本文所使用之術語：「天然胰高血糖素樣肽-1（native GLP-1）」係為一代表胰高血糖素樣肽-1(7-36)醯胺(包含序列編號第 704 號)、胰高血糖素樣肽-1(7-37)酸(包含序列編號第 703 號)或此二種化合物混合之通稱。此處使用之「胰高血糖素樣肽-1」，於無進一步指定下，係指天然胰高血糖素樣肽-1。

如本文所使用之術語：「胰高血糖素胜肽（glucagon peptide）」係為一代表序列編號第 701 號之自然界存在之胰高血糖素胜肽及其修飾衍生物之通稱，該修飾衍生物具有一或多個關於天然胰高血糖素序列之修飾，其修飾係任選但不限於取代於胺基酸第 1、2、5、7、8、10、12、13、14、16、17、18、24、28 及 29 號位置。一般而言，關於以數字表示之特殊胺基酸位置（第 28 號位置）對應於天然胰高血糖素之胺基酸位置（序列編號第 701 號）或其類似物之對應胺基酸位置。例如，

關於第 28 號位置係指對應於一胰高血糖素類似物（其序列編號第 701 號序列之第一個胺基酸被刪除）之第 27 號位置。同樣地，關於第 28 號位置係指對應於一胰高血糖素類似物（其序列編號第 701 號序列之 N 端前添加一個胺基酸）之第 29 號位置。

如本文所使用之術語：「胰高血糖素樣肽-1 胜肽（GLP-1 peptide）」係為一代表胰高血糖素樣肽-1 及其修飾衍生物之通稱，該修飾衍生物具有一或多個關於天然胰高血糖素樣肽-1 序列之修飾。

如本文所使用之胺基酸之「修飾（modification）」係指一個胺基酸之取代、添加或刪除並包含任何人體內常見之 20 種胺基酸、特殊或非自然界產生之胺基酸之取代或添加。特殊胺基酸之購買來源包括：Sigma-Aldrich(Milwaukee,WI)、ChemPep Inc.(Miami,FL)，以及 Genzyme Pharmaceuticals(Cambridge,MA)等公司。特殊胺基酸可經由供應商所購得、再合成、化學修飾或經由自然產生之胺基酸所衍生得到。胺基酸修飾包含：胺基酸鍵結一結合物基團，諸如親水性聚合物、胺基酸之醯基化、烷基化或其他化學性衍生化。

如本文所使用之胺基酸「取代（substitution）」係指以不同之胺基酸殘基取代一個胺基酸殘基。

如本文所使用之術語：「保留性胺基酸取代（conservative amino acid substitution）」，其於此係定義為下列五種群組之

一內交換：

I. 小的、I.脂肪族、非極性或輕度極性殘基：

丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、脯胺酸、甘胺酸；

II. 極性、帶負電殘基及其之醯胺：

天門冬胺酸、天門冬醯胺、麩胺酸、麩醯胺酸；

III.極性、帶正電殘基：

組胺酸、精胺酸、離胺酸；鳥胺酸（Ornithine ,Orn）；

IV.大的、脂肪族、非極性殘基：

甲硫胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、半胱胺酸、正白胺酸(Norleucine, Nle)、同胱胺酸（homocysteine）；

V. 大的、芳香族殘基：

苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、乙醯基苯丙胺酸（acetyl phenylalanine）。

如本文所使用之「嵌合物 2（Chimera 2）」係指胰高血糖素胜肽，其天然胰高血糖素胺基酸序列(序列編號第 701 號)包含下列之修飾：麩醯胺酸（於第 17 號位置）、丙胺酸（於第 18 號位置）、離胺酸（於第 20 號位置）、麩胺酸（於第 21 號位置）、異白胺酸（於第 23 號位置）、及丙胺酸（於第 24 號位置）、及一 C 端醯胺。

如本文所使用之一般術語「聚乙二醇鏈（polyethylene glycol chain）」或「PEG鏈（PEG chain）」係指由通式

$H(OCH_2CH_2)_kOH$所表示之環氧乙烷與水之呈分支鏈或直鏈之縮合聚合物之混合物，其中k為至少 9。若不存在任何進一步之特徵，則此術語係意指包括平均總分子量選自 500 至 80,000 道耳吞（Daltons）之範圍之乙二醇之聚合物。「聚乙二醇鏈」或「PEG鏈」係與數字字尾結合使用，以指示其之大約平均分子量。舉例來說，PEG-5,000(5k PEG)係指具有約 5,000 道耳吞之總分子量平均值之聚乙二醇鏈。

如本文所使用之術語「聚乙二醇化（pegylated）」及類似術語係指經由使聚乙二醇鏈鍵結至化合物而自其之天然狀態經修飾之化合物。「聚乙二醇化多肽」係為一多肽，具有一共價性鍵結至多肽之 PEG 鏈。

如本文所使用之「連接物（linker）」係使兩個個別實體彼此結合之鍵、分子或分子基團。連接體可提供兩實體之最適間隔，或可進一步提供使兩實體可彼此隔開之不穩定鍵結。不穩定鍵結包括光分裂官能基、酸不穩定基團、鹼不穩定基團及酵素可分裂官能基。

如本文所使用之「二聚體（dimer）」係包含兩個透過連接物彼此共價性鍵結之子單元之複合物。術語二聚體當於沒有任何限制語言下使用時，係涵蓋同二聚體（homodimers）及異二聚體（heterodimers）兩者。同二聚體包含兩個相同之子單元，而異二聚體包含兩個不同之子單元，儘管兩個子單元彼此實質上相似。

術語：「C_1-C_n烷基（C_1-C_n alkyl）」中之n可以為 1~6，如本文所使用者係代表一支鏈或直鏈之烷基具有由一到特定數目之碳原子。典型之C_1-C_6烷基包括但不限於下列：甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、己基等此類。

術語：「C_2-C_n烯基（C_2-C_n alkenyl）」中之n可以為 2~6，如本文所使用者係代表一不飽和支鏈或直鏈基團，具有由二到特定數目之碳原子且具有至少一雙鍵。這類之基團包括但不限於下列：1-丙烯基、2-丙烯基(-CH_2-CH=CH_2)、1,3-丁烯二基，(-CH=CHCH=CH_2)、1-丁烯基(-CH=CHCH_2CH_3)、戊烯基、己烯基等此類。

術語：「C_2-C_n炔基（C_2-C_n alkynyl）」中之n可以為 2~6，係指一不飽和支鏈或直鏈基團，具有由 2 到n個碳原子且具有至少一個三鍵。這類之基團包括但不限於下列：1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基等此類。

如本文所使用之術語「芳香族羥基（aryl）」係指單或雙環之碳環化合物，其係具有一個或兩個芳香環，包括但不限於下列：苯基（phenyl）、萘基（naphthyl）、四氫化萘基（tetrahydronaphthyl）、二氫茚基（indanyl）、茚基（indenyl）等此類。芳香族羥基之大小及取代基或連結基之存在以顯示之碳數代表標示。舉例來說，術語「(C_1-C_3烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)」係指六碳至十碳之芳香族羥基，其係透過一至三個烷基

鏈連接至主基團。

如本文所使用之術語「雜環芳香基（heteroaryl）」係指一或二環之環化合物，其係包含一或二個芳香環，以及於一芳香環上至少一個氮、氧、硫原子。雜環芳香基之大小及取代基或連結基之存在以顯示之碳數代表標示。舉例來說，術語「(C_1-C_n烷基)(C_5-C_6雜環芳香基)」係指五碳至六碳之芳香族羥基，其係透過一至n個烷基鏈連接至主基團。

如本文所使用之術語「異烷基（heteroalkyl）」係指直鏈或分支之碳氫化合物，其係包含碳原子之標示號碼，以及於結構主鏈包含至少一個異質原子。有鑑於此適合之異質原子包含但不限於下列：氮、氧、硫原子。

如本文所使用之術語「鹵素（halo）」係指由氟、氯、溴、碘所組成之群中之一或多個成員。

如本文所使用之術語:「帶電胺基酸(charged amino acid)」係指包含於生理 pH 下之水溶液中帶負電(即去質子化)或帶正電(即質子化)之側鏈之胺基酸。舉例來說，帶負電之胺基酸包括天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸、同胱胺酸、及同麩胺酸，而帶正電之胺基酸包括精胺酸、離胺酸及組胺酸。帶電胺基酸包括於 20 種常見於人類蛋白質中之胺基酸、以及非典型或非自然產生之胺基酸中之帶電胺基酸。

如本文所使用之術語:「酸性胺基酸(acidic amino acid)」係指包含第二個酸性基團（即所有胺基酸擁有之除 α-羧酸基

以外之酸性基團），包括例如羧酸基或磺酸基。

如本文所使用之用語「病患（patient）」於無進一步限定下，係指包含任何恆溫脊椎類之馴養動物(包括例如不限於下列家畜：馬、貓、狗及其他寵物)、哺乳動物及人類。

實施例

本發明敘述生物活性多肽前驅藥之化學式，其係可用於治療疾病，如：糖尿病、肥胖。更具體地說，此處揭示之前驅藥係設計用於當透過一非酵素性之降解機制而使前驅藥後續活化時，能增加原先生物活性肽或蛋白質之半生期。理想前驅藥應可於生理環境下溶於水(例如：pH 值 7.2 及 37°C)，且可以粉末型態長期保存。該前驅藥應免疫沉默（immunologicallysilent）且呈現比原母藥低之活性。於某些實施例中，前驅藥呈現只有原母藥 10%之活性。於某些實施例中，前驅藥呈現較原母藥小於 10%、小於 5%、約 1%或小於 1%之活性。更甚者，當前驅藥注射於個體時應可於一限定時間內定量轉化為活性藥物。如本發明揭示者，申請人提供一種用於製造為人熟知之生物活性多肽前驅藥之技術，該生物活性多肽係選自胰高血糖素超級家族所組成之群，包括：胰高血糖相關胜肽、骨鈣素、以及符合這些目標中每一種前述多肽之類似物、衍生物及結合物。

更具體地說，本發明提供一包含胰高血糖素超級家族序列之化學可逆（chemoreversible）性前驅藥，包含例如：胰高血糖相關胜肽、骨鈣素、或其類似物、衍生物及結合物，經修飾而具有一透過醯胺連結而與胜肽共價性鍵結之雙肽成份。雙肽成份共價性鍵結至胰高血糖素超級家族胜肽之活性位置，能抑制多肽之活性直到具雙肽前驅藥成份被切割。於某些實施例中，本發明提供之前驅藥具有於生理環境下約 1-720 小時之「非酵素性活化半生期」。此處揭示之生理環境意指包含：溫度約於 35 至 40°C、pH 值約 7.0 至 7.4，更具代表性之範圍係 pH 值約 7.0 至 7.4 及溫度約於 36 至 38°C。

有利的是，切割速度以及隨之的前驅藥活化是取決於雙肽前驅藥成份之結構與立體化學。本發明揭示之前驅藥最終將化學性轉換成可被藥物原本受體辨識之結構，其中化學性轉換之速度將由發生時間及活體內生物作用持續期間而定。本案揭示之分子設計係根據不需依靠額外化學添加物或酵素之分子內化學反應。前述轉換之速度藉由雙肽取代物之化學本質及其於生理環境下進行之切割來控制。因生理 pH 值及溫度於高度限定範圍內緊密調控，由前驅藥轉換為藥物之速率將於病患內及病患間呈現高再現性。

如本文所述之前驅藥提供延長之半生期，其係藉由處於前驅藥形式至少約 1 小時，且於某些實施例中，更大於 20 小時。於某些實施例中，該前驅藥之半生期約 1、6、8、12、20、24、

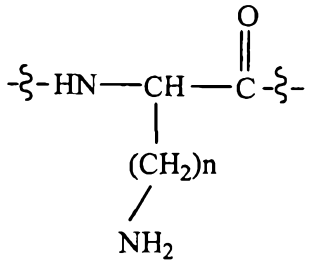
48 或 72 小時。於某些實施例中，該前驅藥之半生期約 100 小時或大於包含高達約 168、336、504、672 或 720 小時之半生期，且於一生理環境下轉換為活化形式，其係透過一以固有化學不穩定性驅使之非酵素性反應而達成。於某些實施例中，該前驅藥之非酵素性活化$t_{1/2}$時間介於 1 至 100 小時，且通常更介於 12 至 72 小時，舉例來說，介於 12 至 48 小時及 48 至 72 小時，且於某些實施例中，當藉由於磷酸鹽緩衝液（例如：PBS），37 °C 及pH 7.2 下培養該前驅藥，其$t_{1/2}$介於 24 至 48 小時。於另一實施例中，該前驅藥之非酵素性活化$t_{1/2}$時間介於 1 至 6 小時，舉例來說，約 1、2、3、4、5 或 6 小時。於另一實施例中，該前驅藥之非酵素性活化$t_{1/2}$時間介於 6 至 24 小時。不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算，其中'k'為該前驅藥降解之一級速率常數。於某些實施例中，前驅藥之活化發生於切割連接至雙肽之醯胺鍵、及形成二酮培拉秦（diketopiperazine）或二酮嗎福　（diketopiperazine），並釋放活化多肽藥物之後。特定雙肽由自然、非編碼及/或合成胺基酸已確認係可於生理環境下促使分子內分解以釋放活化多肽。

依據某些實施例，提供一種胰高血糖素超級家族胜肽、骨鈣素、及其類似物、衍生物或結合物之前驅藥，其係包含 A-B-Q 之結構。於此實施例中，其中 Q 為胜肽，A 為胺基酸或羥基酸且 B 為 N-烷基化胺基酸。於某些實施例中，胰高血糖素超

級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。A 及 B 一起表示連接至 Q 之雙肽前驅藥成份，其係透過形成 A-B 間之醯胺鍵及 Q 之胺類而達成。於某些實施例中，A、B 或 Q 中與 A-B 連接之胺基酸，其係至少有一個為非編碼胺基酸。更甚者，於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係可選擇，其中於磷酸鹽緩衝溶液之生理環境約 1 至 720 小時下，從 Q 化學切割 A-B 至少可達成 90%。於進一步實施例中，雙肽前驅藥成份之胺基酸係可選擇，其中於磷酸鹽緩衝溶液之生理環境下從 Q 切割 A-B 之半生期至多為其於包含有第四型雙胜肽蛋白水解酶溶液中切割之兩倍至五倍。

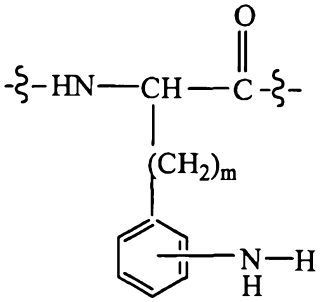
依照某些實施例，Q 之脂肪族胺基（例如：一級胺），包含胺基酸側鏈之 N 端胺類或胺基，係藉由透過醯胺鍵而共價性連接之雙肽前驅藥成份而修飾。於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係直接或透過連接基團，而連至存在於 Q 中胺基酸之胺基。於某些實施例中，該連接基團包含具有醯基或烷基之胺類。於某些實施例中，提供一種胰高血糖素超級家族胜肽，如胰高血糖素相關胜肽，其係包含有醯基或烷基，其係共價性連接至位於胰高血糖素超級家族胜肽第 10 或 20 號胺基酸，其中該醯基或烷基進一步包含雙肽前驅藥成份，其係透過醯胺鍵而共價性連接至該醯基或烷基。舉例來說，該實施例預期該前驅藥係直接或透過連接基團，而連至 Q 之胺基，且該醯基或烷基係直接或透過連接基團，而連接至該前驅藥。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係直接連接至胺基酸側鏈，其中該胺基酸具有如下之一般性結構：



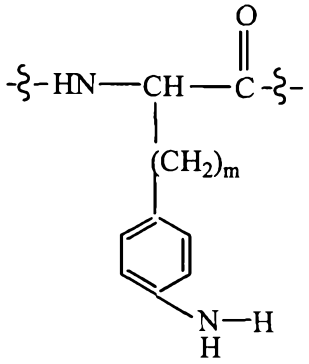
其中，n為1至4之整數。

或者，該雙肽前驅藥成份係連接至存在於芳香族胺基酸之醯基，包含，例如：芳香族胺基酸係選自包含：胺基-苯丙胺酸（amino-Phe）、胺基- 丙胺酸（amino-napthyl alanine）、胺基色胺酸（amino tryptophan）、胺苯-甘胺酸（amino-phenyl-glycine）、胺基-同苯丙胺酸（amino-homo-Phe）以及胺基-酪胺酸（amino tyrosine）所組成之群。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係直接連接至胺基酸之芳香族胺基，其中該胺基酸具有如下之一般性結構：



其中，m為0至3之整數。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係直接連接至胺基酸之 4-胺基，其中該胺基酸具有如

下之一般性結構：



其中，m 為 0 至 3 之整數。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係直接連接至離胺酸之側鏈胺基或 4-胺基苯丙胺酸（4-aminophenylalanine）之芳香族胺基（係將天然苯丙胺酸或生物活性胜肽之酪胺酸殘基取代）。於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係連接至存在於胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸之一級胺，該胰高血糖素超級家族胜肽包含：胰高血糖素相關胜肽或骨鈣素及其前述之類似物、衍生物及結合物。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份具有一般性結構 A-B 其中 A 為胺基酸或羥基酸且 B 為 N-烷基化胺基酸，其係透過醯胺鍵鍵結至胜肽之一級胺基，該胜肽係可產生對應之胜肽前驅藥。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份係可選擇，如此 A-B 雙肽透過醯胺鍵鍵結至此一胜肽之一級胺基，胜肽化學切割 A-B 於磷酸鹽緩衝溶液之生理環境約 1 至 720 小時下，至少可達成 90%。於某些實施例中，A 和/或 B 為 D-立體異構

物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 D-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 L-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 為 L-立體異構物組態之胺基酸，而 B 為 D-立體異構物組態之胺基酸。於某些例示實施例中，A 和 B 均為 D-立體異構物組態之胺基酸。

依據某些實施例，該雙肽前驅藥成份係可進一步修飾而包含一親水性基團。於某些實施例中，該親水性基團係為聚乙二醇鏈。依據某些實施例，該聚乙二醇鏈係 40 k 或更高，係可共價性鍵結至雙肽前驅藥成份中胺基酸 A 或 B 之側鏈。於另一實施例中，該雙肽前驅藥成份係以添加或取代方式，以脂肪酸(fatty acid)或膽汁酸(bile acid)，或其鹽類醯基化或烷基化，例如：C4 至 C30 脂肪酸、C8 至 C24 脂肪酸、膽酸(cholic acid)、C4 至 C30 烷基、C8 至 C24 烷基，或包含有膽汁酸中類固醇基團之烷基。該雙肽前驅藥成份之「A」胺基酸包括，例如，d-離胺酸透過其側鏈胺基共價性連接至一醯基或烷基，或 d-半胱胺酸透過其側鏈硫氫基連接至一聚乙二醇分子。雙肽前驅藥成份可直接地連接至親水性基團、醯基或烷基，或者如本文所述，透過一間隔物連接至親水性基團、醯基或烷基。或者，該雙肽前驅藥成份係可連接至儲藏蛋白，諸如：聚葡萄糖或大的聚乙二醇分子（大於或等於 80,000 道耳吞），其係可供隔離該前驅藥於一注射位置，直到該雙肽切割而釋放活化之生物活性胜肽。雙肽前驅藥之進一步修飾將於下列關於胰高

血糖素相關胜肽章節描述。

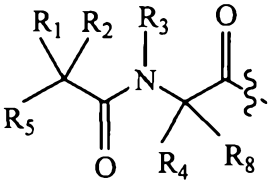
該雙肽前驅藥成份設計而切割係根據不需依靠額外化學添加物或酵素之分子內化學反應。更具體地說，於某些實施例中，該雙肽之結構經選擇而可抵抗存在於哺乳類血清中蛋白酶之切割，包含，例如：第四型雙胜肽蛋白水解酶。因此，於某些實施例中，當於血清中蛋白酶存在之生理環境下操作此反應，相對於此蛋白酶存在下操作此反應，來自生物活性胜肽之雙肽前驅藥成份，其切割速率並不會大幅增加（例如：大於 2 X）。因此，從生物活性胜肽切割 A-B 之半生期於磷酸鹽緩衝溶液之生理環境下不超過於包含有第四型雙胜肽蛋白水解酶之溶液中切割之兩倍、三倍、四倍或五倍。於某些實施例中，該包含有第四型雙胜肽蛋白水解酶之溶液係指血清，更具體地說，係指哺乳類血清，包含：人類血清。

依據某些實施例，該雙肽前驅藥成份中A或B，或與A-B連接之胰高血糖素超級家族胜肽胺基酸為非編碼胺基酸。於某些實施例中，胺基酸B係N-烷基化，但非脯胺酸。於某些實施例中，胺基酸B之N-烷基化基團係為C_1-C_{18}烷基，而於某些實施例中，係為C_1- C_6烷基。

依據某些實施例，該胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥衍生物，包含如本文所述之雙肽前驅藥成份，係可與蛋白酶抑制劑共同施予，包含一特定第四型雙胜肽蛋白水解酶之抑制劑（例如：Januvia®, Merck & Co, Inc），以作為延遲前驅藥活

化之方法。於此實施例中，前驅藥成份之胺基酸係經選擇，故該雙肽係為對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之可接受受質。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。該蛋白酶抑制劑係可以個別組合物形式施予，或該前驅藥與蛋白酶抑制劑而形成單一組合物。當以個別組合物形式施予時，該蛋白酶抑制劑通常於前驅藥施予 1 至 5 小時、1 至 2 小時、30 分鐘或 10 分鐘內施予。於某些實施例中，該兩個別組合物一個接著另一個立即施予。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份具有如化學式 I 之一般性結構：



其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2，(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$，(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環（heterocyclic））、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基（aryl））R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基（heteroaryl））、及C_1-C_{12}烷基(A) (W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群），或R_1及R_2和其相接原子

一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

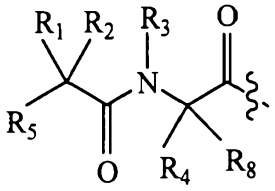
R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群。

對熟習該項技術者而言很明顯的，當W_1為N時，在生理環境下該N原子連接至H。

於其他實施例中，雙肽前驅藥成份具有化學式I之一般性結構：



其中

R_1、R_2、R_4及R_8分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷

基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O），或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香族羥基、或R_4及R_8和與R_1、R_2、R_4及R_8相接原子一起形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、C_1-C_8烷基，或R_6及R1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

於某些實施例中，R_8為H且R_5為NHR_6。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份具有化學式I之一般性結構，其中：

R_1和R_8 分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4

烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基或芳香基；

R_5為NHR_6；以及

R_6為H或C_1-C_8烷基。

於其他實施例中，雙肽前驅藥成份具有化學式I之一般性結構：　其中

R_1和R_8 分別為H或C_1-C_8烷基；

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香基)R_7、及CH_2(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C18 烷基；

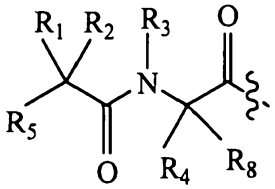
R_5為NHR_6；

R_6為H或C_1-C_8烷基；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷

基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

關於本發明揭示之前驅藥形成半生期，係取決於雙肽前驅藥成份之取代基、其位置及其所連接之胺基酸。舉例來說，前驅藥可包含一種胰高血糖素超級家族胜肽，其中雙肽前驅藥成份透過胰高血糖素超級家族蛋白質中N端胺基酸之α胺基連結。於此實施例中，前驅藥具有半生期（$t_{1/2}$），例如約 1 小時之半生期，該前驅藥係包含具有下列結構之雙肽前驅藥成份：



其中

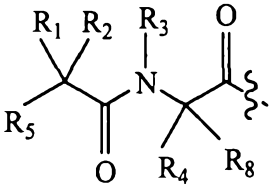
R_1及R_2係分別為：C_1-C_{18}烷基或芳香族羥基、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為 2 至 9；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；以及

R_5為胺類。

於其他實施例中，前驅藥具有半生期，例如約 1 小時之半生期（$t_{1/2}$），該前驅藥係包含一種雙肽前驅藥成份，其結構：



其中

R_1及R_2係分別為：C_1-C_8烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

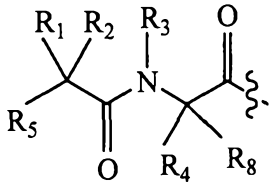
R_3為C_1- C18烷基；

R_4及R_8均為氫；

R_5為NH_2；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

更甚者，前驅藥具有連結至胰高血糖素超級家族胜肽N端α胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有半生期（$t_{1/2}$）例如約6至24小時，而該前驅藥包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



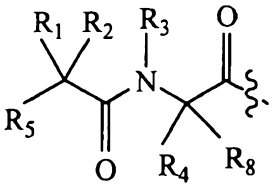
R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基或芳香族羥基、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至12碳雜環；

R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基或芳香族羥基；以及R_5為胺基；

附加條件為若R_4或R_8中有一者為氫，則R_1及R_2均不為氫。

於某些實施例中，前驅藥具有連結至胰高血糖素超級家族胜肽N端α胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有例如約12至72小時之半生期，或於某些實施例中該半生期係介於約12至48小時，而該前驅藥包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



I

其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群，或R_1及R_2透過$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至12碳雜環；

R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C8 烷基及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

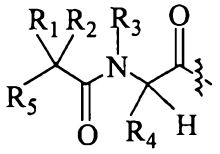
R_5為NH_2；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH，及鹵素所組成之群；

附加條件為若R_4或R_8中至少有一為氫時，則R_1及R_2均不為氫。

於某些實施例中，前驅藥具有連結至胰高血糖素超級家

族胜肽 N 端 α 胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有例如約 12 至 72 小時之半生期，或於某些實施例中該半生期係介於約 12 至 48 小時，而該前驅藥包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



I

其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及(C_1-C_4烷基)NH_2所組成之群，或R_1及R_2透過$(CH_2)_p$連結，其中p為 2 至 9；

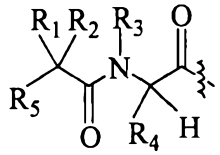
R_3為C_1-C8 烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之 4 至 6 碳雜環；

R_4係選自包含：氫、C_1-C_8烷基所組成之群；以及

R_5為NH_2；

附加條件為R_1及R_2均不為氫。

於其他實施例中，前驅藥具有連結至胰高血糖素超級家族胜肽 N 端 α 胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有例如約 12 至 72 小時之半生期，或於某些實施例中該半生期係介於約 12 至 48 小時，而該前驅藥包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



I

其中

其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及(C_1-C_4烷基)NH_2所組成之群；

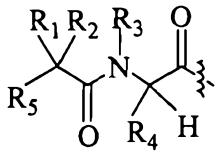
R_3為C_1- C_6烷基；

R_4為氫；以及

R_5為NH_2；

附加條件為R_1及R_2均不為氫。

於某些實施例中，前驅藥具有連結至胰高血糖素超級家族胜肽N端α胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有例如約12至72小時之半生期，或於某些實施例中該半生期係介於約12至48小時，而該前驅藥包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



I

其中

R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及(C_1-C_4烷基)NH_2所組成之群、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

R_3為C_1- C_8烷基；

R_4為(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7；

R_5為NH_2；以及

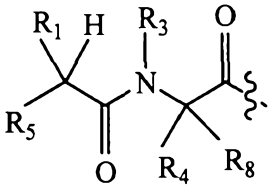
R_7係選自包含：氫、C_1-C_8烷基及(C_0-C_4烷基)OH所組成之群；

附加條件為R_1及R_2均不為氫。

於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。於任何實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽序列編號為第 1-684、701-731、801-919、1001-1262、1301-1371、

1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號之任一種。

此外，提供一種前驅藥，其係具有連結至胰高血糖素超級家族胜肽N端α胺基酸之雙肽前驅藥成份，並具有半生期（$t_{1/2}$）例如：約 72 至 168 小時，其中其中該雙肽前驅藥成份包含如下之構造：



其中R_1係選自於由：氫、C_1-C_8烷基，及芳香族羥基所組成之群；

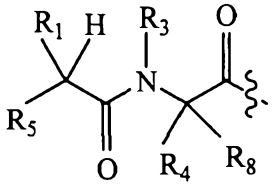
R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；以及

R_5係胺類、N-取代之胺類或羥基；

附加條件是：若R_1為烷基或芳香族羥基，則R_1及R_5和其相接原子一起形成之 4 碳至 11 碳雜環。

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份具有如下結構：



I

其中R_1選自包含：氫、C_1-C8 烷基及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；

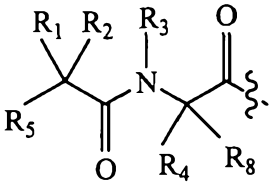
R_5為NHR_6或OH；

R_6為氫、C_1-C_8烷基，或R_6及R_1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群；

附加條件是：若R_1為烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7，則R_1及R_5和其相接原子一起形成之4碳至11碳雜環。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。

於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係連接至胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸側鏈之胺類。 於此實施例中，前驅藥具有半生期，例如約1小時之半生期，具有如下結構：



其中

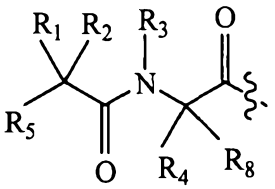
R_1及R_2係分別為：C_1- C_8烷基或芳香族羥基、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；以及R_5為胺類。

於某些實施例中，前驅藥具有半生期，例如約1小時之半

生期，具有如下結構：



其中

R_1及R_2係分別為：C_1-C_8烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$-連結，其中p為2至9；

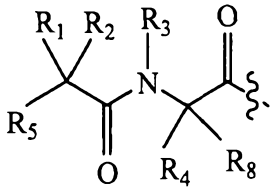
R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；

R_5為NH_2；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

更甚者，前驅藥具有半生期（$t_{1/2}$）例如約6至24小時，並具有連接至胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸側鏈之雙肽前驅藥成份，該內部胺基酸側鏈包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及芳香族羥基所

組成之群、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$-連結，其中p為2至9；

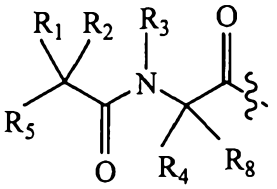
R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至12碳雜環；

其中R_4及R_8係分別選自C_1-C_{18}烷基或芳香族羥基；以及

R_5係胺類或N-取代之胺類；

附加條件為若R_4或R_8中有一者為氫，則R_1及R_2均不為氫。

於某些實施例中，前驅藥具有半生期（$t_{1/2}$）例如約12至72小時，或於某些實施例中該半生期係介於約12至48小時，並具有連接至內部胺基酸側鏈之雙肽前驅藥成份，該內部胺基酸側鏈包含下述結構之雙肽前驅藥成份：



其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群、或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$-連結，其中p為2至9；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至12碳雜環；

其中R_4及R_8係分別為：氫、C_1-C_{18}烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7；

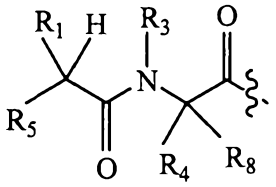
R_5為NHR_6；

R_6為氫、C_1-C_8烷基，或R_6及R_2和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群；

附加條件為若R_4或R_8中至少有一為氫時，則R_1及R_2均不為氫。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。

此外，提供一種前驅藥，其係具有例如：約 72 至 168 小時之半生期，並具有連接至胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸之雙肽前驅藥成份，其中該雙肽前驅藥成份包含如下之構造：



其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C_{18}烷基，及芳香族羥基所組成之群；

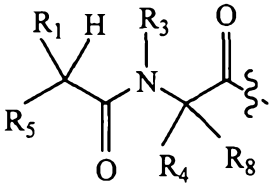
R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；以及

R_5係胺類、N-取代之胺類或羥基；

附加條件為：若R_1及R_2係分別均為：烷基或芳香族羥基，該R_1或R_2任一係透過-$(CH_2)_p$連接至R_5，其中p為 2 至 9。

於某些實施例中，提供一種前驅藥，其係具有例如：約72至168小時之半生期，並具有連接至胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸之雙肽前驅藥成份，其中該雙肽前驅藥成份包含如下之構造：



其中R_1選自包含：氫、C_1-C18烷基及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；

R_5為NHR_6或OH；

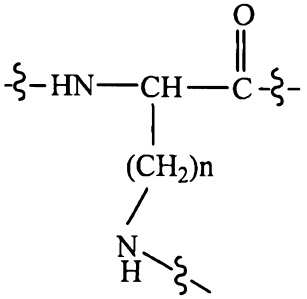
R_6為氫、C_1-C_8烷基，或R_6及R_1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群；

附加條件為：若R_1及R_2係分別均為：烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7，該R_1或R_2任一係透過-$(CH_2)_p$連接至R_5，其中p為2至9。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。於任何實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽序列編號為第 1-684、701-731、801-919、1001-1262、

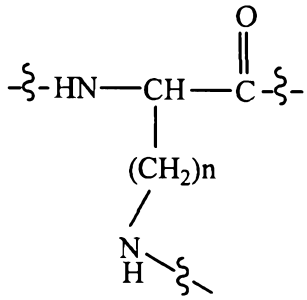
1301-1371、1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號之任一種。

於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係連接至胰高血糖素超級家族胜肽內部胺基酸側鏈之胺類，其中該內部胺基酸具有如化學式 II 之結構：



其中

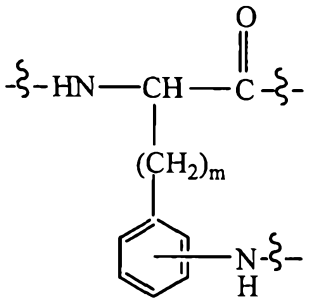
n 為一選自 1 至 4 之整數。於某些實施例中 n 係 3 或 4，且於某些實施例中，其內部胺基酸為離胺酸。於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係連接至胰高血糖素超級家族胜肽中一位於第 12、16、17、18、20、28、或 29 號位置胺基酸其側鏈之一級胺。於某些實施例中，該位於第 12、16、17、18、20、28、或 29 號位置之胺基酸包含如化學式 II 之結構：



其中，n 為一選自 1 至 4 之整數且雙肽前驅藥成份透過醯

胺鍵連接至胺基酸側鏈。於某些實施例中，n為4且該胺基酸位於位置第20號。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。

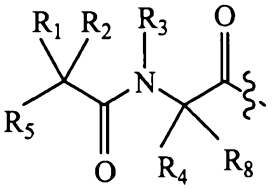
於更進一步實施例中，該雙肽前驅藥成份係透過存在於芳香族胺基酸中芳香族羥基上胺基而連接至胰高血糖素超級家族胜肽。於某些實施例中，該芳香族胺基酸係胰高血糖素超級家族胜肽之內部胺基酸。而芳香族胺基酸亦可為N端胺基酸。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。於某些實施例中，芳香族胺基酸係選自包含：胺基-苯丙胺酸(amino-Phe)、胺基-萘丙胺酸(amino-napthyl alanine)、胺基色胺酸(amino tryptophan)、胺苯-甘胺酸(amino-phenyl-glycine)、胺基-同苯丙胺酸(amino-homo-Phe)以及胺基-酪胺酸(amino tyrosine)所組成之群。於某些實施例中，與雙肽前驅藥成份形成醯胺鍵之一級胺係位於芳香族羥基之對-位(para-position)。於某些實施例中，該芳香族胺類包含如化學式III之結構：



其中，m為一選自1至3之整數。

於此些實施例中，其中該雙肽前於此等實施例中，其中該

雙肽前驅藥成份係透過存在於芳香族胺基酸中芳香族羥基之胺基而連接至胰高血糖素超級家族胜肽，而該前驅藥具有例如約 1 小時之半生期及如下之雙肽構造：

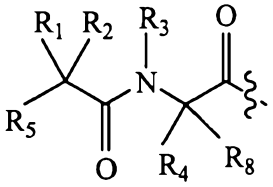


其中R_1及R_2係分別選自C_1-C_{18}烷基或芳香族羥基；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之 4 至 12 碳雜環；

R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及芳香族羥基所組成之群；以及R_5為胺基或羥基。

於某些實施例中，其中該雙肽前驅藥成份係透過存在於芳香族胺基酸中芳香族羥基之胺基而連接至胰高血糖素超級家族胜肽，而該前驅藥具有例如約 1 小時之半生期及如下之雙肽構造：



其中R_1及R_2係分別選自包含：C_1-C_{18}烷基或(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

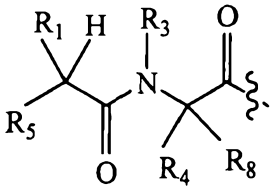
R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之 4 至 12 碳雜環；

R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C18 烷基及(C_0-C_4烷

基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

R_5為NH_2或OH；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽係胰高血糖素相關胜肽。更甚者，本發明所提供之前驅藥，其係具有透過芳香族胺基酸而連接之雙肽前驅藥成份，且並具有例如約6至24小時之半生期，其中該雙肽包含如下之構造：



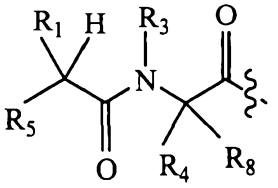
其中

其中R_1係選自包含：氫、C_1-C_8烷基，及芳香族羥基所組成之群，或R_1及R_2透過-$(CH_2)_p$連結，其中p為2至9；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至6碳雜環；

R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C_8烷基及芳香族羥基所組成之群；以及R_5為胺基或N-取代之胺基。

於某些實施例中，前驅藥其係具有透過芳香族胺基酸而連接之雙肽前驅藥成份，且具有例如約6至24小時之半生期，其中該雙肽包含如下之構造：



其中

其中R_1係選自包含：氫、C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至6碳雜環；

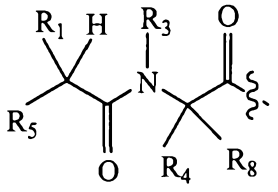
R_4及R_8係分別選自包含：氫、C_1-C18 烷基及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群；

R_5為NHR_6；

R_6為氫、C_1-C_8烷基，或R_6及R_1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

此外，本發明所提供之前驅藥，其係具有透過芳香族胺基酸而連接之雙肽前驅藥成份，且具有例如約72至168小時之半生期，其中該雙肽包含如下之構造：



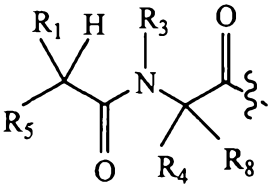
其中R_1及R_2係分別選自包含：氫、C_1-C8烷基，及芳香族羥基所組成之群；

R_3為C_1-C18烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至6碳雜環；

R_4及R_8均為氫；以及

R_5係選自包含：胺類、N-取代之胺類及羥基所組成之群。

於某些實施例中，前驅藥其係具有透過芳香族胺基酸而連接之雙肽前驅藥成份，且具有例如約72至168小時之半生期，其中該雙肽包含如下之構造：



其中R_1及R_2係選自包含：氫、C_1-C_8烷基、(C_1-C_4烷基)COOH及(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7所組成之群或R_1及R_5和與其相接之原子形成之4碳至11碳雜環；

R_3為C_1-C_{18}烷基或R_3及R_4和與其相接之原子形成之4至6碳雜環；

R_4為氫或與R_3形成之4碳至6碳雜環；

R_8為氫；

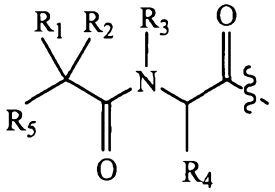
R_5為NHR_6或OH；

R_6為氫、C_1-C_8烷基，或R_6及R1和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。

於某些實施例中，該雙肽前驅藥成份係透過一級胺（其係作為芳香族胺基酸之芳香族羥基取代基）而與芳香族胺基酸連接，其中芳香族胺基酸位於胰高血糖素超級家族胜肽中第10、13、22或25號位置（基於胰高血糖素之編碼，請參見圖10）。於某些實施例中，該連接至芳香族胺基酸之雙肽前驅藥成份位於胰高血糖素超級家族胜肽中第22號位置。

依照某些實施例，該雙肽前驅藥成份係連接於胰高血糖素超級家族胜肽之N端胺基，包含例如胰高血糖素相關胜肽或骨鈣素及其前述之類似物、衍生物及結合物，其中該雙肽前驅藥成份包含結構如下：



R_1係選自包含：氫及C_1-C_8烷基所組成之群：

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及CH_2(C_5-C_9雜環芳香基)所組成之

群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_6環烷基；

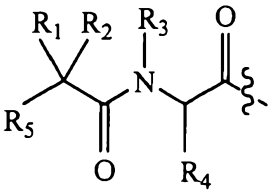
R_3係選自包含：C_1-C_8烷基，(C_3-C_6)環烷基或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H及OH之群。於某些實施例中，R_1係氫或C_1-C_8烷基，R_2選自包含：H、C_1-C_6烷基、CH_2OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_3-C_6環烷基)及CH_2(C_6芳香族羥基)R_7所組成之群，或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳雜環，R_3係C_1-C_6烷基，以及R_4係選自包含：H、C_1-C_4烷基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH及(C_0-C_4烷基)(C_6芳香族羥基)R_7所組成之群，或R_3及R_4和與其相接之原子形成之5碳雜環。於進一步實施例，R_3為CH_3，R_5為NHR_6，且於另一進一步實施例中，R_3及R_4和與其相接原子一起形成之5碳雜環，且R_5為NHR_6。

依照另一實施例，該雙肽前驅藥成份係連接於胰高血糖素超級家族胜肽之N端胺類，包含例如：胰高血糖素相關胜肽、或骨鈣素，及其前述之類似物、衍生物及結合物，其中該雙肽前驅藥成份包含結構如下：



R_1係選自包含：氫及C_1-C_8烷基所組成之群：

R_2及R_4係分別選自包含：H、C_1-C_8烷基、C_2-C_8烯基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及CH_2(C_5-C_9雜環芳香基)所組成之群，或R_1及R_2和與其相接之原子形成之C_3-C_6環烷基；

R_3係選自包含：C_1-C_8烷基，(C_3-C_6)環烷基或R_4及R_3和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；

R_5為NHR_6或OH；

R_6為H、或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_0-C_4烷基)$CONH_2$、(C_0-C_4烷基)COOH、(C_0-C_4烷基)NH_2、(C_0-C_4烷基)OH及鹵素所組成之群。於某些實施例中，R_1係氫或C_1-C_8烷基，R_2選自包含：H、C_1-C_6烷基、CH_2OH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_3-C_6環烷基)及CH_2(C_6芳香族羥基)R_7所組成之群，或R_6及R_2和與其相接之原子形成之5碳雜環，R_3係C_1-C_6烷基，以及R_4係選自包含：H、C_1-C_4烷基、(C_3-C_6)環烷基、(C_1-C_4烷基)OH、(C_1-C_4烷基)SH及(C_0-C_4烷基)(C_6芳香族羥基)R_7所組成之群，或R_3及R_4和與其相接之原子形成之5碳雜環。於進一步實施例，R_3為CH_3，R_5為NHR_6，且於另一進一步實施例中，R_3及R_4和與

其相接原子一起形成之 5 碳雜環，且R_5為NHR_6。

於某些實施例中，Q 是序列編號為：第 1-684、701-731、801-919、1001-1262、1301-1371、1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號中任一種。

胰高血糖素相關胜肽

於特定方面，即將揭示者係關於胰高血糖素相關胜肽（作為標示基團"Q"之部分）。術語「胰高血糖素相關胜肽」，係指於任一或多個胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、胰高血糖素樣肽-2 及胃抑胜肽受體具生物活性（當促效劑或拮抗劑）之胜肽，並包含胺基酸序列，該序列具有與天然胰高血糖素、天然調酸素、天然促胰島素分泌素-4、天然胰高血糖素樣肽-1、天然胰高血糖素樣肽-2、或天然胃抑胜肽比較，至少 40%之序列同一性（例如：45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%）。應當瞭解的是胰高血糖素相關胜肽之所有可能活性次單元均需考慮，例如：於任一或多個胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、或胃抑胜肽受體具生物活性（當促效劑或拮抗劑）之胜肽，連同對每一列出之天然胜肽中序列同一性之所有可能次單元，例如：包含一胺基酸序列，其係具有與超過天然長度之天然胰高血糖素比較，具有至少 40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%之序列同一性。於本發明某些實施例中，胰高血糖素

相關胜肽係為一胜肽，其係具有：胰高血糖素受體促效劑活性、胃抑胜肽受體促效劑活性、胰高血糖素受體/胰高血糖素樣肽-1 受體共同促效劑（co-agonist）、胰高血糖素受體拮抗劑活性、或胰高血糖素受體拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 受體促效劑。於某些實施例中，該胜肽於分子之 C 端半部保留 α 螺旋構形。於某些實施例中，該胜肽保留包含受體交互作用或訊息傳送之位置，例如：胰高血糖素之第 3 號位置、或胰高血糖素樣肽-1（1-37）之第 7、10、12、13、15 或 17 號位置。因此，該胰高血糖素相關胜肽係可為第一、二、三、四、五類胜肽，每一類均進一步於本文中描述。

依據某些實施例，該雙肽前驅藥成份係可透過一醯胺鍵連接至任何生物活性化合物，其係揭示於國際申請案第 PCT/US2008/08608 (2008 年 1 月 3 日申請)、PCT/US2008/053857 (2008 年 2 月 13 日申請)、PCT/US2009/47437 (2009 年 6 月 16 日申請)、PCT/US2009/47438 (2009 年 6 月 16 日申請)、PCT/US2009/47447 (2009 年 6 月 16 日申請), PCT/US2008/080973 (2008 年 10 月 23 日申請)，及 PCT/US2008/081333 (2008 年 10 月 27 日申請)，前述每一申請案揭示內容全體皆引用作為本說明書之參考資料。

如本文所述之雙肽前驅藥成份，於某些例示實施例中，係連接至如 PCT/US2008/08608、PCT/US2008/053857、

PCT/US2009/47437、PCT/US2009/47438、PCT/US2009/47447、PCT/US2008/08097，及 PCT/US2008/081333 所揭示之生物活性胜肽，亦透過胺基酸側鏈之 N 端胺類、或連接至第 20 號位置離胺酸之側鏈胺基或 4-胺基苯丙胺酸之芳香族胺基，其係取代任何所揭示於生物活性胜肽第 22 號位置之胺基酸。如本文所述之雙肽前驅藥成份，係連接至如 PCT/US2008/08608、PCT/US2008/053857、PCT/US2009/47437、PCT/US2009/47438、PCT/US2009/47447、PCT/US2008/08097，及 PCT/US2008/081333 所揭示之生物活性胜肽，係透過醯胺鍵連接至生物活性胜肽之 N 端胺類。於某些實施例中，胰高血糖素超級家族胜肽序列編號為第 1-684、701-731、801-919、1001-1262、1301-1371、1401-1518、1701-1776、及 1801-1908 號之任一種。

修飾

該胰高血糖素相關胜肽係可包含具修飾之天然胰高血糖素胺基酸序列（序列編號為第 701 號）。於例示實施例中，該胰高血糖素相關胜肽相對於天然胰高血糖素序列，包含總數高達 1。2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸修飾，例如：保留性或非保留性取代。如本文所述之修飾及取代，於特定方面，於胰高血糖素相關胜肽內特殊位置發生，其中位置之編號對應於胰高血糖素（序列編號為第 701 號）之編號。於某些實

施例中，1、2、3、4 或 5 個非保留性取代係發生於第 2、5、7、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、24、27、28 及 29 號位置中任何位置，並且高達 5 個進一步保留性取代發生於上述任何位置。於某些實施例中，1、2 或 3 個胺基酸修飾發生於第 1 至 16 號位置之胺基酸內，且 1、2 或 3 個胺基酸修飾發生於第 17 至 26 號位置。於某些實施例中，此等胰高血糖素相關胜肽保留天然胰高血糖素中對應位於自然生成胺基酸之第 22、23、24、25、26、27 或 28 號位置。（例如：具有 1 至 7、1 至 5、或 1 至 3 個相對於自然生成胰高血糖素之修飾）。

第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性

於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係於第 1 或 2 號位置包含有修飾，其係可降低被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性。更具體地說，於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽（選自圖 10 所示之類別）第 1 號位置取代為胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(alpha, alpha-dimethyl imidiazole acetic acid , DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸（desaminohistidine）、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。更具體地說，於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由

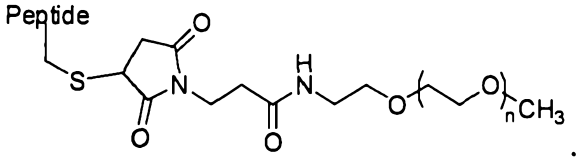
D-絲胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸(amino iso-butyric acid ,AIB)所組成之群。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽第 2 號位置並非 D-絲胺酸。

疏水性基團

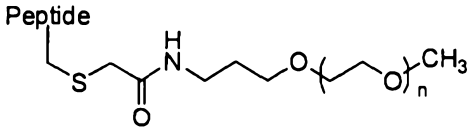
於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽(例如一個第一類、第二類、第三類胰高血糖素相關胜肽、一個或多個第四類胰高血糖素相關胜肽、或一個第五類胰高血糖素相關胜肽)係連接至（其係共價性鍵結）親水性基團。疏水性基團係可於任何適當環境下使用而連接至胰高血糖素相關胜肽，以與具活化聚合物分子之蛋白質反應。任何已為本領域之人所熟知之方法係可使用，包含：透過醯基化、還原性烷基化、麥可加成（Michael addition）、硫醇烷基化或其他化學選擇性結合/連接方法，該方法係透過於聚乙二醇基團上之反應基團（例如：醛基、胺基、酯基、硫醇基、α-鹵素乙醯基（α-haloacetyl）、馬來醯亞胺基（maleimido）、肼基（hydrazino group ））而連接至目標化合物之反應基團（例如：醛基、胺基、酯基、硫醇基、α-鹵素乙醯基、馬來醯亞胺基、肼基）。活化基團係可用於連接水溶性聚合物至一或多個蛋白質，包括於無（sulfone）、馬來醯亞胺（maleimide）、硫氫基（sulfhydryl）、硫醇基、三氟甲基磺酸鹽、2,2,2-三氟乙磺酸鹽（tresylate）、氮丙啶、環氧乙烷及 5- 啶基之限制下。若藉由還原性烷基

化連接，該聚合物應具有單一反應醛基，而可控制聚合反 應之程度。請參閱，例如：*Kinstler et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 54: 477-485 (2002); Roberts et al., Adv. Drug Delivery Rev. 54: 459-476 (2002); and Zalipsky et al., Adv. Drug Delivery Rev. 16: 157-182 (1995).*

至於第一至三類胰高血糖素相關胜肽，進一步包含活化基團係可用於連接水溶性聚合物至一或多個蛋白質，包括有α-鹵化醯基（alpha-halogenated acyl group），例如：α-碘乙酸（alpha-iodo acetic acid）、α-溴乙酸（alpha-bromoacetic acid）、α-氯乙酸（alpha-chloroacetic acid）。於某些實施例中，其中胰高血糖素相關胜肽係第一類、第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽，其胺基酸包含以馬來醯亞胺-活化聚乙二醇修飾之硫醇基，該馬來醯亞胺-活化聚乙二醇係於麥可加成反應下，產生聚乙二醇化胜肽包含如下所示之硫醚（thioether）鍵結：



於其他實施例中，該第一類、第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽之胺基酸硫醇基，其係以鹵素乙醯基-活化聚乙二醇修飾，該鹵素乙醯基-活化聚乙二醇係於親核性取代反應下，產生聚乙二醇化胜肽包含如下所示之硫醚（thioether）鍵結：



合適之親水性基團包含聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙基化多元醇（polyoxyethylated polyols）(例如：POG)、聚氧乙基化山梨醇（polyoxyethylated sorbitol）、聚氧乙基化丙三醇（polyoxyethylated glycerol, POG）、聚氧化烯（polyoxyalkylenes）、聚乙二醇丙醛（polyethylene glycol propionaldehyde）、乙二醇/丙二醇之共聚物、單甲氧基聚乙二醇（monomethoxy-polyethylene glycol）、單-(C1-C10)烷氧基或芳氧基聚乙二醇（mono-(C1-C10) alkoxy- or aryloxy-polyethylene glycol）、羧甲基纖維素（carboxymethylcellulose）、聚縮醛（polyacetals）、聚乙烯醇（polyvinyl alcohol, PVA），聚乙烯氫吡咯酮（polyvinyl pyrrolidone）、聚 *1,3*-二氧環戊烷（poly-1,3-dioxolane）、聚 *1,3,6*-三氧環戊烷（poly-1,3,6-trioxane）、乙二醇/順丁烯二酸酐之共聚物（ethylene/maleic anhydride copolymer）、聚(β-胺基酸)(可為同元聚合物或任意共聚物)、聚 N-乙烯氫吡咯酮聚乙二醇（poly(n-vinyl pyrrolidone)polyethylene glycol）、丙二醇（propropylene glycol, PPG）同元聚合物及其他聚環氧烷化合物（polyalkylene oxides）、聚環氧丙烷/環氧乙烷之共聚物（polypropylene oxide/ethylene oxide copolymers）、結腸酸（colonic acids）或其他多醣聚合物、聚蔗糖（Ficoll）或聚葡

葡糖（dextran）及其混合。聚葡萄糖為主要藉由 1-6 鍵（1-6 linkages）鍵結之葡萄糖次單元之多醣聚合物。聚葡萄糖多種有效的分子量範圍，例如約 1kD 至 100kD，或從約 5、10、15 或 20kD 至 20、30、40、50、60、70、80 或 90kD。

於某些實施例中，該親水性基團為聚乙二醇(PEG)鏈或其他連接至一胺基酸殘基側鏈之水溶性聚合物，而該胺基酸殘基之位置係位於一或多個前述胰高血糖素相關胜肽中第 16,17,21,24,29,40 號位置、位於 C 端延伸內或位於 C 端胺基酸。於某些實施例中，於此位置之天然胺基酸係以一具有適合與親水性基團交聯之側鏈，以利親水性基團連接至胜肽。例示之胺基酸包含：絲胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸（acetyl phenylalanine, Ac-Phe)。於其他實施例中，該經修飾之胺基酸包含一添加至胜肽 C 端之親水性基團。

親水性基團例如：聚乙二醇鏈，依據某些實施例其分子量範圍選自於約 500 至 40,000 道耳吞（Daltons）。於某些實施例中，聚乙二醇鏈其範圍選自於約 500 至 5,000 道耳吞（Daltons）或約 1,000 至 5,000 道耳吞（Daltons）。於另一實施例中，親水性基團例如：聚乙二醇鏈，具約 10,000 至 20,000 道耳吞（Daltons）之分子量。於又一實施例中，親水性基團例如：聚乙二醇鏈，具約 20,000 至 40,000 道耳吞（Daltons）之分子量。

直鏈或分支親水性聚合物在考慮範圍內。結合物之合成製備主要可為單分散或多分散，並具有每胜肽約0.5,0.7,1,1.2,1.5 或 2 聚合物基團。

醯基化

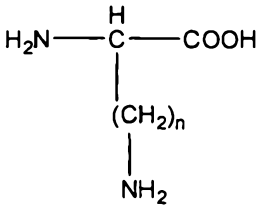
於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽(例如一個第一類、第二類、第三類胰高血糖素相關胜肽、一個或多個第四類胰高血糖素相關胜肽、或一個第五類胰高血糖素相關胜肽)係被修飾而包含醯基。舉例來說，該胰高血糖素相關胜肽可以為第一類、第二類、或第三類中之一個，且包含醯基，其係對自然生成之胺基酸而言為非自然者。若胰高血糖素相關胜肽之活性藉由非醯基化（non-acylated）顯現，則胰高血糖素相關胜肽會因醯基化保留其活性，而醯基化可以於胰高血糖素相關胜肽中任一位置實現，該位置包含第 1 至 29 號位置中任一個、位於 C 端延伸內之一位置或 C 端胺基酸。舉例來說，若非醯基化胜肽具有胰高血糖素促效劑之活性，則醯基化胜肽會保留胰高血糖素促效劑之活性。又例如，若非醯基化胜肽具有胰高血糖素拮抗劑之活性，則醯基化胜肽會保留胰高血糖素拮抗劑之活性。例如，若非醯基化胜肽具有胰高血糖素樣肽-1 促效劑之活性，則醯基化胜肽會保留胰高血糖素樣肽-1 促效劑之活性。非限定之例子包含：發生於第 5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28、或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之醯基化。至於第一

類、第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽，醯基化會發生於第5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28、29、30、37、38、39、40、41、42、或43號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)中任一位置。該醯基能直接共價性鍵結於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸，或間接透過間隔物（spacer）鍵結於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸，其中該間隔物位於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸及醯基之間。胰高血糖素相關胜肽可以於有親水性基團連結之相同或不同胺基酸位置醯基化。非限定之例子包含：醯基化，係發生於第 10號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)及聚乙二醇化係發生於胰高血糖素胜肽之 C 端部分中一或多個位置，例如第 24、28 或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)、於 C 端延伸內或在 C 端(例如透過添加 C 端 Cys)。

於本發明之特定方面，胰高血糖素相關胜肽經修飾包含有醯基，其係透過胰高血糖素相關胜肽之胺基酸側鏈之胺基、羥基、硫醇基（thiol）而直接醯基化。於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽係透過胺基酸之側鏈胺基、羥基、硫醇基而直接醯基化。於某些實施例中，醯基化係位於第 10、20、24、或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。就此點而言，醯基化之胰高血糖素相關胜肽可包含：序列編號為第701號之胺基酸序列，或其修飾胺基酸序列，其係包含如本文所述之一或多個胺基酸修飾。該胺基酸修飾具至少一個位於第

10、20、24、及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之對於任一包含胺基酸側鏈胺基、羥基、或硫醇基之修飾。本發明某些特定實施例中，胰高血糖素相關胜肽之直接醯基化透過位於第 10 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之胺基酸側鏈胺基、羥基、或硫醇基而發生。

於某些實施例中，該包含側鏈胺基之胺基酸係為如化學式 I 之胺基酸：

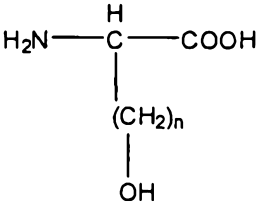


其中 n=1 至 4

[化學式 I]

於某些例示實施例中，該化學式 I 之胺基酸，其中 n 為 4(離胺酸)或 n 為 3(鳥胺酸)。

於其他實施例中，該包含側鏈羥基之胺基酸係為如化學式 II 之胺基酸：

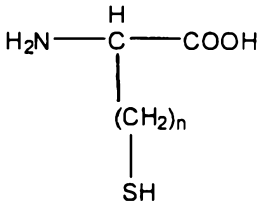


其中 n=1 至 4

[化學式 II]

於某些例示實施例中，該化學式II之胺基酸，其中n為1(Ser)。

又一實施例中，該包含側鏈硫醇基之胺基酸係為如化學式 III 之胺基酸：



其中 n=1 至 4

[化學式 III]

於某些例示實施例中，該化學式 III 之胺基酸，其中 n 為 1 (Cys)。

又一實施例中,胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類之胰高血糖素相關胜肽，其中包含側鏈胺基、羥基、或硫醇基之胺基酸係為雙取代之胺基酸，包含如同化學式 I、化學式 II、或化學式 III 之結構，但排除化學式 I、化學式 II、或化學式 III 中連接於胺基酸 α 碳之氫,其係以第二側鏈取代。

於本發明某些實施例中，該醯基化之胰高血糖素相關胜肽包含間隔物,其係位於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸及醯基之間。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係共價性鍵結至間隔物，其係共價性鍵結至醯基。於某些例示實施例中，胰高血糖素相關胜肽被修飾包含有醯基，其係藉間隔物之胺基、羥基、或硫醇基醯基化而修飾、該間隔物係連接於第 10、20、24、或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之胺基酸側鏈或胰高血糖素相關胜肽之 C 端。該有間隔物連接之胺基酸係為任一包含能連接至間隔物基團之胺基酸。舉例來說，包含一側鏈為--NH2、–OH、或–COOH(例如 Lys、Orn、

Ser、Asp、或 Glu)之胺基酸為適當的。又如第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，包含側鏈為-NH2、–OH，或–COOH(例如 Lys、Orn、Ser、Asp，或 Glu)之胺基酸(例如單或雙 α-取代性胺基酸)為適當的。就此點而言，醯基化之胰高血糖素相關胜肽可包含：序列編號為第 701 號之胺基酸序列，或其修飾胺基酸序列，其係包含如本文所述之一或多個胺基酸修飾。該胺基酸修飾具至少一個位於第 10、20、24、及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之對於任一包含胺基酸側鏈胺基、羥基、或羧基之修飾。

於某些實施例中，該間隔物為胺基酸，其係包含有側鏈胺基、羥基、或硫醇基、或雙肽或三肽，該雙肽或三肽包含有胺基酸，而該胺基酸係包含側鏈胺基、羥基、或硫醇基。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非γ麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非γ麩胺酸 -γ麩胺酸 。

當醯基化透過間隔物胺基酸之胺基而發生，則醯基化能發生於胺基酸之α胺基或側鏈胺基。此例子中，α胺基被醯基化，於該位置之間隔物胺基酸可為任一胺基酸。舉例來說，該間隔物胺基酸可為疏水性胺基酸，如：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、色胺酸、亞硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸。於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽時、 於該位置之間隔物胺基酸，舉例來說可以為疏水性胺基酸，例如 Gly、Ala、Val、Leu、

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 506
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 506

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys
20 25

<210> 507
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 507

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 508
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 508

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 509
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 509

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 510
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 510

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

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

<210> 511
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 511

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

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

<210> 512
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 512

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

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

<210> 513
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 513

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 514
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 514

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 515
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 515

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

Ile、Trp、Met、Phe、Tyr、六－胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、五－胺基戊酸（5-aminovaleric acid）、七-胺基胺酸（7-aminoheptanoic acid）、八－胺基辛酸（8-aminooctanoic acid）。或者間隔物胺基酸可以為酸性殘基，例如：Asp 及 Glu。該例子中，間隔物胺基酸之側鏈胺基被醯基化，於該位置之間隔物胺基酸可為包含側鏈胺基之胺基酸，例如化學式 I(如 Lys 或 Orn)之胺基酸。於此例子中，可能 α 胺基及側鏈胺基均被醯基化，如此以致該胰高血糖素胜肽被雙醯基化。本發明之實施例包含此等雙醯基化分子。

當醯基化透過間隔物胺基酸之羥基而發生，該胺基酸、或雙肽或三肽內胺基酸之一可以為如化學式 II 之胺基酸。於一特定例示之實施例中，該胺基酸為 Ser。

當醯基化透過間隔物胺基酸之硫醇基而發生，該胺基酸、或雙肽或三肽內胺基酸之一可以為如化學式 III 之胺基酸。於一特定例示之實施例中，該胺基酸為 Cys。

於某些實施例中，該間隔物包含親水性雙功能間隔物。於一特定實施例中，該間隔物包含胺基多烷氧羧酸（amino poly(alkyloxy) carboxylate）。就此點而言，該間隔物可包括例如 NH2(CH2CH2O)n(CH2)mCOOH，其中 m 係為在 1-6 之間的任意整數，且 n 係為在 2-12 之間的任意整數，例如 8-胺基-3，6-二氧辛酸（8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid），可由 Peptides International, Inc. (Louisville,KY)購得。

1 5 10

<210> 516
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 516

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

<210> 517
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 517

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

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

<210> 518
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 518

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 519
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 519

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 520
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 520

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 521
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 521

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 522
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 522

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 Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 523
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 523

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 Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 524
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 524

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 Val Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 525
<211> 39
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 525

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 Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 526
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 526

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 527
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 527

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

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

<210> 528
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 528

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

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

<210> 529
<211> 39

某些實施例中，僅第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其間隔物為疏水性雙功能間隔物。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含二個或多個反應官能基，例如：胺基、羥基、硫醇基、及羧基或前述之任一組合。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含羥基及羧基。於其他實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含胺基及羧基。於其他實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含硫醇基及羧基。

於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其間隔物為疏水性雙功能間隔物。疏水性雙功能間隔物以為人所熟知。請參閱，例如 *Bioconjugate Techniques*, G. T. Hermanson (Academic Press, San Diego, CA, 1996)，其揭示內容全體皆引用作為本說明書之參考資料。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含二個或多個反應官能基，例如：胺基、羥基、硫醇基、及羧基或前述之任一組合。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含羥基及羧基。於其他實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 529

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 530
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 530

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

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

<210> 531
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 531

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 532
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 532

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys Cys
35 40

<210> 533
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> c 端醯胺化

<400> 533

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 534
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 胺基異丁酸 2 K10 C8 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C8 脂肪酸醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 534

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 535
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 胺基異丁酸 2 K10-C14 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪酸醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 535

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 536
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 胺基異丁酸 2 K10-C16 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪酸而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 536

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 537
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 胺基異丁酸 2 K10-C18 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C18 脂肪酸醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 537

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 538
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 K10-C18 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C18 脂肪酸醯基化

血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含胺基及羧基。於其他實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含硫醇基及羧基。 合適之疏水性雙功能間隔物包含羧基及羥基，或硫醇基，其係為人所熟知，並包含，例如：8-羥基辛酸（8-hydroxyoctanoic acid）及8-硫醇辛酸（8-mercaptooctanoic acid）。

於某些實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物並非雙羧酸（dicarboxylic acid），該雙羧酸係包含介於羧基 1 至 7 個碳原子之無分支甲烯。於某些實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物為雙羧酸（dicarboxylic acid），其係包含介於羧基 1 至 7 個碳原子之無分支甲烯。

於特定實施例中，該間隔物（胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、或疏水性雙功能間隔物），其中胰高血糖素相關胜肽係指第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其有 3 至 10 個原子長度（如：6 至 10 個原子，（如： 6、 7、8、9、或 10 個原子）。於更具體實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係指第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其約有 3 至 10 個原子長度（如：6 至 10 個原子），且其醯基係為 C12 至 C18 脂肪醯基，例如：C14、C16 脂肪醯基，以使間隔物及其醯基之總長度係 14 至 28 個原子，例如：約 14、15、

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 538

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 539
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C18 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C18 脂肪酸醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 539

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

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

<210> 540
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-W-C18

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C18 脂肪酸之色胺酸殘基

<400> 540

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

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

<210> 541
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-W-C16 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 541

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

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

<210> 542

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C16

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪酸

<400> 542

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

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

<210> 543
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C16

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<400> 543

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

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

<210> 544
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C18

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪酸

<400> 544

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

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

<210> 545
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 545

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

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

<210> 546
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Glucagon E16 K20 K10-W-C16 Cys 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含 C16 脂肪酸之色胺酸殘基
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 546

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

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

<210> 547
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C18 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 547

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

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

<210> 548
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C18 半胱胺酸 24-40K

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含 C18 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 548

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

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

<210> 549
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 E16 K20 K10-C16 醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之麩胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 549

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、或 28 個原子。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，該間隔物之總長度及其醯基係 17 至 28 個原子（例如：19 至 26、 19 至 21）。

依據某些特定實施例，胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽時，該雙功能間隔物係可為合成或自然發生之胺基酸（包含但不限於如本文所述者），包含有 3 至 10 個原子長度之胺基酸主鏈。（例如：六－胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、五－胺基戊酸（5-aminovaleric acid）、七-胺基胺酸 （7-aminoheptanoic acid）、八－胺基辛酸（8-aminooctanoic acid））。或者，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之間隔物係可為雙肽或三肽間隔物，該間隔物具有 3 至 10 個（如：6 至 10 個原子）原子長度之胜肽主鏈。每一連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之雙肽或三肽間隔物，係可為相同或與其不同之雙肽或三肽胺基酸，且係可選自於由下列所組成之群組：自然發生及/或非自然發生之胺基酸，包含，如任何自然發生胺基酸之D或L異構物（丙胺酸（Ala）、半胱胺酸（Cys）、天冬胺酸（Asp）、麩胺酸（Glu）、苯丙胺酸（Phe）、甘胺酸（Gly）、組胺酸（His）、異白胺酸（Ile）、離胺酸（Lys）、白胺酸（Leu）、甲硫胺酸（Met）、天冬醯胺酸（Asn）、脯胺酸（Pro）、精胺酸（Arg）、絲胺酸（Ser）、蘇胺酸（Thr）、纈胺酸（Val）、

20 25

<210> 550
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 被一胺基酸截斷

<400> 550

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn
20 25

<210> 551
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 被兩胺基酸截斷

<400> 551

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met
20 25

<210> 552
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> aa 1-28, E16 K20 C 端醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 552

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

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

<210> 553
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> aa 1-27 E16 K20 C 端醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 553

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Lys Met
20 25

<210> 554
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 正白胺酸

<400> 554

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 555
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 555

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 556
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 與胺基異丁酸於第 16 號位置

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 556

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 557
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 557

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

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

<210> 558
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 558

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

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

<210> 559
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 559

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

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

<210> 560
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 560

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

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

<210> 561
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至包含一 C16 脂肪酸之色胺酸殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

色胺酸（Trp）、酪胺酸（Tyr）），或任何非自然發生之胺基酸選自於由下列所組成之群組：β-丙胺酸(β-Ala)、N-α甲基丙胺酸(Me-Ala)、丁胺酸(aminobutyric acid ,Abu)、γ-丁胺酸(γ-Abu)、aminohexanoic acid (ε-Ahx)、胺基異丁酸(aminoisobutyric acid, Aib)、胺甲基吡咯羧酸（aminomethylpyrrole carboxylic acid）、胺基哌啶羧酸（aminopiperidinecarboxylic acid）、胺基絲胺酸(aminoserine, Ams)、胺基四氫哌喃-4-羧酸（aminotetrahydropyran-4-carboxylic acid）、精胺酸N-甲氧基-N-甲基醯胺（arginine N-methoxy-N-methyl amide）、β-天冬胺酸 (β-Asp)、三亞甲亞胺羧酸（azetidine carboxylic acid）、3-(2-苯并噻唑基)丙胺酸（3-(2-benzothiazolyl)alanine）、α-第三丁基甘胺酸（α-*tert*-butylglycine）、2-胺基-5-脲基正戊酸（2-amino-5-ureido-n-valeric acid，又稱瓜胺酸（citrulline, Cit））、β-環己基丙胺酸(β-Cyclohexylalanine, Cha)、乙醯胺甲基-半胱胺酸（acetamidomethyl-cysteine）、乙醯二胺基丁酸(diaminobutanoic acid, Dab)、二胺基丙酸(diaminopropionic acid, Dpr)、二羥苯丙胺酸（dihydroxyphenylalanine, DOPA））、α,α-雙甲基咪唑乙酸（dimethylthiazolidine, DMTA））、γ-麩胺酸(γ-麩胺酸)、同絲胺酸(homoserine, Hse)、羥基脯胺酸(hydroxyproline, Hyp)、異白胺酸N-甲氧基-N-甲基醯胺（isoleucine N-methoxy-N-methyl amide）、甲基異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 胺基異丁酸

<400> 561

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

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

<210> 562
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 562

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

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

<210> 563
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 563

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

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

<210> 564
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 564

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

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

<210> 565
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 565

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

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

<210> 566
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 β-丙胺酸-β-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

S

<400> 566

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

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

<210> 567
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過六-胺基己酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 567

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

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

<210> 568
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過白胺酸-白胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 568

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

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

<210> 569
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過脯胺酸-脯胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 569

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

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

<210> 570
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 570

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

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

<210> 571
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

(methyl-isoleucine, MeIle)、異哌啶酸(isonipecotic acid, Isn)、甲基白胺酸 (methyl-leucine, MeLeu)、甲基離胺酸、二甲基離胺酸、三甲基離胺酸、甲醇基脯胺酸、甲硫胺酸-亞碸(methionine-sulfoxide, Met(O))、甲硫胺酸-碸(methionine-sulfone, Met(O_2))、正白胺酸(Nle)、甲基正白胺酸(Me-Nle)、正纈胺酸(Nva)、鳥胺酸(Orn)、對胺苯甲酸(para-aminobenzoic acid, PABA)、青黴胺(penicillamine, Pen)、甲基苯丙胺酸(MePhe)、4-氯苯丙胺酸(4-Chlorophenylalanine, Phe(4-Cl))、4-氟苯丙胺酸(4-fluorophenylalanine, Phe(4-F))、4-硝基苯丙胺酸(4-nitrophenylalanine, Phe(4-NO_2))、4-氰基苯丙胺酸(4-cyanophenylalanine, Phe(4-CN))、苯甘胺酸(phenylglycine, Phg)、六氫哌啶丙胺酸（piperidinylalanine）、六氫哌啶甘胺酸（piperidinylglycine）、3,4-脫氫脯胺酸（3,4-dehydroproline）、吡咯啶基丙胺酸（pyrrolidinylalanine）、肌胺酸(Sar)、硒半胱胺酸(selenocysteine, Sec)、O-苯基磷絲胺酸（O-Benzyl-phosphoserine）、4-胺基-3 羥基Ò-6 甲基庚酸(4-amino-3-hydroxy-6-methylheptanoic acid, Sta)、4-胺基-5 環己基-3-羥基戊酸（4-amino-5-cyclohexyl-3-hydroxypentanoic acid, ACHPA)、4-胺基-3 羥基-5-苯基戊酸(4-amino-3-hydroxy-5-phenylpentanoic acid, AHPPA)、1,2,3,4,-四氫-異喹啉-3-羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 571

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

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

<210> 572
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過γ-麩胺酸-γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 572

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

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

<210> 573
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 573

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

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

<210> 574
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 574

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

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

<210> 575
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 575

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

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

<210> 576
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 576

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

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

<210> 577
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 577

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys 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> 578
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 578

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys 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> 579
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> AA-C16 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<400> 579

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys 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> 580
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2、胺基異丁酸 2、離胺酸 10、半胱胺酸 24-PEG

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 580

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 581
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2E16K20K30-C14 胰高血糖素醯胺胜肽 dS2E16K20K30-C14 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<400> 581

(1,2,3,4,-tetrahydro-isoquinoline-3-carboxylic acid ,Tic)、四氫哌喃甘胺酸（tetrahydropyranglycine）、噻吩基丙胺酸(thienylalanine, Thi)、O-苯基磷酪胺酸（O-benzyl-phosphotyrosine）、O-磷酪胺酸（O-Phosphotyrosine）、甲氧基酪胺酸、乙氧基酪胺酸、O-（bis-雙甲基胺基-膦醯基）-酪胺酸（O-(bis-dimethylamino-phosphono)-tyrosine）、酪胺酸硫酸鹽第三丁基胺（tyrosine sulfate tetrabutylamine）、甲基纈胺酸(methyl-valine, MeVal)、1-胺基-1-環己烷羧酸(1-amino-1-cyclohexane carboxylic acid, Acx)、胺基纈胺酸、β-環丙基丙胺酸(beta-cyclopropyl-alanine, Cpa)、丙炔基甘胺酸(propargylglycine, Prg)、丙烯基甘胺酸(allylglycine, Alg)、2-胺基-2-環戊基-丙酸(2-amino-2-cyclohexyl-propanoic acid, 2-Cha)、第三丁基甘胺酸(tertbutylglycine, Tbg)、乙烯基甘胺酸(vinylglycine, Vg)、1-胺基-1-環丙烷羧酸(1-amino-1-cyclopropane carboxylic acid, Acp)、1-胺基-1-環戊烷羧酸(1-amino-1-cyclopentane carboxylic acid, Acpe)、以及烷基化之3-硫氫丙酸（alkylated 3-mercaptopropionic acid）。

於某些實施例中，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽中，其間隔物包含全部為帶負電，例如：包含一或兩個帶負電胺基酸。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中並非任

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 582
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2K10(C14)E16K20-胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<400> 582

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

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

<210> 583
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2E16K20K30-C16 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 583

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 584
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2K10(C16)E16K20-胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 584

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

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

<210> 585
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 嵌合物 2-胺基異丁酸 2-K10-醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C18 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 585

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 586
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 嵌合物 2-胺基異丁酸 2-K30-醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C18 脂肪醯基而醯基化

<400> 586

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 587
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<400> 587

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

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

<210> 588
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 588

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

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

<210> 589

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 589

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 590
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 590

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 591
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 591

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 592
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 592

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

何一般性結構為 A-B 之雙肽，其中 A 選自於由：甘胺酸、麩醯胺酸、丙胺酸、精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺酸、白胺酸、異白胺酸、纈胺酸、苯丙胺酸及脯胺酸所組成之群，其中 B 選自於由：離胺酸、組胺酸及色胺酸所組成之群。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該雙肽間隔物係選自於由：丙胺酸-丙胺酸、β 丙胺酸-β 丙胺酸、白胺酸-白胺酸、脯胺酸-脯胺酸、γ 胺基丁酸 -γ 胺基丁酸及 γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸所組成之群。

於本發明某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，該胰高血糖素相關胜肽經修飾而包含一醯基，該醯基係藉由胰高血糖素相關胜肽之長鏈烷類醯基化而形成。於本發明某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類包含胺基、羥基、硫醇基（例如：十八烷基胺（octadecylamine）、十四醇（tetradecanol）、十六烷硫醇（hexadecanethiol）），其係與胰高血糖素相關胜肽之羧基，或其活化形式反應。該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之羧基，或其活化形式係為胰高血糖素相關胜肽胺基酸側鏈之一部分或胜肽主鏈之一部分。

於特定實施例中，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽經修飾而包含一醯基，該醯基係藉由胰高血糖素相關胜肽之長鏈烷類醯基化而形成，該長鏈烷類係藉由間隔物連接

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 593
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 593

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 594
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 594

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 595
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 595

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 596
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為胺甲醯二胺基丙酸（carbamoyldiaminopropanoic acid）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 596

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 597
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 597

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 598
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲硫胺酸-亞碸（Methionine sulfoxide）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 598

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 599
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 乙醯鳥胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 599

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 600
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 600

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 601
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 601

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 602
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 602

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 603
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 603

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 604
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 604

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 605
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 605

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

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 606

至胰高血糖素胜肽。於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類包含胺基、羥基、硫醇基，其係與間隔物之羧基，或其活化形式反應。合適之間隔物如本文所述，包含羧基或其活化形式，並包含，例如：雙功能間隔物，如：單一胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、疏水性雙功能間隔物。

如本文所使用之術語：「羧基之活化形式（activated form of a carboxyl group）」，係指具有一般性化學式 R(C=O)X 之羧基，其中 X 為離去基，且 R 為胰高血糖素相關胜肽或間隔物。舉例來說，羧基之活化形式係可包含，但不限於醯基氯化物（acyl chlorides）、酸酐及酯類。於某些施例中，活化之羧基係可為具有 N-羥基琥珀硫亞氨(N-hydroxysuccinimide, NHS)離去基之酯類。

關於本發明之這些方面，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽或間隔物之長鏈烷類係經醯基化，其中該長鏈烷類係可為任何大小，並包含任何碳鏈長度。該長鏈烷類係可為直鏈或分支。於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類係為 C4 至 C30 之烷類。舉例來說：該長鏈烷類係為 C4、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18、C20、C22、C24、C26、C28、或 C30 烷類之任一種。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 606

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

Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 607
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 607

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

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

<210> 608
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 608

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

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

<210> 609
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223>

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 609

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

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

<210> 610
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 610

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

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

<210> 611
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 611

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

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

<210> 612
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 612

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

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

<210> 613
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<400> 613

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

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

<210> 614
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 614

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

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

<210> 615
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪醯基

<400> 615

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

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

<210> 616
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES

中該長鏈烷類包含 C8 至 C20 之烷類，如 C14、C16 或 C18 烷類。

同時，於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中胰高血糖素相關胜肽之胺類、羥基或硫醇基係與膽固醇酸（cholesterol acid）醯基化。於特定實施例中， 該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽係透過一烷基化之脫胺基半胱胺酸間隔物，連接至膽固醇酸，即烷基化之 3-硫氫丙酸（alkylated 3-mercaptopropionic acid）。

適於透過胺類、羥基或硫醇基而醯基化胜肽之方法係為該領域具有通常知識者所熟知，可參閱例如：Miller, Biochem Biophys Res Commun 218:377-382 (1996); Shimohigashi and Stammer, Int J Pept Protein Res 19: 54-62 (1982); and Previero et al., Biochim Biophys Acta 263: 7-13 (1972) (for methods of acylating through a hydroxyl); and San and Silvius, J Pept Res 66: 169-180 (2005) (for methods of acylating through a thiol); Bioconjugate Chem. "Chemical Modifications of Proteins: History and Applications" pages 1, 2-12 (1990); Hashimoto et al., Pharmacuetical Res. "Synthesis of Palmitoyl Derivatives of Insulin and their Biological Activity" Vol. 6, No: 2 pp.171-176 (1989).

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 616

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

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

<210> 617
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 617

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

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

<210> 618
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 618

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

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

<210> 619
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽胜肽間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 619

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

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

<210> 620
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 620

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

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

<210> 621
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 621

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

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

<210> 622
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 622

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 623
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> β 丙胺酸-β 丙胺酸-C16 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 β-丙胺酸-β-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<400> 623

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys 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> 624
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物-2 Aib2C24Mal40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與馬來醯亞胺-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 624

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 625
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物-2 Aib2E16K20lactamC24Mal40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與馬來醯亞胺-活化聚乙二醇反應而製造

<220>

<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 625

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 626
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2E16K20lactamC24amideMal40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>

該醯基化胰高血糖素相關胜肽之醯基係可為係可為任何大小，如任何碳鏈長度，且可為直鏈或分支。於本發明某些實施例中，該醯基係為 C4 至 C30 脂肪酸。舉例來說，該醯基係可為 C4、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18、C20、C22、C24、C26、C28、或 C30 脂肪酸。於某些實施例中，該醯基係為 C8 至 C20 脂肪酸，例如：C14 或 C16 脂肪酸。

於另一實施例中，該醯基係為膽汁酸。該膽汁酸係可為任何適合之膽汁酸，包括但不限於：膽酸（cholic acid）、鵝去氧膽酸（chenodeoxycholic acid）、去氧膽酸（deoxycholic acid）、石膽酸（lithocholic acid）、牛膽酸（taurocholic acid）、甘膽酸（glycocholic acid）、膽固醇酸（cholesterol acid）。

如本文所述之醯基化胰高血糖素相關胜肽可進一步修飾而包含一親水性基團。於某些特定實施例中，該親水性基團可包含聚乙二醇(PEG)鏈。親水性基團之結合（incorporation）可透過任何適當方式達到，諸如任何本文述及之方式。就此點而言，該醯基化胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 701 號，其中包含任何本文述及之修飾：至少一個位於第 10、20, 24, 及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之包含醯基之胺基酸及至少一個位於第 16, 17, 21, 24,及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之胺基酸、位於 C 端延伸、C 端胺基酸（其係以 Cys, Lys, Orn, homo-Cys,或 Ac-Phe 修飾），以及胺基酸側鏈（其係共價性鍵結至親水性基團 (例

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與馬來醯亞胺-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 626

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

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

<210> 627

<400> 627
000

<210> 628
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Dmia1E16K20lactamC24Mal40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與馬來醯亞胺-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 628

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

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

<210> 629
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Dmia1E16K20lactamC24Mal40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與馬來醯亞胺-活化聚乙二醇反應而製造

<400> 629

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

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

<210> 630
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Dmia1E16K20lactamC24thioether40KPEG

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於胺基酸側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與鹵素乙醯基-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 630

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

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

<210> 631
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 嵌合物 2 Aib2E3C24-Thioether40K PEG(NOF)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與鹵素乙醯基-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 631

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 632
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 632

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

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

<210> 633
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過 γ-麩胺酸-γ-麩胺酸間隔物共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與鹵素乙醯基-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 633

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

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

<210> 634
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16K10(AA-C14)C24PEG40K TE amide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過丙胺酸-丙胺酸間隔物共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與鹵素乙醯基-活化聚乙二醇反應而製造

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 634

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

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

<210> 635
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16K10(AA-C16) amide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過丙胺酸-丙胺酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 635

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

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

<210> 636
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220>

如：聚乙二醇))。於某些實施例中,該醯基係連接至第 10 號位置 (對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，其係可視情況透過間隔物連接，該間隔物包含：Cys, Lys, Orn, homo-Cys, 或 Ac-Phe,且該親水性基團係結合於第 24 號位置之 Cys 殘基。

或者醯基化胰高血糖素相關胜肽包含有間隔物,其中該間隔物均被醯基化及修飾而包含親水性基團。適當間隔物之非限定之例子包含一種間隔物，其係包括一或多個胺基酸其係選自於由：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸，及乙醯基苯丙胺酸所組成之群。

烷基化

關於某些實施例，該胰高血糖素相關胜肽，例如：第一類胰高血糖素相關胜肽，第二類胰高血糖素相關胜肽，第三類胰高血糖素相關胜肽，第四類胰高血糖素胜肽，或第五類胰高血糖素相關胜肽係被修飾而包含烷基，其係透過乙醚,硫醚，或胺基鍵結而連接，以達成於循環時延長半生期及/或延遲起效及/或延展作用期間及/或增進對蛋白酶如：第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性之目的。於例示實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類，第二類或 第三類胰高血糖素相關胜肽，該胰高血糖素相關胜肽包含烷基，其係對自然生成之胺基酸而言為非自然者。

若胰高血糖素相關胜肽促效劑或拮抗劑（與胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1、或胰高血糖素相關胜肽受體相關）之

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過γ-麩胺酸-γ-麩胺酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 636

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

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

<210> 637
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 637

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

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

<210> 638
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成引子

<400> 638
caaggtccag ggaggttgtg
20

<210> 639
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成引子

<400> 639
ccaaaggtaa gctgtccata agga
24

<210> 640
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成引子

<400> 640
ctctcccaag agtcacatgt cc 22

<210> 641
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成引子

<400> 641
caataactcg gtcccctaca ac
22

<210> 642
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 642

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 Asp Thr
20 25

<210> 643
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 643

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 644
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 644

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 645
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 645

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 646
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 646

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 647
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 647

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 648
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 648

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 649
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 649

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 650
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

活性被保留，烷基化可以於胰高血糖素相關胜肽中任一位置實現，該位置包含第 1 至 29 號位置中任一個、位於 C 端延伸內之一位置或 C 端胺基酸。於某些實施例中，舉例來說，若非烷基化胜肽具有胰高血糖素促效劑之活性，則烷基化胜肽會保留胰高血糖素促效劑之活性。於其他實施例中，若非烷基化胜肽具有胰高血糖素拮抗劑之活性，則烷基化胜肽會保留胰高血糖素拮抗劑之活性。於某些實施例中，若非烷基化胜肽具有胰高血糖素樣肽-1 促效劑之活性，則烷基化胜肽會保留胰高血糖素樣肽-1 促效劑之活性。非限定之例子包含：發生於第 5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28、或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之烷基化。至於第一類、第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽，烷基化會發生於第 5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28、29、30、37、38、39、40、41、42、或 43 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)中任一位置。該烷基能直接共價性鍵結於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸，或間接透過間隔物（spacer）鍵結於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸，其中該間隔物位於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸及烷基之間。胰高血糖素相關胜肽可以於有親水性基團連結之相同或不同胺基酸位置烷基化。非限定之例子包含：烷基化，係發生於第 10 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)及聚乙二醇化係發生於胰高血糖素相關胜肽之 C 端部分中一

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 650

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 651
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 651

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

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

<210> 652
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 652

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

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

<210> 653
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 653

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

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

<210> 654
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 654

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

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

<210> 655
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸- γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 655

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

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

<210> 656
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 656

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

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

<210> 657
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 657

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

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

<210> 658
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 658

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

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

<210> 659
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 659

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

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

<210> 660
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

或多個位置，例如第 24、28 或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)、於 C 端延伸內或在 C 端(例如透過添加 C 端 Cys)。

於本發明之特定方面，胰高血糖素相關胜肽經修飾包含有烷基，其係透過胰高血糖素相關胜肽之胺基酸側鏈之胺基、羥基、硫醇基（thiol）而直接烷基化。於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽係透過胺基酸之側鏈胺基、羥基、硫醇基而直接烷基化。於某些實施例中，烷基化係位於第 10、20、24、或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。就此點而言，烷基化之胰高血糖素相關胜肽可包含：序列編號為第 701 號之胺基酸序列，或其修飾胺基酸序列，其係包含如本文所述之一或多個胺基酸修飾。該胺基酸修飾具至少一個位於第 10、20、24、及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之對於任一包含胺基酸側鏈胺基、羥基、或硫醇基之修飾。本發明某些特定實施例中，胰高血糖素相關胜肽之直接烷基化透過位於第 10 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之胺基酸側鏈胺基、羥基、或硫醇基而發生。

於某些實施例中，該包含側鏈胺基之胺基酸係為如化學式 I 之胺基酸。於某些例示實施例中，該化學式 I 之胺基酸，其中 n 為 4(Lys)或 n 為 3(Orn)。

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 660

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

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

<210> 661
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 661

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys 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> 662
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2E16K20K30-C14 胰高血糖素醯胺胜肽 dS2E16K20K30-C14 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<400> 662

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 663
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2K10(C14)E16K20-胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<400> 663

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

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

<210> 664
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2E16K20K30-C16 胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 664

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 665
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胜肽 dS2K10(C16)E16K20-胰高血糖素醯胺

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<400> 665

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

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

<210> 666
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<400> 666

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

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

<210> 667
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 667

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

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

<210> 668
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C18 脂肪醯基

<400> 668

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

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

<210> 669
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<400> 669

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

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

<210> 670
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇，其係藉由胜肽與鹵素乙醯基-活化聚乙二醇反應而製造

於其他實施例中，該包含側鏈羥基之胺基酸係為如化學式 II 之胺基酸。於某些例示實施例中，該化學式 II 之胺基酸，其中 n 為 1(Ser)。

又一實施例中，該包含側鏈硫醇基之胺基酸係為如化學式 III 之胺基酸。於某些例示實施例中，該化學式 II 之胺基酸，其中 n 為 1 (Cys)。

又一實施例中,胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類之胰高血糖素相關胜肽，其中包含側鏈胺基、羥基、或硫醇基之胺基酸係為雙取代之胺基酸，包含如同化學式 I、化學式 II、或化學式 III 之結構，但排除化學式 I、化學式 II、或化學式 III 中連接於胺基酸 α 碳之氫,其係以第二側鏈取代。

於本發明某些實施例中，該烷基化之胰高血糖素相關胜肽包含間隔物,其係位於胰高血糖素相關胜肽之胺基酸及烷基之間。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係共價性鍵結至間隔物，其係共價性鍵結至烷基。於某些例示實施例中，胰高血糖素相關胜肽被修飾包含有烷基，其係藉間隔物之胺基、羥基、或硫醇烷基化而修飾,該間隔物係連接於胰高血糖素相關胜肽胺基酸側鏈之第 10,20,24,或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。該有間隔物連接之胺基酸係為任一包含能連接至間隔物基團之胺基酸。至於第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，包含側鏈為 -NH2,–OH,或–COOH(例如 Lys、Orn,Ser,Asp,或 Glu)之胺基酸(例如單 α-

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 670

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

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

<210> 671
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素 Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 671

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

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

<210> 672
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 672

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 673
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 673

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 674
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 674

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 675
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 675

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 676
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 676

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 677
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 677

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 678
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 678

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 679
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 679

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

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

<210> 680
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 680

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

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

<210> 681
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

取代性胺基酸或雙 α,α-取代性胺基酸)為適當的。舉例來說，包含一側鏈為--NH2、–OH、或–COOH(例如 Lys、Orn、Ser、Asp、或 Glu)之胺基酸為適當的。就此點而言，烷基化之胰高血糖素相關胜肽可包含：序列編號為第 701 號之胺基酸序列，或其修飾胺基酸序列，其係包含如本文所述之一或多個胺基酸修飾。該胺基酸修飾具至少一個位於第 10、20、24、及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之對於任一包含胺基酸側鏈胺基、羥基、或羧基之修飾。

於某些實施例中，該間隔物為胺基酸，其係包含有側鏈胺基、羥基、或硫醇基、或雙肽或三肽，該雙肽或三肽包含有胺基酸，而該胺基酸係包含側鏈胺基、羥基、或硫醇基。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非γ麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非γ麩胺酸 -γ麩胺酸 。

當烷基化透過間隔物胺基酸之胺基而發生，則烷基化能發生於胺基酸之α胺基或側鏈胺基。該例子中，α胺基被烷基化，於該位置之間隔物胺基酸可為任一胺基酸。舉例來說，該間隔物胺基酸可為疏水性胺基酸，如：甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、色胺酸、亞硫胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸。或者間隔物胺基酸可以為酸性殘基，例如：Asp 及 Glu。於例示實施例中，胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽時、 於該位置之間隔物胺基酸，舉例來說可以為疏水性胺基酸，例如 Gly、Ala、Val、Leu、Ile、

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<400> 681

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

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

<210> 682
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為 α, α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<400> 682

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

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

<210> 683
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 683

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

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

<210> 684
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 684

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

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

<210> 685

<400> 685
000

<210> 686

<400> 686
000

<210> 687

<400> 687
000

<210> 688

<400> 688
000

<210> 689

<400> 689
000

<210> 690

<400> 690
000

<210> 691

<400> 691
000

<210> 692

<400> 692
000

<210> 693

<400> 693
000

<210> 694

<400> 694
000

S

<210> 695

<400> 695
000

<210> 696

<400> 696
000

<210> 697

<400> 697
000

<210> 698

<400> 698
000

<210> 699

<400> 699
000

<210> 700

<400> 700
000

<210> 701
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 701

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 Pro Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 702
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 702

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 703

<211> 31
<212> PRT
<213> 人類

<400> 703

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

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

<210> 704
<211> 30
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 704

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

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

<210> 705
<211> 28
<212> PRT

<213> 人類

<400> 705

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

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

<210> 706
<211> 37
<212> PRT
<213> 人類

<400> 706

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 Asp Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 707
<211> 42
<212> PRT
<213> 人類

<400> 707

S

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 708
<211> 33
<212> PRT
<213> 人類

<400> 708

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn
1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr
20 25 30

Asp

<210> 709
<211> 49
<212> PRT
<213> 人類

<400> 709

Trp、Met、Phe、Tyr、六－胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、五－胺基戊酸（5-aminovaleric acid）、七-胺基胺酸（7-aminoheptanoic acid）、八－胺基辛酸（8-aminooctanoic acid）。或者，若烷基化發生於酸性殘基之α胺基，則該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之間隔物胺基酸可以為酸性殘基（例如：Asp 及 Glu）。該例子中，間隔物胺基酸之側鏈胺基被烷基化，於該位置之間隔物胺基酸可為包含側鏈胺基之胺基酸，例如化學式 I(如 Lys 或 Orn)之胺基酸。於此例子中，可能α胺基及側鏈胺基均被烷基化，如此以致該胰高血糖素胜肽被雙烷基化。本發明之實施例包含此等雙烷基化分子。

當烷基化透過間隔物胺基酸之羥基而發生，前述之胺基酸或間隔物胺基酸其中一個可以為如化學式 II 之胺基酸。於一特定例示之實施例中，該胺基酸為 Ser。

當烷基化透過間隔物胺基酸之硫醇基而發生，前述之胺基酸或間隔物胺基酸其中一個可以為如化學式 III 之胺基酸。於一特定例示之實施例中，該胺基酸為 Cys。

於某些實施例中，該間隔物包含親水性雙功能間隔物。於一特定實施例中，該間隔物包含胺基多烷氧羧酸（amino poly(alkyloxy) carboxylate）。就此點而言，該間隔物可包括例如 NH2(CH2CH2O)n(CH2)mCOOH，其中 m 係為在 1-6 之間的任意整數，且 n 係為在 2-12 之間的任意整數，例如 8-胺基

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu
1 5 10 15

Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu
20 25 30

Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro
35 40 45

Val

<210> 710
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<400> 710

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 711
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 醯胺化

<400> 711

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 712
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 聚乙二醇化

<400> 712

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

<210> 713
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 代表胃抑胜肽羧基端 13 個胺基酸之胜肽片段

<400> 713

Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
1 5 10

<210> 714
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表調酸素羧基端 8 個胺基酸之胜肽片段

<400> 714

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 715
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> C 端醯胺

<400> 715

His Thr Arg Gly Thr Phe
1 5

<210> 716
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-histidine

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> d-蘇胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> d-精胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> d-蘇胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> d-苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> C 端醯胺化

<400> 716

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5

<210> 717
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 717

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

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

<210> 718
<211> 39
<212> PRT

S

<213> 鈍尾毒蜥

<400> 718

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 719
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<400> 719

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln
1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg
20 25

<210> 720
<211> 28
<212> PRT
<213> 人類

<220>

<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 醯胺化

<400> 720

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln
1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn
20 25

<210> 721
<211> 27
<212> PRT
<213> 人類

<400> 721

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

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu
20 25

<210> 722
<211> 27
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

<223> 醯胺化

<400> 722

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

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met
20 25

<210> 723
<211> 27
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 醯胺化

<400> 723

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

Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val
20 25

<210> 724
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸殘基透過馬來醯亞胺連接至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 724

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn
20 25 30

<210> 725
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 725

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 726
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

-3，6-二氧辛酸(8-amino-3,6-dioxaoctanoic acid)，可由 Peptides International, Inc. (Louisville,KY)購得。

於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，該間隔物為親水性雙功能間隔物。於特定實施例中,該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含二個或多個反應官能基，例如：胺基、羥基、硫醇基、及羧基或前述之任一組合。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含羥基及羧基。於其他實施例中,該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含胺基及羧基。於其他實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之親水性雙功能間隔物包含硫醇基及羧基。

某些實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之間隔物為疏水性雙功能間隔物。於特定實施例中,該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含二個或多個反應官能基，例如：胺基、羥基、硫醇基、及羧基或前述之任一組合。於特定實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含羥基及羧基。於其他實施例中,該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含胺基及羧基。於其他實施例中,該連接至第一

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 肌胺酸(N-甲基甘胺酸）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> 醯胺化

<400> 726

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 727
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> 醯胺化

<400> 727

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 728

<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-甲基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> 醯胺化

<400> 728

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 729
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<400> 729

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 730
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 730

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

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

<210> 731
<211> 30
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 731

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr Asn
20 25 30

<210> 732
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為苯丙胺酸、羥基苯丙胺酸、甘胺酸、羥基甘胺酸、丙胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、離胺酸、麩胺酸、脫氫纈胺酸、脯胺酸、d-脯胺酸、胺基異丁酸、1-胺基環己烷-甲酸、N-甲基胺基異丁酸、α,α-雙甲基甘胺酸、羥基胺基異丁酸、或 d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為脯胺酸、d-脯胺酸、N-甲基甘胺酸、N-己基甘胺酸、三亞甲亞胺
-2-羧酸、N-甲基丙胺酸、N-甲基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為組胺酸、D -組胺酸、丙胺酸或 N-甲基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> C 端醯胺化

<400> 732

Xaa Xaa Xaa Ser Arg Gly Thr Phe
1 5

<210> 733
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為肌胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<400> 733

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 734
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為肌胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 半胱胺酸殘基透過馬來醯亞胺連接至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 734

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn
20 25 30

<210> 735
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為肌胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(22)
<223> 內醯胺環於胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 735

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

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之疏水性雙功能間隔物包含硫醇基及羧基。 合適之疏水性雙功能間隔物包含羧基及羥基，或硫醇基，其係為人所熟知，並包含，例如：8-羥基辛酸（8-hydroxyoctanoic acid）及8-硫醇辛酸（8-mercaptooctanoic acid）。

於特定實施例中，該間隔物（胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、或疏水性雙功能間隔物），其中胰高血糖素相關胜肽係指第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其有3至10個原子長度（如：6至10個原子，（如： 6、 7、8、9、或10個原子）。於更具體實施例中，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之間隔物，其約有 3 至10個原子長度（如：6至10個原子），且其烷基係為C12至C18烷基，例如：C14、C16烷基，以使間隔物及其烷基之總長度係14至28個原子，例如：約14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、或28個原子。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，該間隔物之總長度及其烷基係 17 至 28個原子（例如：19至26、 19至21）。

依據前述某些特定實施例，胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽時，該雙功能間隔物係可為合成或自然發生之胺基酸，其包含有3至10個原子長度之胺基酸主鏈。（例如：六－胺基己酸（6-amino hexanoic

<210> 736
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> 透過硫醚共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> 醯胺化

<400> 736

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 737
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 半胱胺酸殘基透過馬來醯亞胺連接至 40kDa 聚乙二醇

<220>

<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 737

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn
20 25 30

<210> 738
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-己基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(22)
<223> 內醯胺環於胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 738

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

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 739
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-甲基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<400> 739

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 740
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-甲基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 半胱胺酸殘基透過馬來醯亞胺連接至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 740

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn
20 25 30

<210> 741
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> d-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> N-甲基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(22)
<223> 內醯胺環於胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 透過馬來醯亞胺共價性鍵結至 40kDa 聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 741

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

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 742
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 742

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 743
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 743

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

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

<210> 744
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 744

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 745
<211> 29
<212> PRT

acid）、五－胺基戊酸（5-aminovaleric acid）、七-胺基胺酸（7-aminoheptanoic acid）、八－胺基辛酸（8-aminooctanoic acid））。或者，該連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之間隔物係可為雙肽或三肽間隔物，該間隔物具有3至10個（如：6至10個原子）原子長度之胜肽主鏈。連接至第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之雙肽或三肽間隔物，係可由自然發生及/或非自然發生之胺基酸組成，舉例來說，任何本文所教示之胺基酸。於某些實施例中，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽中，其間隔物包含全部為帶負電，例如：包含一或兩個帶負電胺基酸。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該雙肽間隔物係選自於由：丙胺酸-丙胺酸、β丙胺酸-β丙胺酸、白胺酸-白胺酸、脯胺酸-脯胺酸、γ胺基丁酸 -γ胺基丁酸及γ麩胺酸 -γ麩胺酸所組成之群。於某些實施例中，雙肽間隔物並非γ麩胺酸 -γ麩胺酸 。

適合透過胺類、羥基或硫醇基而醯基化胜肽之方法係為該領域具有通常知識者所熟知，例如：威廉森醚類合成法（Williamson ether synthesis），係可用於胰高血糖素相關胜肽及烷基之間形成醚類鍵結。同時，以烷基鹵化物進行胜肽之親核性取代反應係可形成酯基、醚基、硫醯基、胺基鍵結。

該烷基化胰高血糖素相關胜肽之烷基係可為係可為任何大小，如任何碳鏈長度，且可為直鏈或分支。於本發明某些實

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於第 16 及 20 號位置之胺基酸側鏈間
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 745

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

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

<210> 746
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於第 16 及 20 號位置之胺基酸側鏈間
<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 746

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

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 747
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 747

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

Lys Arg Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 748
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 748

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

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

<210> 749
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 749

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

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

<210> 750
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 750

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

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

<210> 751
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 751

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

1 5 10 15

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

<210> 752
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 752

His 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 Met Asp Thr

20 25

<210> 753
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 753

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

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

<210> 754
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 754

His Ser 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 Thr
20 25

施例中，該烷基係為 C4 至 C30 烷基。舉例來說，該烷基係可為 C4、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18、C20、C22、C24、C26、C28、或 C30 烷基。於某些實施例中，該烷基係為 C8 至 C20 烷基，例如：C14 或 C16 烷基。

於某些特定實施例中，烷基可以包括膽汁酸之類固醇基團，例如：膽酸、鵝去氧膽酸、去氧膽酸、石膽酸、牛膽酸、甘膽酸、膽固醇酸。

於本發明某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，該胰高血糖素相關胜肽經修飾而包含一烷基，該烷基係藉由以親核性、長鏈烷類與胰高血糖素相關胜肽反應而形成，其中胰高血糖素相關胜肽包含有適合親核性取代反應之離去基。於本發明某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類之親核性基包含胺基、羥基、硫醇基（例如：十八烷基胺（octadecylamine）、十四醇（tetradecanol）、十六烷硫醇（hexadecanethiol））。該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽之離去基係為胰高血糖素相關胜肽胺基酸側鏈之一部分或胜肽主鏈之一部分。適合之離去基包含，例如：N-羥基琥珀硫亞氨(NHS)、鹵素及磺酸酯（sulfonate esters）。

於特定實施例中，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽經修飾而包含一烷基，該烷基係藉由以親核性、長鏈

<210> 755
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 755

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 756
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 756

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 757
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 757

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 758
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 758

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 759
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 759

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 760
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 760

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 761
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於第 16 及 20 號位置之胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 761

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 762
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 762

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 763
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 763

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 764
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

烷類與間隔物反應而形成，其中該間隔物包含有離去基。於特定方面，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類係包含胺基、羥基、硫醇基。於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該包含有離去基之間隔物係可為任何如本文所述之間隔物，例如：胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、或疏水性雙功能間隔物），其係進一步包含適合之離去基。

關於本發明之這些方面，該胰高血糖素相關胜肽係為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，且該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽或間隔物之長鏈烷類係經醯基化，其中該長鏈烷類係可為任何大小，並包含任何碳鏈長度。該長鏈烷類係可為直鏈或分支。於特定方面，該長鏈烷類係為 C4 至 C30 烷類。舉例來說：該長鏈烷類係為 C4、C6、C8、C10、C12、C14、C16、C18、C20、C22、C24、C26、C28、或 C30 烷類之任一種。於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中該長鏈烷類包含 C8 至 C20 之烷類，如 C14、C16 或 C18 烷類。

同時，於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽為第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中烷基化發生於胰高血糖素相關胜肽及膽固醇基團間。舉例來說，膽固醇之羥

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 764

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 765
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 765

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 766

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 766

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 767
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 乙醯二胺基丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 767

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 768
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 乙醯二胺基丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 768

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

Glu Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 769
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 769

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25 30

<210> 770
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 770

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

Asp Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 771
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 771

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

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

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 772
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(22)
<223> 內醯胺環於第 18 及 22 號位置之胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 772

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

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

<210> 773
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

基係可取代長鏈烷類上之離去基，以形成膽固醇-胰高血糖素胜肽產物。

如本文所述之烷基化胰高血糖素相關胜肽可進一步修飾而包含一親水性基團。於某些特定實施例中，該親水性基團可包含聚乙二醇(PEG)鏈。親水性基團之結合（incorporation）可透過任何適當方式達到，諸如任何本文述及之方式。就此點而言，該烷基化胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 701 號，或其經修飾之胺基酸序列，其係包含一或多個如本文所述之修飾：至少一個位於第 10、20、24,及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之包含烷基之胺基酸，及至少一個位於第 16、17、21、24，及 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之胺基酸、位於 C 端延伸、C 端胺基酸（其係以半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸，或乙醯基苯丙胺酸修飾），以及胺基酸側鏈（其係共價性鍵結至親水性基團(例如：聚乙二醇)）。於某些實施例中，該烷基係連接至第 10 號位置 (對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，其係可視情況透過間隔物連接，該間隔物包含：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸，或乙醯基苯丙胺酸，且該親水性基團係結合於第 24 號位置之半胱胺酸殘基。

或者，烷基化胰高血糖素相關胜肽包含有間隔物，其中該間隔物均被烷基化及修飾而包含親水性基團。適當間隔物之非限定之例子包含一種間隔物，其係包括一或多個胺基酸其係選自於

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 773

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

1 5 10 15

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

<210> 774
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 774

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

Asp Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 775
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-Cys, d-Lys, d-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 775

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

Asp Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 776
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 776

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

Asp Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 777
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 777

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

Asp Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25 30

<210> 778
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 778

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

Asp Glu Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 779
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 779

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

Glu Xaa Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25 30

<210> 780
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> d-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 780

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

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

<210> 781
<211> 31

由：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸，及乙醯基苯丙胺酸所組成之群。

α螺旋結構之穩定

於某些實施例中，一種分子內橋係形成於胰高血糖素相關胜肽兩胺基酸之側鏈間，以形成穩定其羧基端部分之三維結構(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。該兩胺基酸側鏈可經由氫鍵、離子交互作用，例如形成鹽橋，或藉由共價鍵連接。

於某些實施例中，分子內架橋形成於間隔3個胺基酸之兩胺基酸間，例如：第i及i+4號位置之胺基酸，其中i為任何介於12及25間之整數（例如第12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、及25號位置)(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。更具體地說，於12及16、16及20、20及24、24及28號之胺基酸對(胺基酸對中 i＝12、16、20、或24)，對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號互相連接，以穩定胰高血糖素α螺旋。另外地，i係為17。

於一特定實施例中，其中第i及i+4號位置胺基酸係藉由分子內架橋連接，該連接物約8個原子，或約7至9個原子。

於其他實施例中，分子內架橋形成於間隔2個胺基酸之兩胺基酸間，例如：第j及j+3號位置之胺基酸，其中j為任何介於12及26間之整數（例如第12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25及26號位置)(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。於一特定實施例中，j為17。

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過酸性胺基酸間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 781

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

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Asp Thr
20 25 30

<210> 782
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 782

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 783
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 783

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 784
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 784

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

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 785
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)

<223> C 端醯胺化

<400> 785

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

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

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 786
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 786

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 787
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(22)
<223> 內醯胺架橋於第 18 及 22 號位置之胺基酸側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 787

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

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

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 788
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

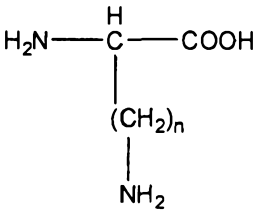
<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

於一特定實施例中，其中第 j 及 j+3 號位置胺基酸係藉由分子內架橋連接，該連接物約 6 個原子，或約 5 至 7 個原子。

於又一實施例中，分子內架橋形成於間隔 6 個胺基酸之兩胺基酸間，例如：第 k 及 k+7 號位置之胺基酸，其中 k 為任何介於 12 及 22 間之整數（例如第 12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、及 22 號位置)(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。於某些特定實施例中，k 係為 12、13、或 17。於例示實施例中，k 係為 17。

可共價性鍵結形成 6 個原子之連接架橋之胺基酸對例子包括：鳥胺酸、天冬胺酸、麩胺酸及包括化學式 I 之胺基酸，其中 n 為 2，及同半胱胺酸及包括化學式 I 之胺基酸，其中 n 為 1，其中化學式 I 係為：



其中 n=1 至 4

[化學式 I]

可共價性鍵結形成 7 個原子之連接架橋之胺基酸對例子包括：鳥胺酸-麩胺酸(內醯胺環)；離胺酸-天冬胺酸(內醯胺)；或同絲胺酸-同麩胺酸(內酯)。可共價性鍵結形成 8 個原子之連接架橋之胺基酸對例子包括：離胺酸-麩胺酸(內醯胺)；同離胺酸-天冬胺酸(內醯胺)；鳥胺酸-同麩胺酸(內醯胺)；4-胺基

<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 788

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 789
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 789

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

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

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 790
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> 以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 790

Xaa Xaa Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu
1 5 10 15

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 791
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 透過雙肽間隔物以脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 791

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

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly
20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 792
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C 端醯胺化

<400> 792

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

Asp Lys Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly

20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 793
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 乙醯二胺基丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 793

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

Asp Xaa Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25 30

<210> 794
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸, d-離胺酸, d-半胱胺酸, d-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Gly(N-己基), Gly(N-甲基), Phe(N-甲基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 乙醯二胺基丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 794

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

Asp Xaa Glu Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25 30

<210> 795

<400> 795
000

<210> 796

<400> 796
000

<210> 797

<400> 797
000

<210> 798

<400> 798
000

<210> 799

<400> 799
000

<210> 800

<400> 800
000

<210> 801
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<400> 801

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> 802
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為絲胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

苯丙胺酸-天冬胺酸(內醯胺)；或酪胺酸-天冬胺酸(內酯)。可共價性鍵結形成 9 個原子之連接架橋之胺基酸對例子包括：離胺酸-麩胺酸(內醯胺)；離胺酸-同麩胺酸(內醯胺)；4-胺基苯丙胺酸-麩胺酸(內醯胺)；；或酪胺酸-麩胺酸(內酯)。此類胺基酸上之任何側鏈係可額外地取代為添加之化學基團，只要 α 螺旋體之三維結構不會被破壞即可。熟習該項技術者係可預想包括化學修飾衍生物之替代配對或替代胺基酸類似物，其係將產生類似大小及期望效應之穩定化結構。舉例來說，同胱胺酸-同胱胺酸雙硫架橋之長度為 6 個原子，且可進一步修飾以提供期望效應。即使沒有共價鍵結，上述之胺基酸對或熟習該項技術者可預想之類似配對亦可透過非共價鍵(例如，透過形成鹽橋或氫鍵之交互作用)而對 α 螺旋提供增加之穩定度。

內醯胺環之大小係可隨其胺基酸側鏈長度而變，於某些實施例中，內醯胺係藉由離胺酸側鏈連接至麩胺酸側鏈而形成。更進一步例示實施例中(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)包括下列胺基酸對，視情況具有內醯胺橋：第 12 號位置麩胺酸與第 16 號位置離胺酸；第 12 號位置離胺酸與第 16 號位置麩胺酸；第 16 號位置麩胺酸與第 20 號位置離胺酸；第 16 號位置離胺酸與第 20 號位置麩胺酸；第 20 號位置麩胺酸與第 24 號位置離胺酸；第 20 號位置離胺酸與第 24 號位置麩胺酸；第 24 號位置麩胺酸與第 28 號位置離胺酸；第 24 號位置離胺酸與第 28 號位置麩胺酸。或者，內醯胺環之醯胺鍵順序可相

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 802

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 803
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa 為精胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 803

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

1 5 10 15

Xaa Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 804
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 804

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

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 805
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 805

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 Xaa Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 806
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 806

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

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 807
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 為離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 807

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 Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 808
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)

<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<400> 808

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 Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 809
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<400> 809

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 Xaa Asn Xaa
20 25

<210> 810
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 810

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 Xaa Asp Thr
20 25

<210> 811
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<400> 811

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 Asp Thr
20 25

<210> 812
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為離胺酸、精胺酸或組胺酸

<400> 812

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 Xaa
20 25

<210> 813
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 813

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

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

<210> 814
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 814

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 815
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 815

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

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 816
<211> 29

反(例如內醯胺環可形成於第 12 號位置麩胺酸與第 16 號位置離胺酸或第 12 號位置離胺酸與第 16 號位置麩胺酸)。

除內醯胺架橋外之其他分子內架橋可用於穩定胰高血糖素相關胜肽之α螺旋。於某些實施例中，該分子內架橋係為疏水性架橋。於此例子，分子內架橋係較佳地位於兩胺基酸側鏈間，該兩胺基酸係為胰高血糖素相關胜肽之α螺旋之疏水性面之一部份。舉例來說，加入疏水性面之其中一胺基酸可以是第 10,14,及 18 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。

於一特定方面，烯烴複分解反應（olefin metathesis）係利用一全碳水化合物交叉連結系統，而用於交聯胰高血糖素相關胜肽之α螺旋之一或二個彎折。於此例中，胰高血糖素相關胜肽可包括 α-甲基化胺基酸，其係具有可變長度之烯烴側鏈且結合 R 或 S 立體化學組態於 i 及 i+4 或 i+7 位置。舉例來說，烯烴側鏈可包括(CH2)n，其中 n 為 1~6 之間任一整數。於某些實施例中，交聯長度為 8 個原子時，n 為 3。適於形成此類分子內架橋之方法如先前技術所述，例如可參閱 Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc. 122:5891-5892 (2000) and Walensky et al., Science 305: 1466-1470 (2004).或者，該胰高血糖素胜肽可包括氧-烯基絲胺酸（O-allyl Ser）殘基，其係鄰近於螺旋彎折，透過釕催化環親近複分解反應（ruthenium-catalyzed ring closing metathesis）而架橋在一起。於此所述交聯方式可參閱例如 BlackWell et al.,Angew,Chem.,Int. Ed.

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 816

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

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 817
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 817

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 Cys Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 818
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 818

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

Arg Arg Ala Gln Lys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 819
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 819

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Lys Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 820
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223>
代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<400> 820

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 821
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表調酸素羧基端 8 個胺基酸之胜肽片段

<400> 821

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 822
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表序列編號第 21 號之調酸素羧基端 4 個胺基酸之胜肽片段

<400> 822

Lys Arg Asn Arg
1

<210> 823
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 醯胺化

<400> 823

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 824
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 824

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 Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 825
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 825

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 Asp Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 826
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 826

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 Asp Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg

<210> 827
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 827

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

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

<210> 828
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 828

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 829
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之 2-丁酸內酯鍵結

<400> 829

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> 830
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之羧甲基鍵結

<400> 830

S

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> 831
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 831

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 832
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

37:3281-3284(1998)。

於另一特定方面，利用非自然硫代二丙胺酸胺基酸（thio-dialanine）、羊毛硫胺酸（lanthionine），其可廣泛地應用作為半胱胺酸之擬肽（peptidomimetic），被用於交聯 α 螺旋之彎折。適於羊毛硫氨酸基礎之環化方法係為該領域具有通常知識者所熟知，可參閱例如 Matteucci et al., Tetrahedron Letters 45: 1399-1401 (2004); Mayer et al., J. Peptide Res. 51: 432-436 (1998); Polinsky et al., J. Med. Chem. 35: 4185-4194 (1992); Osapay et al., J. Med. Chem. 40: 2241-2251 (1997); Fukase et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 65: 2227-2240 (1992); Harpp et al., J. Org. Chem. 36: 73-80 (1971); Goodman and Shao, Pure Appl. Chem. 68: 1303-1308 (1996); and Osapay and Goodman, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1599-1600 (1993).

在某些實施例中，α,ω-二胺烷類繫鏈（α, ω-diaminoalkane tethers）(例如 1,4-二胺丙烷及 1,5-二胺戊烷)在兩麩胺酸殘基(i 及 i+7 位置)，可用以穩定胰高血糖素胜肽之 α 螺旋。此種繫鏈（tethers）導致形成一具有 9 個或更多原子長度之架橋，視二胺烷類繫鏈之長度而定。適於以繫鏈形成胜肽之交聯之方法可參閱，例如 Phelan et al., J. Am. Chem. Soc. 119: 455-460 (1997).

於又一實施例中，可利用雙硫架橋交聯胰高血糖素相關胜肽之 α 螺旋之一或二彎折。或者，經修飾之雙硫架橋其中一或

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸、精胺酸或組胺酸

<400> 832

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 Asp Thr Xaa
20 25 30

<210> 833
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)

<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸、離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<400> 833

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 834
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 834

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 835
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 835

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 Glu Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 836
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 836

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 Glu Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 837
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 837

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 Glu Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg

<210> 838
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 838

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 Glu Thr
20 25

<210> 839
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Xaa 為任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為任何胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 包含 Z 之甲硫胺酸

<400> 839

Xaa Xaa 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
20 25

<210> 840
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 840

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

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

<210> 841
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸改成丙胺酸之突變

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 聚乙二醇化

<400> 841

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asn Cys
20 25

<210> 842
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸或白胺酸

<400> 842

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 843
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸改成丙胺酸之突變

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸或白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 聚乙二醇化

<400> 843

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Cys
20 25

<210> 844
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27 及天冬胺酸 28 之序列編號第 1

兩硫原子以亞甲基（methylene group）取代，導致異構巨環作用（isosteric macrocyclization），可用以穩定胰高血糖素相關胜肽之α螺旋。適於以雙硫架橋或硫基環化作用修飾胜肽之方法可參閱如 Jackson et al., J. Am. Chem. Soc. 113: 9391-9392 (1991)及 Rudinger and Jost, Experientia 20: 570-571 (1964).

於又一實施例中，胰高血糖素相關胜肽之α螺旋可經由下列方式予以穩定：透過在兩個組胺酸殘基或一組胺酸及半胱胺酸對之 i 及 i+4 位置結合金屬原子。該金屬原子係可為如，Ru(III),Cu(II),Zn(II)，或 Cd(II)。適於以結合金屬原子為基礎以穩定α螺旋之方法係為該領域具有通常知識者所熟知，可參閱例如 Andrews and Tabor, Tetrahedron 55: 11711-11743 (1999); Ghadiri et al., J. Am. Chem. Soc. 112: 1630-1632 (1990); and Ghadiri et al., J. Am. Chem. Soc. 119: 9063-9064 (1997)。

其他穩定胰高血糖素相關胜肽之 α 螺旋之方法可以透過胜肽之環化，可參閱 Davies, J. Peptide. Sci. 9: 471-501 (2003)。穩定α螺旋可經由形成醯胺架橋、硫酯架橋、尿素架橋、胺甲酸酯（carbamate）架橋、硫醯胺（sulfonamide）架橋，及其相似物。舉例來說，硫酯架橋可形成於 C 端及半胱胺酸殘基之側鏈間。或者，硫酯可形成於其側鏈具有硫醇(Cys)及羧基(例如，Asp, Glu)之胺基酸。於另一方法中，交叉連結劑例如：二元羧酸（例如軟木酸(octanedioic acid) ）等，係可導入一連結於胺基酸側鏈之兩官能基，例如胺基、烴基、硫醇

號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 844

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 845
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27 及麩胺酸 29 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 845

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 846
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 846

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr Glu
20 25 30

<210> 847

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27、麩胺酸 28 及麩胺酸 29 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 847

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Glu
20 25

<210> 848
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27、麩胺酸 28 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 848

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Thr Glu
20 25 30

<210> 849
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> 具有丙胺酸 20、丙胺酸 24、正白胺酸 27、麩胺酸 29 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<400> 849

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Glu Glu
20 25 30

<210> 850
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、天冬胺酸 28 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 850

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 851
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、天冬胺酸 28 及麩胺酸 29 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 851

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 852
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、天冬胺酸 28 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 852

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 853
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、麩胺酸 28 及麩胺酸 29 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 853

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Glu
20 25

<210> 854
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、天冬胺酸 28 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<400> 854

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> 855

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 具有丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、麩胺酸 29 及麩胺酸 30 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 855

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Glu Glu
20 25 30

<210> 856
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> 具有蘇胺酸 16、丙胺酸 20、麩胺酸 21、丙胺酸 24、正白胺酸 27、天冬胺酸 28 及麩胺酸 29 之序列編號第 1 號

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 856

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 857
<211> 31
<212> PRT
<213> 人類

<400> 857

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

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

<210> 858
<211> 30
<212> PRT
<213> 人類

基，或其組合。

依據某些實施例，胰高血糖素相關胜肽之α螺旋可經由在i及i+4位置加入疏水性胺基酸使其穩定。例如，i可以為酪胺酸且i+4可以為纈胺酸或白胺酸；i可以為色胺酸且i+4可以為半胱胺酸或甲硫胺酸；i可 以是半胱胺酸且i+4可以為甲硫胺酸；i可以為苯丙胺酸且i+4可以為半胱胺酸或甲硫胺酸；或i可以為苯丙胺酸且i+4可以為異白胺酸。應了解的是為達此目的，前述之胺基酸對順序係可反轉，以使指定之胺基酸於i位置，亦可於i+4位置，此時原來i+4胺基酸係可於i位置。

依據本發明某些實施例，其中胰高血糖素相關胜肽為一種胜肽，其係具有胰高血糖素促效劑活性、胃抑胜肽促效劑活性、胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1活性，該α螺旋係經由加入(藉由胺基酸取代或插入)一或多個α螺旋穩定胺基酸於胰高血糖素胜肽之C端部分(第12-29號位置胺基酸，對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。於一特定實施例中，α螺旋穩定胺基酸係為一α,α-雙取代胺基酸，包括但不限於任何胺基異丁酸(amino iso-butyric acid ,AIB)，一種胺基酸雙取代為相同或相異基團，該基團係選自於由：甲基、乙基、丙基、正丁基，及環辛烷、環庚烷(例如1-胺基環辛烷-1-羧酸)組成之群組。於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽之第16,17,18,19,20,21,24或 29號位置中一、二、三、四或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為α,α-雙取代

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 858

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

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

<210> 859
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 859

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 860
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 860

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 861

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 861

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 862
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>

<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 862

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 863
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 863

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 864
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為胺甲醯二胺基丙酸（carbamoyldiaminopropanoic acid）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 864

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 865
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 865

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 866
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲硫胺酸-亞碸（Methionine sulfoxide）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 866

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

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 867
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯鳥胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 867

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 868
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 868

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 869
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 869

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 870
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 870

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

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 871
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 871

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

胺基酸。於一特定實施例中，第 16,20,21 及 24 號位置之 一、二、三、四或全部位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為胺基異丁酸（AIB）。

結合物

本發明揭示內容亦涵蓋結合物，其中本發明之胰高血糖素相關胜肽（例如：第一類、第二類、第三類、第四類或第五類胰高血糖素相關胜肽)視情況透過共價性鍵結並視情況透過連接物鍵結至結合物基團。鍵結可藉由共價性化學鍵、物理力諸如靜電、氫、離子、凡得瓦(van der Waals)、或疏水性或親水性交互作用而達成。可使用各種非共價偶合系統，包括生物素-抗生物素蛋白質（biotin-avidin）、配體/受體、酵素/基質、核酸/核酸結合蛋白質、脂質/脂質結合蛋白質、細胞黏附分子伴體（cellular adhesion molecule partners）；或其對於彼此具有親和力之任何結合伴體或片段。

該胰高血糖素相關胜肽可結合於一結合物基團，其係透過標的胜肽胺基酸殘基與有機衍生物反應而直接共價性鍵結，其係可與選擇之側鏈或是該標的胺基酸之 N 端、C 端胺基酸進行反應。該胜肽或結合物基團之反應官能基包括如：醛基、胺基、酯基、硫醇基、α- 鹵素乙醯基（α-haloacetyl）、馬來醯亞胺基（maleimido）、肼基（hydrazino）。有機衍生物包括如：馬來醯亞胺苯甲醯硫化琥珀醯亞胺酯（maleimidobenzoyl sulfosuccinimide ester）(透過半胱胺酸殘基結合)，N-羥基琥珀

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 872
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> 醯胺化

<400> 872

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 873
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁胺酸

<400> 873

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

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 874
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為胺基異丁酸

<400> 874

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

Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 875
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 875

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 Asp Glu
20 25

<210> 876
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 876

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 877
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<400> 877

His Ser Xaa 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> 878
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 878

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 Asp Thr
20 25

<210> 879
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 879

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 880
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 880

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

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

<210> 881
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 881

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 882
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 882

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

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

<210> 883
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C18 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 883

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 884
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES

醯亞胺（N-hydroxysuccinimide）（透過離胺酸殘基結合），戊二醛（glutaraldehyde），琥珀酸酐，或其他已於該領域所熟知藥劑。或者，結合物基團係可間接地透過一中間載體結合於該胜肽，例如多醣或多肽載體。多醣載體包括例如胺葡聚糖（aminodextran）。多肽載體包括例如聚離胺酸，聚麩胺酸，聚天冬胺酸，及其共聚物，以及前述胺基酸或其他胺基酸之混合聚合物，例如絲胺酸，以提供其載體良好之可溶性結構。

半胱胺醯基通常會與 α-乙酸鹵素(及相關胺類)進行反應，例如氯乙酸或氯乙醯胺，以產生羧甲基或醯胺甲基（carboxyamidomethyl）之衍生物。半胱胺酸殘基亦會衍生自與溴三氟丙酮（bromotrifluoroacetone）、α-溴-β-(5-咪唑基)丙酸（alpha-bromo-β-(5-imidozoyl)propionic acid），氯乙醯磷酸酯（chloroacetyl phosphate），N-烷基馬來醯亞胺（N-alkylmaleimides），二硫化 3-硝基-2-吡啶（3-nitro-2-pyridyl disulfide），二硫化甲基 2-吡啶（methyl 2-pyridyl disulfide），對氯汞苯甲酸（p-chloromercuribenzoate），2-氯汞 4-硝基苯酚（2-chloromercuri-4-nitrophenol），或氯-7-硝基苯-2-乙二酸-1,3-二氮唑(chloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole)之反應中。

組胺醯基會衍生自與焦碳酸二乙酯（diethylpyrocarbonate）在 pH 值為 5.5-7.0 之反應下，因為此化合物對於組胺酸側鏈相對專一。對溴苯醯甲基溴

<222> (30)..(30)
<223> 以 C18 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 884

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 885
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為絲胺酸或 α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為麩醯胺酸或 α,α-雙取代胺基酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為天冬胺酸或 α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為麩醯胺酸或 α,α-雙取代胺基酸

<400> 885

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

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 886
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 886

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

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

<210> 887
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 887

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

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

<210> 888
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 888

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

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

<210> 889
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 889

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

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

<210> 890
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 890

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 Xaa Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 891
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 891

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

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

<210> 892
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 892

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

1 5 10 15

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

<210> 893
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 893

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

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

<210> 894
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 894

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

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

<210> 895
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 895

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

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

<210> 896
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 896

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

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

<210> 897
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

（Para-bromophenacyl bromide）同樣具有作用；此反應之較佳條件係在 0.1M 之二甲砷酸鈉（sodium cacodylate）且 pH=6.0。

離胺醯基及胺基端殘基會與琥珀酸及其他羧酸酐進行反應。與這些成份之衍生反應可反轉改變離胺醯基所帶電荷。其他適於衍生具有α胺基殘基者包括有亞胺酯（imidoesters），例如甲基吡啶亞胺甲酯（methyl picolinimidate），吡哆醛磷酸（pyridoxal phosphate），吡哆醛（pyridoxal），氫氯硼化物（chloroborohydride），三硝基苯磺酸（trinitrobenzenesulfonic acid），O-甲基異脲硫酸鹽（O-methylisourea）、2,4-戊二酮（2,4-pentanedione）以及與乙醛酸（glyoxylate）之轉胺酶催化反應（transaminase-catalyzed reaction）。

精胺醯基可藉由與某些傳統反應劑發生反應進行修飾，包括：苯甲醯甲醛（phenylglyoxal）、2,3-丁二酮（2,3-butanedione）、1,2-環己二酮（1,2-cyclohexanedione）及茚三酮（ninhydrin）。精胺醯基之衍生反應需要在鹼性環境下，因其胍（guanidine）官能基具有較高之 pKa。更甚者，此等成份除可 與精胺酸的基團發生反應外，亦可與精胺酸之 ε 胺基反應。

酪胺酸之特定修飾可經由於酪胺酸殘基之引導光譜標記完成，該標記係經由芳香族重氮（aromatic diazonium）化合物或四硝基甲烷（tetranitromethane）之反應形成。最常見地，係將 N-乙醯咪唑（N-acetylimidizole）及四硝基甲烷

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 897

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

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

<210> 898
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 898

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

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

<210> 899
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 899

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

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

<210> 900
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 β-丙胺酸-β-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 900

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

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

<210> 901
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過六-胺基己酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 901

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

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

<210> 902
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過白胺酸-白胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 902

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

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

<210> 903
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過脯胺酸-脯胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 903

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

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

<210> 904
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 904

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

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

<210> 905

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 905

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

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

<210> 906
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 906

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

（tetranitromethane）用以分別形成 O-乙醯酪胺醯類（O-acetyl tyrosyl species）及 3-氮衍生物。

羧酸側基團(天冬胺醯基或麩胺醯基)係選擇性地藉由與碳化二亞胺（carbodiimides）(R-N=C=N-R')反應修飾，其中 R 及 R'係為不同烷基，例如 1-環已基-3-(2-嗎琳基-4-乙基)-碳化二亞胺（1-cyclohexyl-3-(2-morpholinyl-4-ethyl) carbodiimide）或 1-乙基-3-(4-azonia-4,4-雙甲基戊基)-碳化二亞胺（1-ethyl-3-(4-azonia-4,4-dimethylpentyl) carbodiimide）。更甚者，天冬胺基或穀胺基藉由與銨離子反應而轉變為天冬醯胺基或麩醯胺基。

其他修飾作用包括脯胺酸及離胺酸之氫氧化，絲胺酸及蘇胺酸之磷酸化，離胺酸、精胺酸及組胺酸其側鏈 α 胺基之甲基化 (T. E. Creighton,Proteins:Structure and Molecular Properties,W.H. Freeman & Co.,San Francisco,pp. 79-86(1983))，天冬醯胺酸或麩醯胺酸之去醯胺化，N 端胺基之乙醯化，及/或 C 端羧酸基之醯胺化或酯化。

另一共價修飾包括化學性或酵素性偶合醣苷（glycosides）結合於該胜肽。醣類係可結合於（a）精胺酸及組胺酸，（b）游離羧酸基，（c）游離硫氫基(例如半胱胺酸)，（d）絲胺酸、蘇胺酸及氫氧化脯胺酸之自由氫氧基，在酪胺酸或色胺酸之芳香基，麩醯胺酸之醯胺基。這些方法係如下列文獻中所述，參閱公開於 1987 年 9 月 11 日之第 WO87/05330 號前案，以及 in

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

<210> 907
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> 醯胺化

<400> 907

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

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

<210> 908
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 908

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

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

<210> 909
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 909

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

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

<210> 910
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 910

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

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

<210> 911
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 911

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

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

<210> 912
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物共價性鍵結至 C14 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 912

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

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

<210> 913
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 913

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

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

<210> 914
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 透過雙肽間隔物共價性鍵結至 C16 脂肪醯基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 914

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

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

<210> 915
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過丙胺酸-丙胺酸間隔物而共價性鍵結

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 915

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

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

<210> 916
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

Aplin and Wriston,CRC Crit. Rev. Biochem.,pp. 259-306(1981).

例示之結合物係可連接至任何如本文所述之胰高血糖素相關胜肽，包括但不限於：異源性胜肽（heterologous）或多肽(包括，例如：血漿蛋白)，標靶藥劑，免疫球蛋白或其部位(例如可變區、DR 或 Fc 部位)，診斷標記，例如：同位素、螢光或酵素標記，聚合物，包括：水溶性聚合物，或其他治療性或診斷性藥劑。於某些實施例中，提供一種結合物，其包括本發明之胰高血糖素相關胜肽及血漿蛋白，其中該血漿蛋白係選自於由：白蛋白、運鐵蛋白、纖維蛋白原及球蛋白所組成之群。於某些實施例中，該結合物之血漿蛋白基團係為白蛋白或運鐵蛋白。於某些實施例中，連接物包括約 1 至 60、1 至 30 個原子或更長之鏈，2 至 5、2 至 10、5 至 10、10 至 20 個原子長。於某些實施例中，該鏈之原子全為碳原子。於某些實施例中，組成連接物主鏈之鏈原子係選自於由：碳、氧、氮及硫所組成之群

鏈原子及連接物係選自依據其期望之溶解度(親水性)，以提供一更易溶解之結合物。於某些實施例中，連接物提供一種官能基，該官能基易受到酵素或其他催化劑，或於標的組織或器官或細胞中發現水解情形而切割。於某些實施例中，連接物之長度足以減少立體障礙之效能。若連接物係為共價鍵或肽鍵，且結合物係為多肽，則整體結合物係可為融合蛋白。此類胜肽連接物係可為任何長度。例示之連接物係為約 1 至 50 個

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 916

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 917
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C14 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 917

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

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

<210> 918
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 醯胺化

<400> 918

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

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 919
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 醯胺化

<400> 919

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

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

<210> 920

<400> 920
000

<210> 921

<400> 921
000

<210> 922

<400> 922
000

<210> 923

<400> 923
000

<210> 924

<400> 924
000

<210> 925

<400> 925
000

<210> 926

<400> 926
000

<210> 927

<400> 927
000

<210> 928

<400> 928
000

<210> 929

<400> 929
000

<210> 930

<400> 930
000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932
000

<210> 933

<400> 933
000

<210> 934

<400> 934
000

<210> 935

<400> 935
000

<210> 936

<400> 936
000

<210> 937

<400> 937
000

<210> 938

<400> 938
000

<210> 939

<400> 939
000

<210> 940

<400> 940
000

<210> 941

<400> 941
000

<210> 942

<400> 942
000

<210> 943

<400> 943
000

<210> 944

<400> 944
000

<210> 945

<400> 945
000

<210> 946

<400> 946
000

<210> 947

<400> 947
000

<210> 948

<400> 948
000

<210> 949

<400> 949
000

<210> 950

<400> 950
000

<210> 951

<400> 951
000

<210> 952

<400> 952
000

<210> 953

<400> 953
000

<210> 954

<400> 954
000

<210> 955

<400> 955
000

<210> 956

<400> 956
000

<210> 957

<400> 957
000

<210> 958

<400> 958
000

<210> 959

<400> 959
000

<210> 960

<400> 960
000

<210> 961

<400> 961
000

<210> 962

<400> 962
000

<210> 963

<400> 963
000

<210> 964

<400> 964
000

<210> 965

<400> 965
000

<210> 966

<400> 966
000

<210> 967

<400> 967
000

<210> 968

<400> 968
000

<210> 969

<400> 969

胺基酸長度，5至50、3至5、5至10、5至15或10至30個胺基酸長度。此等融合蛋白係可以替代地藉由該領域具有通常知識者所熟知之基因重組工程方法所生成。

如前所述，於某些實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係結合有，例如：融合於至免疫球蛋白或其部位(例如：可變區、CDR或Fc部位)。已知之免疫球蛋白(Ig)種類包括：IgG、IgA、IgE、IgD或IgM。Fc部位係為免疫球蛋白重鏈之C端部位，用以鍵結至Fc受體以表現活性，例如：再利用(以延長其半生期)，抗體依賴毒殺細胞反應(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，以下簡稱 ADCC)，及補體依賴毒殺細胞反應(complement dependent cytotoxicity，以下簡稱CDC)。

舉例來說，依據某些定義而言，人類免疫球蛋白 IgG 之重鏈Fc部位由半胱胺酸226（Cys226）延伸至重鏈Fc部位之C端。「樞紐部位」）一般是由人類免疫球蛋白IgG1之麩胺酸216（Glu216）延伸至脯胺酸230（Pro230）(其他構造同型（isotypes）IgG之樞紐部位可對齊於IgG1系列，其係藉由對齊於包含於半胱胺酸鍵結之半胱胺酸)。人類免疫球蛋白 IgG之Fc部位包括兩不變區域（constant domains）CH2及 CH3。人類免疫球蛋白IgG中Fc部位之CH2區係由第231號位置胺基酸延伸至341號位置胺基酸。人類免疫球蛋白IgG中Fc部位之CH2區係由第342號位置胺基酸延伸至447號位置胺基酸。免疫球蛋白、其片段或區域之胺基酸編號係依據Kabat et

000

<210> 970

<400> 970
000

<210> 971

<400> 971
000

<210> 972

<400> 972
000

<210> 973

<400> 973
000

<210> 974

<400> 974
000

<210> 975

<400> 975
000

<210> 976

<400> 976
000

<210> 977

<400> 977
000

<210> 978

<400> 978
000

<210> 979

<400> 979
000

<210> 980

<400> 980
000

<210> 981

<400> 981
000

<210> 982

<400> 982
000

<210> 983

<400> 983
000

<210> 984

<400> 984
000

<210> 985

<400> 985
000

<210> 986

<400> 986
000

<210> 987

<400> 987
000

<210> 988

<400> 988
000

<210> 989

<400> 989
000

<210> 990

<400> 990
000

<210> 991

<400> 991
000

<210> 992

<400> 992
000

<210> 993

<400> 993
000

<210> 994

<400> 994
000

<210> 995

<400> 995
000

<210> 996

<400> 996
000

<210> 997

<400> 997
000

<210> 998

<400> 998
000

<210> 999

<400> 999
000

<210> 1000

<400> 1000
000

<210> 1001
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 野生型胰高血糖素

<400> 1001

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> 1002
<211> 31
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(31)
<223> 胰高血糖素樣肽-1(7-37)

<400> 1002

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

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

<210> 1003
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> 胰高血糖素樣肽-1(7-36)醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1003

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

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

<210> 1004

<211> 42
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> 老鼠胜肽
<222> (1)..(42)
<223> 胃抑制性多肽

<400> 1004

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1005
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 61

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間.

<400> 1005

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1006
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 62

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1006

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1007
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 63

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 12 及 16 號位置間

<400> 1007

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1008
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 66

<400> 1008

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1009
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 68

<400> 1009

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

Ile His Gln Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

al. 1991,Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Public Health,Bethesda,Md.於一相關實施例中，Fc 部位係可包括一或多個天然或經修飾之免疫球蛋白重鏈不變區域，除 CH1 外，例如，免疫球蛋白 IgG 及 IgA 之 CH2 與 CH3 區域，或免疫球蛋白 IgE 之 CH3 及 CH4 區域。

適合之結合物基團包括免疫球蛋白序列之部位，其係包含 FcRn 結合部。FcRn 是一種補救性受體（salvage receptor），負責免疫球蛋白之再利用且將其送回血液中循環。FcRn 部位中鍵結 IgG 至 FcRn 受體之區域已利用 X 光結晶法顯示 (Burmeister et al. 1994,Nature 372:379)。FcRn 及 Fc 主要接觸之區域係接近於 CH2 和 CH3 區域之連接位置。FcRn 及 Fc 均於單一 IgG 之重鏈內。主要接觸之位置包括 CH2 區域中第 248、250 至 257、272、285、288、290 至 291、308 至 311、及 314 號位置之胺基酸殘基、以及 CH3 區域中第 385 至 387、428、及 433 至 436 號位置之胺基酸殘基。

某些結合物基團係可以包括或不包括 FcγR 結合部。FcγR 結合部係用以負責 ADCC 及 CDC 進行。Fc 區域與 FcγR 直接接觸之位置於第 234 至 239 號胺基酸(低樞紐部位)，第 265 至 269 號胺基酸 (B/Cloop)，第 297 至 299 號胺基酸(C'/E loop)，及第 327 至 332 號胺基酸(F/G loop)(Sondermann et al., Nature 406:267-273, 2000)。IgE 之低樞紐區域亦包括於 FcRI 結合中 (Henry,et al.,Biochemistry 36,15568-15578,1997)。IgA 受體結

<210> 1010
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 69

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1010

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

Ile His Gln Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1011
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 84

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1011

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1012
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 85

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(20kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1012

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1013
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 92

<400> 1013

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

Lys His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1014
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 93

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 17 及 21 號位置間

<400> 1014

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

Lys His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1015
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 95

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1015

His Ala Glu Gly Thr Phe Ile 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
20 25

<210> 1016
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 96

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1016

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile 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
20 25

<210> 1017
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 97

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1017

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

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1018
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 98

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1018

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

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

<210> 1019
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 99

<400> 1019

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1020
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 100

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1020

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

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1021
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 101

<400> 1021

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1022
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 102

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1022

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

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1023
<211> 42
<212> PRT

合之殘基已發表於 Lewis et al.,(J Immunol. 175:6694-701,2005)。IgE 受體結合之胺基酸殘基已發表於(J Biol Chem. 279(34):35320-5,2004)。

免疫球蛋白之 Fc 區域亦可形成胺基酸修飾。此等可變之 Fc 區域至少包括一胺基酸修飾於 Fc 區域之 CH3 區域(第 342 至 447 號位置)，及/或至少一胺基酸修飾於 Fc 區域之 CH2 區域(第 231 至 341 號位 置)。某些突變據信可增加對 FcRn 之親和力，包括 T256A、T307A、E380A，及 N434A(Shields et al. 2001,J. Biol. Chem. 276:6591)。其他突變於不明顯減少 FcRn 之親和力情形下，係可減少 Fc 區域對 FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB，及/或 FcγRIIIA 之親和力。例如，將 Fc 區域中第 297 號位置之天冬醯胺酸取代為丙胺酸或其他胺基酸，可除去高度保留之 N-醣化部，並伴隨著 Fc 區域半生期之延長而導致免疫力降低，亦減少結合於 FcγRs(Routledge et al. 1995,Transplantation 60:847;Friend et al. 1999,Transplantation 68:1632;Shieldsetal. 1995,J. Biol. Chem. 276:6591)。於 IgG1 之第 233 至 236 號位置之胺基酸修飾可減少結合於 FcγRs(Ward and Ghetie 1995,Therapeutic Immunology 2:77 及 Armour et al. 1999,Eur. J. Immunol. 29:2613)。某些例示之胺基酸取代揭示於美國專利第 7,355,008 及 7,381,408 號，前述每一申請案揭示內容全體皆引用作為本說明書之參考資料。

重組聚乙二醇(rPEG)

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 104

<400> 1023

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1024
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 105

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1024

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1025
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 106

<400> 1025

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1026
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 107

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1026

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1027
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 108

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1027

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1028
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 109

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1028

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

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

<210> 1029
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 110

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1029

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

<210> 1030
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 111

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1030

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

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

<210> 1031
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 113

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 3-苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 11 及 15 號位置間

<400> 1031

Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu Ile His Gln Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20

<210> 1032
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 114

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 3-苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 11 及 15 號位置間

<400> 1032

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

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20

<210> 1033
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 115

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1033

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

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1034
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 116

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1034

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

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1035
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 118

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1035

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

Ile His Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
20 25

<210> 1036
<211> 39
<212> PRT

於某些實施例中，本發明之結合物包括胰高血糖素超級家族胜肽，其包含有胰高血糖素相關胜肽、骨鈣素及其前述之類似物、衍生物及結合物，該胰高血糖素超級家族胜肽係與一輔助胜肽融合，而可形成與化學性聚乙二醇相似之延伸構形（例如：一重組聚乙二醇分子(以下簡稱 rPEG)），如同揭示於國際專利申請案第 WO2009/023270 及美國專利申請公開案第 US2008/0286808 號。該 rPEG 分子並非聚乙二醇。於某些方面，該 rPEG 分子為一多肽，包含甘胺酸、絲胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、丙胺酸或脯胺酸。於某些方面，該 rPEG 分子為同元聚合物，例如：聚甘胺酸、聚絲胺酸、聚麩胺酸、聚天冬胺酸、聚丙胺酸或聚脯胺酸。於其他實施例中，該 rPEG 分子包含兩種類型胺基酸之重複，例如：聚（甘胺酸-絲胺酸）、聚（甘胺酸-麩胺酸）、聚（甘胺酸-丙胺酸）、聚（甘胺酸-天冬胺酸）、聚（甘胺酸-脯胺酸）、聚（絲胺酸-麩胺酸）等。於某些方面，該 rPEG 分子包含三種不同類型胺基酸，例如：聚（甘胺酸-絲胺酸-麩胺酸）。於特定方面，該 rPEG 分子增加胰高血糖素超級家族胜肽或骨鈣素之半生期。於某些方面，該 rPEG 分子包含正電或負電之淨電荷。於某些方面，該 rPEG 分子缺少二級結構。於某些實施例中，該 rPEG 分子為大於或等於 10 個胺基酸長度，且於某些實施例中，約為 40 至 50 個胺基酸長度。於某些方面，輔助胜肽係透過一胜肽鍵或蛋白質切割位置而融合於本發明胜肽之 N 或 C 端，或插入

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 120

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1036

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1037
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 124

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1037

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

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

<210> 1038
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 125

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1038

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

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

<210> 1039
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 127

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1039

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1040
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 128

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1040

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

Ile His Gln Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1041
<211> 39
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 129

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1041

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

Ile His Gln Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1042
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 139

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1042

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1043
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 140

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1043

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1044
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 141

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1044

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1045
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 142

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1045

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1046
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 143

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1046

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1047

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 144

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1047

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1048
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

本發明胜肽之彎曲結構（loops）中。於某些方面，該 rPEG 分子包含親和力標籤（affinity tag）或連接至大於 5 kDa 之聚乙二醇。於某些實施例中，該 rPEG 分子賦予本發明胜肽一增加之水力半徑（hydrodynamic radius）、血清半生期、蛋白質抗性、或溶解度，且於某些方面降低胜肽之免疫性（immunogenicity）。

融合胜肽-C 端延伸

於特定實施例中，胰高血糖超級家族胜肽可能包含 C 端或者 C 端胺基酸序列，包括但不限於：COOH、CONH2、GPSSGAPPPS(序列編號第 710 號)、GPSSGAPPPS-CONH2(序列編號第 711 號)、調酸素之羧基端延伸、KRNRNNIA(序列編號第 714 號)或 KGKKNDWKHNITQ(序列編號第 713 號）。舉例來說，促胰島素分泌素-4 之末端十個胺基酸（即序列編號第 710 號之序列(GPSSGAPPPS)）係連接至本發明揭示之第一類、第二類、第三類、第四類或第五類胰高血糖素相關胜肽之羧基。

另一種誘發減重之化合物為調酸素，其係為一種存在於小腸中自然發生之消化激素（參見 Diabetes 2005;54:2390-2395)。調酸素係包含胰高血糖素之 29 個胺基酸序列(即序列編號第 706 號)其後接序列編號第 714 號之 8 個胺基酸羧基端延伸(KRNRNNIA)之 37 個胺基酸胜肽。因此，於某些實施例中，提供一種胰高血糖素相關胜肽之前驅藥衍生

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 145

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1048

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1049
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 146

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1049

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1050
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 147

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1050

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1051
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 148

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1051

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

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1052
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 149

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1052

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1053
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 150

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1053

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1054
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 151

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1054

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1055
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> 類似物 152

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1055

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1056
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 154

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為馬連酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1056

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1057
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 155

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 12 及 16 號位置間

<400> 1057

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1058
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 156

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(24)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 20 及 24 號位置間

<400> 1058

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1059
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 157

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 24 及 28 號位置間

<400> 1059

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser

物，其係進一步包含序列編號第 714 號序列之羧基端延伸或具有序列 KRNR 的 4 個胺基酸延伸。

於第三號位置之胰高血糖素修飾

如本文所述第一類至第三類之胰高血糖素相關胜肽係可於第 3 號位置修飾(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)以於胰高血糖素受體維持或增加活性。

於某些實施例中，該第一類、第二類或第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體維持或增加選擇性，其係藉由將第 3 號位置之麩醯胺酸取代為麩醯胺酸類似物。 舉例來說，第一類、第二類第三類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現約 5%、10%、20%、50%或約 85%，或更高之天然胰高血糖素(序列編號第 701 號)活性。

於某些實施例中，於第 3 號位置包含有麩醯胺酸類似物之第一類、第二類第三類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現約 20%、50%、75%、100%、200%或約 500%，或更高之活性，該活性係以一具有相同胺基酸序列之對應胰高血糖素胜肽比包含有麩醯胺酸類似物之胜肽，除了於胰高血糖素受體第 3 號位置之經修飾胺基酸外。

於某些實施例中，於第 3 號位置包含有麩醯胺酸類似物之第一類、第二類第三類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現增加之活性，但該活性不超過約 1000%、10,000%、100,000%或 1,000,000%之活性，該活性係以一具有相同胺基

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1060
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 158

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1060

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1061
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 162

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1061

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1062
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 163

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1062

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1063
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 164

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1063

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1064
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 165

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1064

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1065
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> 類似物 166

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1065

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1066
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 167

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 17 及 20 號位置間

<400> 1066

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1067
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 168

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(21)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 18 及 21 號位置間

<400> 1067

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1068
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 169

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1068

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

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

<210> 1069
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 170

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1069

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1070
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物類似物 172

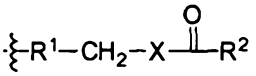
<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

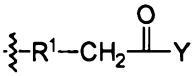
<220>
<221> MISC_FEATURE

酸序列之對應胰高血糖素胜肽比包含有麩醯胺酸類似物之胜肽，除了於第 3 號位置之經修飾胺基酸外。

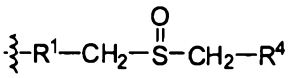
於某些實施例中，該麩醯胺酸類似物係為自然發生或非自然發生之胺基酸，其係包含有：結構 I、II，或 III 之側鏈：



結構 I



結構 II



結構 III

其中R^1為C_{0-3}烷基或C_{0-3}異烷基；R^2為NHR^4或C_{1-3}烷基；R^3為C_{1-3}烷基；R^4為H或C_{1-3}烷基；X為NH、O、或S；及Y為NHR^4、SR^3、或OR^3。於某些實施例中，X為NH或Y為NHR^4。於某些實施例中，R^1為C_{0-2} 烷基或C_1 異烷基。於某些實施例中，R^2為NHR^4或C_1 烷基。於某些實施例中，R^4為H 或C^1烷基。於例示實施例中，提供一種第一類、第二類、或第三類胰高血糖素相關胜肽，其中胺基酸係包含如結構I之側鏈，其中：R^1為CH_2-S，X為NH，及R^2為CH_3（乙醯胺甲基-半胱胺酸，acetamidomethyl-cysteine, C(Acm)）；R^1為CH_2，X為NH，及R^2為CH_3（乙醯二胺基丁酸，acetyldiaminobutanoic acid, Dab(Ac)），R^1為C_0烷基，X為NH，R^2為NHR^4，以及R^4為H(胺甲醯二胺基丙酸，carbamoyldiaminopropanoic acid, Dap(urea))；

<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1070

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

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

<210> 1071
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 174

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1071

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1072
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 175

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)

<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1072

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1073
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 176

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1073

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1074
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 177

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1074

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

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

<210> 1075
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 178

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1075

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1076
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 179

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1076

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

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

<210> 1077
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 182

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1077

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1078
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 186

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1078

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

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

<210> 1079
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 191

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1079

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1080
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 192

<400> 1080

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

或R^1為CH_2-CH_2，X為NH，以及R^2為CH_3（乙醯鳥胺酸，acetylornithine, Orn(Ac))。於例示實施例中，胺基酸包含如結構II所示之側鏈，其中：R^1為CH_2, Y為NHR^4,以及R^4 為CH_3（甲基麩醯胺酸，methylglutamine, Q(Me));於例示實施例中，胺基酸包含如結構IIII所示之側鏈，其中：R^1為CH_2以及R^4為H（甲硫胺酸-亞碸，methionine-sulfoxide, M(O));於特定實施例中，該胺基酸於第三號位置以乙醯二胺基丁酸（Dab(Ac)）取代之。

二聚體

關於第一類、第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽，該胰高血糖素相關胜肽係可為包含至少兩個、三個或多個透過連接物鍵結之胜肽所形成二聚體、三聚體或多聚體中一部分，其中至少有一個或兩個胜肽為胰高血糖素相關胜肽。該二聚體係可為同二聚體或異二聚體。於某些實施例中，該連接物選自於由雙功能硫醇交聯劑以及雙功能胺類交聯劑所組成之群。於特定實施例中，該連接物係聚乙二醇，例如：5 kDa 聚乙二醇、20 kDa 聚乙二醇。於某些實施例中，該連接物係雙硫鍵。舉例來說，該二聚體之每一單體係可包含 Cys 殘基 (例如一位於末端或內部 Cys)，以及某一 Cys 殘基中硫原子均可參與形成雙硫鍵。於本發明之某些方面，該單體係藉末端胺基酸(例如：N 端或 C 端）、內部胺基酸、位於至少一單體之末端胺基酸、位於至少另一單體之內部胺基酸而連接。於特定方面，該單體不透過 N 端胺基酸連接。於某些方面，多聚體中之單

<210> 1081
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 194

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1081

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

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

Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1082
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 197

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(17)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 13 及 17 號位置間

<400> 1082

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala
1 5 10 15

Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1083
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 198

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 15 及 19 號位置間

<400> 1083

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

Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1084
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 199

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1084

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1085
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 200

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

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

<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1085

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1086
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 201

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1086

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1087
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 202

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1087

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1088
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 203

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1088

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1089
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 204

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1089

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1090
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> 類似物 205

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1090

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1091
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

體係以「尾接尾」（tail-to-tail）方位相接，其係以每一單體之 C 端胺基酸相接。結合物基團係可共價性鍵結至如本文所述之任一胰高血糖素相關胜肽，其係包含：二聚體、三聚體或多聚體。

胰高血糖素相關胜肽之製備方法

本發明揭示之胰高血糖素相關胜肽（及前驅藥）係可經標準合成方法製備、DNA 重組技術，或任一其他製備胜肽或融合蛋白質之方法。雖然某些特定非天然胺基酸無法以一般 DNA 重組技術表現，但其製備技術在該領域仍已為人所熟知。本發明之化合物包括非胜肽部分可經由標準有機化學反應合成，或以標準胜肽化學反應亦可適用。

胰高血糖素相關胜肽之分類將詳述如下。至於本發明揭示之每一關於第一、二、三、四、五類胰高血糖素相關胜肽修飾之段落，係描述於上述前驅藥化合物之胰高血糖素相關胜肽部分(Q)。因此，描述有關胰高血糖素相關胜肽之結構成份係指 Q 之結構成份，其係更進一步修飾以產生上述之前驅藥化合物。

第一類胰高血糖素相關胜肽

於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係第一類胰高血糖素相關胜肽，其係如本文所述以及國際專利申請案第 PCT US2009/47437 號 (申請於 2009 年 6 月 16 日),國際專利申請案

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 206

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1091

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 1092
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 207

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1092

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

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 1093
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 208

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (43)..(43)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1093

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys
35 40

<210> 1094
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 類似物 209

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(12)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 9 及 12 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<400> 1094

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1095

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> CEX

<400> 1095

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 1096
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為任何胺基酸

<400> 1096

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 1097
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1097

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 1098
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1098

Lys Arg Asn Arg
1

<210> 1099
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1099

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1100
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1100

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1101
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1101

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1102
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

第 WO 2008/086086（公開於 2008 年 7 月 17 日）,以及美國臨時申請案第 61/090,415 號,其內容均全體皆引用作為本發明之參考資料。

關於第一類胰高血糖素相關胜肽之生物序列（序列編號第 801 至 915 號)請參考下列章節其係對應於國際專利申請案第 PCT US2009/47437 號之序列編號第 1 至 115 號。

活性

第一類胰高血糖素胜肽保留天然胰高血糖素胜肽(序列編號第 801 號)之胰高血糖素受體活性。舉例來說，該胰高血糖素胜肽係可保留至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75% 、80% 、85% 、或 90%之天然胰高血糖素活性。 (以胰高血糖素胜肽比胰高血糖素之 EC50s 反比計算，例如以例子五所述之通用測定方法藉由 cAMP 產量測量)。於某些實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽具有與胰高血糖素相同或更高之活性（此處使用與術語「效能（potency）為同義字」）。於某些實施例中,本文所述之胰高血糖素胜肽顯現不超過約 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%,或 1,000,000%之天然胰高血糖素胜肽活性。

如本文所述之任一第一類胰高血糖素相關胜肽，於人類胰高血糖素受體中約 100 nM, 75 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM 或更少時顯現 EC50，此係以測試 cAMP 誘發(其係於 HEK293 細胞過度表現胰高血糖素受體)，

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1102

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1103
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1103

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1104
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1104

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1105
<211> 40
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1105

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1106
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1106

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1107
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1107

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1108
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1108

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1109
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1109

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1110
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1110

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

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

<210> 1111
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1111

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

例如使用例子五之測定方法測得。典型聚乙二醇化胜肽將顯現較非聚乙二醇化胜肽高之 EC50。舉例來說，如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽,當非聚乙二醇化時,係可於胰高血糖素受體顯現至少 20% (例如：至少 30%,至少 40%, 至少 50%, 至少 60%, 至少 75%,至少 80%,至少 90% 至少 95%, 至少 98%, 至少 99%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500%或更多)之天然胰高血糖素(序列編號第 801 號) 活性。於特定實施例中,如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽，當缺少親水性基團，於胰高血糖素受體顯現標示%之天然胰高血糖素活性，然而，當包含親水性基團時，於胰高血糖素受體顯現一降低之天然胰高血糖素活性。舉例來說，如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽，當聚乙二醇化, 於胰高血糖素受體顯現至少 2% (e.g. 至少 3%, 至少 4%, 至少 5%, 至少 6%, 至少 7%, 至少 8%, 至少 9%, 或至少 10%之天然胰高血糖素活性。

於某些實施例中, 如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽係可於於胰高血糖素受體顯現任一上述標示活性，但不超過 1000%, 10,000%, 100,000%,或 1,000,000% 之天然胰高血糖素活性。

於某些實施例中,第一類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現小於約 5%, 4%, 3%, 2% or 1% 之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，及/或大於約 5 倍, 10 倍, 或 15 倍之選擇

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1112
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1112

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1113

<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1113

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1114
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1114

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1115
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1115

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1116
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1116

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1117
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1117

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1118
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1118

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1119
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1119

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1120
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1120

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1121
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

性（其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。舉例來說，於某些實施例中,第一類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現小於 5%之之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，並顯現大於約 5 倍之選擇性（其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。

改進溶解度

天然胰高血糖素於水溶液中之溶解度差，特別是於生理 pH 值條件下，超過一定時間則有聚集及沈澱傾向。相反地，於某些實施例中，pH 值 6 到 8 之間、或 6 到 9 之間，例如於 pH 值 7，超過 24 小時，25◦C 條件下，第一類胰高血糖素相關胜肽顯現相較天然胰高血糖素至少 2 倍，5 倍甚至更高之溶解度。

此外，於某些實施例中，第一類胰高血糖素相關胜肽以對應於野生型胜肽為 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 (序列編號第 801 號)修飾以改善於於水溶液中之胜肽溶解度，特別在 pH 值範圍從約 5.5 至 8.0 條件下，而此時天然胜肽之生物活性可保留。

舉例來說,本文所述之任一第一類胰高血糖素相關胜肽之溶解度係可藉由連接親水性基團至胜肽而被進一步改進。導入

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為鳥胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1121

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1122
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為二胺基丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1122

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1123
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1123

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1124
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1124

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

1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1125
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

<223> C 端醯胺化

<400> 1125

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1126
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

<223> C 端醯胺化

<400> 1126

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1127
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)

<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1127

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

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

<210> 1128
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1128

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1129
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1129

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1130
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

此類基團亦可增加作用期間，例如測量於循環時半生期。親水性基團於此進一步描述。

帶電殘基之修飾

於某些實施例中，溶解度之改進係以增加電荷至第一類胰高血糖素相關胜肽而達成，其係藉由以不帶電胺基酸取代為選自於由：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸所組成之群之帶電胺基酸，或於胺基或羧基端添加帶有電胺基酸而達成。

依據某些實施例,第一類胰高血糖素相關胜肽改進溶進度，係因胜肽藉胺基酸取代而修飾，及/或將帶電胺基酸引入至胜肽之 C 端部分，且於某些實施例中，係序列編號第 801 號之位置 C 端至第 27 號位置。視情況可將一、二或三個帶電胺基酸引入 C 端部分內，且於某些實施例中，係 C 端至第 27 號位置。依據某些實施例, 位於第 28 號位置及/或第 29 號處之天然胺基酸經帶電胺基酸取代，及/或將一至三個帶電胺基酸加至胜肽之 C 端，例如第 27、28 或 29 號位置後。於例示實施例中，一至三個或全部之帶電胺基酸均帶負電。於其他實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶正電。

於特定例示實施例中,第一類胰高血糖素相關胜肽係可包含一個或兩個下列修飾：以 E 取代 N28，以 D 取代 N28 取代，以 D 取代 T29 取代；以 E 取代 T29 取代；於第 27, 28 或 29

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1130

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1131
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1131

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1132
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1132

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1133
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1133

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1134
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1134

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1135
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1135

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1136
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1136

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1137
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1137

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1138
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1138

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1139
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

號位置插入 E；於第 27, 28 或 29 號位置插入 D，例如：D28E29, E28E29, E29E30, E28E30, D28E30。

依據一例示實施例,該第一類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 811 號之胺基酸序列，或其類似物，該類似物相對於天然胰高血糖素及其胰高血糖素促效劑類似物包含有一至三個進一步修飾之胺基酸 (此處所述係指胰高血糖素促效劑)。序列編號第 811 號代表經修飾之第一類胰高血糖素相關胜肽，其中位於天然蛋白質第 28 號位置之天冬醯胺酸殘基取代為天冬胺酸。於另一例示實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 838 號之胺基酸序列，其中位於天然蛋白質第 28 號位置之天冬醯胺酸殘基取代為麩胺酸。於其他例示實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 824、 825、826、833、835、836 及 837 號。

於第 28 及/或 29 號位置天然形成之胺基酸取代為帶電荷之胺基酸，及/或於第一類胰高血糖素相關胜肽之羧基端添加 1 至 2 個帶電荷胺基酸，係可增加胰高血糖素胜肽於生理相對 pH 值(即：pH 約 6.5 至 7.5)水溶液中至少 5 倍及至多 30 倍之溶解度及穩定度。因此，某些實施例中之第一類胰高血糖素胜肽保留胰高血糖素活性，並於 pH 值 5.5 到 8 之間，如於 pH 值 7，超過 24 小時，25°C 條件下，提供相較天然胰高血糖素至少 2 倍、5 倍、10 倍、15 倍、25 倍、30 倍或更高之溶解度。

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1139

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1140
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1140

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1141
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1141

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1142
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1142

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1143
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1143

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1144
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1144

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1145
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C18 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1145

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1146
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1146

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1147
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 3-SH 丙酸醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1147

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1148
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

添加之修飾，如：保留性取代，其中修飾係如本文所述，可產生仍保留胰高血糖素活性之第一類胰高血糖素相關胜肽。

改善穩定度

任何第一類胰高血糖素胜肽係可額外顯現改善穩定度，及/或減少降解，例如於 24 小時後，25℃ 條件下，保留至少原胜肽之 95%。任何如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽係可於 pH 值 5.5 到 8 範圍間額外顯現改善之穩定度，此等修飾係可減少於 pH 值 5.5 到 8 範圍間之降解或切割，特別是於酸性或鹼性緩衝液中，例如：於 24 小時後，25℃ 條件下，以保留至少原胜肽之 75%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%。於某些實施例中，本發明之第一類胰高血糖素相關胜肽顯現改善穩定度，其係至少 75%（例如：至少 80%、85%、90%、95%、大於 95%、達到 100%）之胜肽濃度，或小於約 25%（例如：小於 20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、降至 0%）之降解胜肽，其係以紫外線（UV）偵測器於 280nm 約 1 或多週後偵測（例如：約 2、4 週、約一、二、四、六、八、十、十二個月），其係於溫度為至少 20℃（例如：21°C、22°C、23°C、24°C、25°C、26°C，至少 27.5℃、30℃、40℃、50℃）且少於 100、85、75 或 70℃之溶液中。第一類胰高血糖素相關胜肽係可包含額外修飾，係改變其藥學性質，例如：增加效能、於循環時延長半生期、增加儲

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C8 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1148

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1149
<211> 40
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1149

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1150
<211> 40
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 2-胺基丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1150

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1151
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C8 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1151

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1152
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C8 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1152

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1153
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1153

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1154
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)
<223> Xaa 為 d-離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至 D-離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1154

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1155
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Xaa 為 d-離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1155

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1156
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Xaa 為 d-離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1156

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

存期、減少沈澱或聚集、及/或減少降解，例如：減少儲存後切割或化學性修飾之發生。

於又一例示實施例，任何第一類胰高血糖素相關胜肽係可進一步修飾以改善穩定度，其係藉由修飾序列編號第 801 號之第 15 號位置處，以隨時間流逝減少胜肽降解，特別係於酸性或鹼性緩衝液中。於例示實施例中，第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、胱胺酸（cysteic acid）或同胱胺酸（homo-cysteic acid）。

或者，任何第一類胰高血糖素相關胜肽係可進一步修飾以改善穩定度，其係藉由修飾序列編號第 801 號之第 16 號位置處胺基酸而達成。於例示實施例中，第 16 號位置之絲胺酸取代為蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）或任何如本文所述關於第一類胰高血糖素相關胜肽之胺基酸修飾，以增進於胰高血糖素樣肽受體之效能。此等修飾降低天冬胺酸 15-絲胺酸 16 胜肽鍵之切割。

於某些實施例中，如本文所述第一類胰高血糖素相關胜肽係可進一步修飾以減少於不同胺基酸位置之降解，其係修飾於第 20、21、24 及 27 號位置中任一、二、三或所有位置。於例示實施例中，第 20 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸（AIB），第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸，第 24 號位置之麩醯胺酸取代為丙胺酸或胺基異丁酸（AIB），第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1157
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Xaa 為 d-離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1157

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1158
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1158

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1159
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1159

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1160
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1160

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1161
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1161

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1162
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1162

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1163
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1163

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1164
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)

<223> C 端醯胺化

<400> 1164

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1165
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

白胺酸。移除或取代甲硫胺酸係可降低因甲硫胺酸氧化導致之降解。移除或取代麩醯胺酸或天冬醯胺酸係可降低因麩醯胺酸或天冬醯胺酸脫胺化導致之降解。移除或取代天冬胺酸係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）。

增加效能

依據某些實施例，係提供一種第一類胰高血糖素相關胜肽，具有於胰高血糖素受體能增加之效能，其中該胜肽包含位於天然胰高血糖素第16號位置之胺基酸修飾(序列編號第801號）。經由非限定例子，此等增加效能係藉由第16號位置之自然發生之絲胺酸取代為麩胺酸，或另一具有4個原子長度側鏈之帶負電胺基酸，或替代為麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）、或帶電荷胺基酸，其係具有包含至少一異質原子(例如：N, O, S, P)之側鏈以及4個 (或 3至5)原子長度側鏈。第16號位置之絲胺酸取代為麩胺酸，係可於胰高血糖素受體增加其活性，其係大於至少2倍、4倍、5倍，以及高達10倍。於某些實施例中，該第一類胰高血糖素胜肽保留選擇性（其係指胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1受體之選擇性），例如：5倍、10倍或15倍選擇性。

第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性

<223> C 端醯胺化

<400> 1165

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1166
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)

<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1166

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1167
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1167

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1168
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1168

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1169
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 12 及 16 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1169

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1170
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1170

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys
1 5 10

<210> 1171
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為甘胺酸或小的、脂肪族、非極性或輕度極性胺基酸

<400> 1171

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys
1 5 10

<210> 1172
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為甘胺酸或小的、脂肪族、非極性或輕度極性胺基酸

<400> 1172

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
1 5 10

<210> 1173
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1173

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1174
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1174

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1175
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1175

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1176
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

於某些實施例中，如本文所述之第一類胰高血糖素相關胜肽係於第 1 或 2 號位置進一步修飾，其係可降低被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性。更具體地說，於某些實施例中，於第 1 及/或 2 號位置處係取代為第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性胺基酸。於某些實施例中，於第 2 號位置之類似物胜肽取代為胺基異丁酸（AIB）。於某些實施例中，該類似物胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及ε-胺基丁酸所組成之群。於另一實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、甘胺酸、及胺基異丁酸 (AIB) 所組成之群。於某些實施例中，第 2 號位置之胺基酸並非 D-絲胺酸。

修飾於第 1 及/或 2 號位置胺基酸修飾而降低之胰高血糖素活性，係藉由穩定胰高血糖素胜肽 C 端部分 (約胺基酸 12 至 29)中 α 螺旋之修飾而提供。α 螺旋之穩定係可藉由，例如，形成共價性或非共價性分子內架橋（例如：一內醯胺橋，其係介於第 i 及 i+4 號位置之胺基酸側鏈間，其中 i 為 12 至 25 之任意整數），取代及/或插入 α 螺旋穩定胺基酸（例如：α,α-雙取代胺基）約於位置第 12 至 29 號胺基酸，如本文進一步所述。

於第三號位置之修飾

胰高血糖素受體活性係可藉由於第 3 號位置（對應於野

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1176

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1177
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1177

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

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

<210> 1178
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> C 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1178

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

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

<210> 1179
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇(40kDa)共價性連接至半胱胺酸

<400> 1179

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

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

<210> 1180
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1180

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 1181
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1181

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1182
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> misc_feature
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<400> 1182

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Xaa
20 25

<210> 1183
<211> 39
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1183

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1184
<211> 40
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1184

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1185
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1185

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1186
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1186

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1187
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

生型胰高血糖素之胺基酸編號）之胺基酸修飾而降低，例如第3號位置之自然發生麩醯胺酸取代為酸性、鹼性、或疏水性胺基酸。舉例來說，第3號位置取代為麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸大量地降低或破壞胰高血糖素受體活性。

如本文所述，維持或增加於胰高血糖素受體之活性係可藉由修飾第3號位置麩醯胺酸為麩醯胺酸類似物。舉例來說，胰高血糖素促效劑係可包含序列編號第863、869、870、871、872、873以及874號之胺基酸序列。

以C端醯胺及酯增加胰高血糖素樣肽-1之活性

於胰高血糖素樣肽-1受體增加活性係藉由C端胺基酸之羧酸替代為電中性基團，諸如醯胺或酯。相反地，該保留胜肽C端胺基酸之天然羧酸維持較高選擇性（其係指胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1受體之選擇性），例如：大於5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20倍選擇性。

進一步胺基酸修飾與組合

添加之修飾可產生進一步增加溶解度及/或穩定度及/或胰高血糖素活性之第一類胰高血糖素相關胜肽。第一類胰高血糖素相關胜肽另可包含不會大量地影響溶解度或穩定度之其他修飾，且不會大量地降低胰高血糖素活性。於例示實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽相對於天然胰高血糖素序列，包含總數高達11、12、13或14個胺基酸修飾。舉例來說，

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1187

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Gly
20 25

<210> 1188
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團
<400> 1188

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1189
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1189

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1190
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1190

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1191
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈第 16 及 20 號位置間

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (43)..(43)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1191

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Xaa
35 40

<210> 1192
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1192

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1193
<211> 40

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1193

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1194
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1194

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1195
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1195

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1196
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

保留性或非保留性取代、添加或刪除，係可發生於第 2、5、7、10、11、12、13、14、17、18、19 、20、21、24、27、28 及 29 號位置中任何位置。

該第一類胰高血糖素相關胜肽之例示修飾包含但不限於：

(a)保留性或非保留性取代、添加或刪除而保留少部分胰高血糖素促效劑活性，舉例來說，於第 2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28 或 29 號位置中一或多個保留性取代，第 10 號位置之酪胺酸取代為纈胺酸或苯丙胺酸，第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸，一或多個位置取代為丙胺酸；

(b)第 29 號及/或 28 號，及視情況第 27 號位置之胺基酸刪除，而保留少部分胰高血糖素促效劑活性；

(c)第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸（cysteic acid）或同胱胺酸，其係可減少降解；或修飾第 16 號位置之絲胺酸，舉例來說，取代為蘇胺酸、胺基異丁酸、麩胺酸或其他帶負電荷胺基酸，其係具有 4 個原子長度側鏈，或任何麩胺酸、同麩胺酸、同胱胺酸之取代，其係亦可減少因切割天冬胺酸 15-絲胺酸 16（Asp15-Ser16）胜肽鍵所造成之降解；

(d)添加親水性基團，例如聚乙二醇鏈而達成，如本文所述，係添加至第 16、17、20、21、24、29、40 號位置，或 C

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1196

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1197
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1197

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1198
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1198

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1199
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1199

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1200
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1200

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1201
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1201

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1202
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1202

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1203
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1203

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1204
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1204

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1205
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

端胺基酸，其係可增加溶解度及/或半生期；

(e)第 27 號位置之甲硫胺酸之修飾而達成，例如：取代為白胺酸或正白胺酸，以減少氧化性降解；

(f)修飾第 20 或 24 號位置之麩醯胺酸，例如取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）以降低因麩醯胺酸脫胺化導致之降解。

(g)第 21 號位置天冬胺酸進行修飾，例如，取代為麩胺酸，其係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）。

(h)如本文所述之第 1 或 2 號位置處之修飾係可改善對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性，視情況結合一分子內架橋，例如介於第 i 及 i+4 號位置之內醯胺橋，其中 i 為 12 至 25 之任意整數，如 12、16、20、24；

(i)如本文所述之胰高血糖素醯基化或烷基化，係可增加於胰高血糖素受體及/或胰高血糖素樣肽-1 受體之活性、增加循環時半生期及/或延長作用期間及/或延遲起效作用，視情況添加親水性基團，視情況以取代或添加方式結合一修飾，其係可選擇性降低於胰高血糖素樣肽-1 胜肽之活性，例如：第 7 號位置中蘇胺酸之修飾，如：第 7 號位置中蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，如：丁胺酸（Abu）或異白胺酸；刪除羧基端至第 27 號位置之胺基酸(例如，刪除位於第 28 及 29 號位置之

<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1205

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1206
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1206

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1207
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1207

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1208

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1208

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1209
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1209

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1210
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1210

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1211
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1211

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1212
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1212

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1213
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1213

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1214
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

任一或二個胺基酸，產生一胜肽於長度上具 27 或 28 個胺基酸)；

(j)如本文所述之 C 端延伸;

(k)如本文所述之同二聚體化或異二聚體化;以及

（a）至（k）之組合。

於某些實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽之例示修飾包含：至少一個胺基酸修飾，其係選自 A 族，以及一個或多個胺基酸修飾，係選自 B 族及/或 C 族，

其中 A 族係指：

於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸；

於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；

於第 28 號位置取代為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸；

於第 28 號位置取代為天冬胺酸；

於第 28 號位置取代為麩胺酸；

於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸；

於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；

於第 29 號位置取代為天冬胺酸、麩胺酸或離胺酸；

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1214

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1215
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1215

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1216
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1216

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1217
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1217

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1218
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1218

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Cys
35 40

<210> 1219
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1219

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1220
<211> 41
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1220

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa
35 40

<210> 1221
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<400> 1221

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa
35 40

<210> 1222
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1222

於第 29 號位置取代為麩胺酸；

於第 29 號位置後插入 1 至 3 個帶電荷胺基酸；

於第 29 號位置後插入麩胺酸或離胺酸；

於第 29 號位置後插入麩胺酸-離胺酸、或離胺酸-離胺酸；

或其組合；

其中 B 族係指：

於第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；

於第 16 號位置之絲胺酸取代為蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）；

其中 C 族係指：

於第 1 號位置之組胺酸取代為非天然胺基酸，其係可降低胰高血糖素胜肽對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性；

於第 2 號位置之絲胺酸取代為非天然胺基酸，其係可降低胰高血糖素胜肽對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性；

於第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸；

於第 20 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸，蘇胺酸，丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）；

於第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；

於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸，蘇胺酸，

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1223
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至醯基或烷基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1223

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1224
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1224

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1225
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1225

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
35 40

<210> 1226
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> 經取代胺基酸共價性連接至親水性基團

<400> 1226

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 1227
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1227

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1228
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸或胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、麩胺酸、絲胺酸、鳥胺酸、二胺基丁酸、胺基異丁酸或

任何α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為任何 α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為異白胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 為丙胺酸或甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸、丙胺酸或甘胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1228

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 1229

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1229

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly
20 25

<210> 1230
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸或胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、麩胺酸、絲胺酸、鳥胺酸、二胺基丁酸、胺基異丁酸或任何 α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為任何 α,α-雙取代胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為異白胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Xaa 為丙胺酸或甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Xaa 為蘇胺酸、丙胺酸或甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1230

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 1231
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 同二聚體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）；

於第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸；

於第 27 至 29 號位置之胺基酸刪除；

於第 28 至 29 號位置之胺基酸刪除；

於第 29 號位置之胺基酸刪除；

或其組合。

於例示實施例中,於第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸。於其他例示實施例中，於第 29 號及/或 28 號，及視情況第 27 號位置之胺基酸刪除。

於某些特定實施例,該胰高血糖素胜肽包含：(a) 於第 1 及/或 2 號位置之胺基酸修飾係可賦予其對第四型雙胜肽蛋白水解酶之抗性，例如：於第 1 號位置取代為 α-雙甲基咪唑乙酸（DMIA），或於第 2 號位置取代為胺基異丁酸（AIB）；(b)於第 12-29 號位置具分子內架橋，例如：於第 16 及 20 號位置，或於第 16、20、21、24 號位置中一或多個取代為 α,α-雙取代胺基酸；視情況包含(c) 連接親水性基團，例如：聚乙二醇，如透過於第 24、29 號位置或 C 端胺基酸之半胱胺酸；視情況包含(d) 於第 27 號位置之胺基酸修飾，係甲硫胺酸取代為例如：正白胺酸（Nle）；視情況包含(e) 於第 20、21 及 24 號位置之胺基酸修飾其係減少降解；以及視情況包含(f)連接至序列編號第 820 號。當胰高血糖素胜肽連接至序列編號第

<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<220>
<221> DISULFID
<222> (41)..(41)
<223> 雙硫鍵以具有相同結構之第二胜肽之半胱胺酸雙硫鍵形成

<400> 1231

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1232
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1232

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1233
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1233

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1234
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1234

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1235
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1235

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1236

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1236

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1237
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C 端醯胺化

<400> 1237

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1238
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 同二聚體

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 半胱胺酸共價性連接至聚乙二醇(20kDa)，其係依序共價性連接至一具有相同結構之第二胜肽之半胱胺酸

<400> 1238

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1239
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 同二聚體

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C14 脂肪醯基共價性連接至離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 5kDa 聚乙二醇共價性連接至半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> C 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> 半胱胺酸共價性連接至聚乙二醇(5 kDa)，其係依序共價性連接至一具有相同結構之第二胜肽之半胱胺酸

<400> 1239

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

820 號,於第 29 號位置之胺基酸於特定實施例中為蘇胺酸或甘胺酸。於其他特定實施例中，該胰高血糖素胜肽包含：(a) 天冬胺酸 28 麩胺酸 29, 或麩胺酸 28 麩胺酸 29,或麩胺酸 29 麩胺酸 30, 或麩胺酸 28 麩胺酸 30 或天冬胺酸 28 麩胺酸 30；視情況包含(b)於第 16 號位置之胺基酸修飾，係於第 16 號位置之絲胺酸取代為例如：蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）；視情況包含 (c) 於第 27 號位置之胺基酸修飾，係甲硫胺酸取代為例如：正白胺酸（Nle）；(d) 於第 20、21 及 24 號位置之胺基酸修飾其係減少降解。於一特定實施例, 該胰高血糖素胜肽係為 T16, A20, E21, A24, Nle 27, D28, E29。

於某些實施例中,該第一類胰高血糖素相關胜肽包含胺基酸序列：

X1-X2-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-Z (序列編號第 839 號) 其中具一至三個胺基酸修飾，

其中 X1 及/或 X2 為非天然胺基酸，其係降低胰高血糖素胜肽對被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性(或增加其抗性），

其中 Z 選自於由：–COOH (自然發生於 C 端羧基), -天冬醯胺酸-COOH, 天冬醯胺酸-蘇胺酸-COOH, and Y-COOH 所組成之群，其中 Y 為 1 至 2 個胺基酸,以及

其中一種分子內架橋, 較佳為共價鍵連接於第 i 及 i+4 號

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
35 40

<210> 1240
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1240

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1241
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為麩醯胺酸類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1241

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 1242
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1242

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1243
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1243

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1244
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1244

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1245
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為胺甲醯二胺基丙酸（carbamoyldiaminopropanoic acid）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1245

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1246
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>

<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1246

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1247
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲硫胺酸-亞碸（Methionine sulfoxide）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1247

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1248
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯鳥胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 為正白胺酸

<400> 1248

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 1249
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1249

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 1250
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1250

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 1251
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為甲基麩醯胺酸（甲基 glutamine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1251

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 1252
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<400> 1252

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 Asp Thr
20 25

<210> 1253
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

位置之胺基酸側鏈，其中 i 為 12, 16, 20 或 24。

於某些實施例中,分子內架橋係內醯胺架橋。於某些實施例中，位於序列編號第 839 號中第 i 及 i+4 號位置之胺基酸為離胺酸及麩胺酸，例如：麩胺酸 16 and 離胺酸 20。於某些實施例中, X1 係選自包含：D -組胺酸、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸, 同組胺酸及 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)所組成之群。於其他實施例中, X2 係選自包含：D-絲胺酸, D-丙胺酸,甘胺酸, N-甲基絲胺酸, 纈胺酸及胺基異丁酸 (AIB)。於某些實施例中,該胰高血糖素胜肽係與親水性基團共價性鍵結於第 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40, C 端延伸內,或 C 端胺基酸中任一胺基酸。於例示實施例中, 此親水性基團係在此些位置中任一位置共價性鍵結至離胺酸, 半胱胺酸, 鳥胺酸,鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸殘基。例示親水性基團包含聚乙二醇, 舉例來說具有約 1,000 道耳吞至 40,000 道耳吞之分子量，或約 20,000 道耳吞至 40,000 道耳吞。

於其他實施例中，該第一類胰高血糖素相關胜肽包含胺基酸序列：

X1-X2-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-Z (序列編號第 839 號)

其中 X1 及/或 X2 為非天然胺基酸，其係降低胰高血糖

<400> 1253

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 1254
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1254

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1255
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1255

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 1256
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為乙醯二胺基丁酸（Acetamido 甲基-cysteine）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1256

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu
20 25

<210> 1257

<400> 1257
000

<210> 1258

<400> 1258
000

<210> 1259
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋共價性連接麩胺酸 16 及離胺酸 20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 離胺酸之 ε 胺係連接至丙胺酸-醯基-半胱胺酸（聚乙二醇），其中醯基-半胱胺酸（聚乙二醇）係為一包含具有乙醯基(CH3CO) 保護之 α 胺基酸且包含共價連接至其側鏈之 40kDa 聚乙二醇

<400> 1259

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1260
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋共價性連接麩胺酸 16 及離胺酸 20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 離胺酸之 ε 胺係連接至精胺酸-醯基-半胱胺酸（聚乙二醇），其中醯基-半胱胺酸（聚乙二醇）係為一包含具有乙醯基(CH3CO) 保護之 α 胺基酸且包含共價連接至其側鏈之 40kDa 聚乙二醇

<400> 1260

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1261
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋共價性連接麩胺酸 16 及離胺酸 20

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇透過硫醚鍵結而共價性連接

<400> 1261

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 1262
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1262

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1263

<400> 1263

000

<210> 1264

<400> 1264
000

<210> 1265

<400> 1265
000

<210> 1266

<400> 1266
000

<210> 1267

<400> 1267
000

<210> 1268

<400> 1268
000

<210> 1269

<400> 1269
000

<210> 1270

<400> 1270
000

<210> 1271

<400> 1271
000

<210> 1272

<400> 1272
000

<210> 1273

<400> 1273
000

<210> 1274

<400> 1274
000

<210> 1275

<400> 1275
000

<210> 1276

<400> 1276
000

<210> 1277

<400> 1277
000

<210> 1278

<400> 1278
000

S

<210> 1279

<400> 1279
000

<210> 1280

<400> 1280
000

<210> 1281

<400> 1281
000

<210> 1282

<400> 1282
000

<210> 1283

<400> 1283
000

<210> 1284

<400> 1284
000

<210> 1285

<400> 1285
000

<210> 1286

素胜肽對被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性(或增加其抗性），

其中於第 16、20、21、24 號位置中一、二、三、四或多個取代為 α,α-雙取代胺基酸，以及

其中 Z 選自於由：–COOH (自然發生於 C 端羧基), -天冬醯胺酸-COOH,天冬醯胺酸-蘇胺酸-COOH, and Y-COOH 所組成之群，其中 Y 為 1 至 2 個胺基酸。

前述第一類胰高血糖素相關胜肽或其類似物之胺基酸修飾包含：於第 7 號位置之蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，例如丁胺酸(Abu)、異白胺酸，可視情況,組合胺基酸之取代或添加，其中該胺基酸係包含共價連接至醯基或烷基之側鏈，該醯基或烷基對自然發生之胺基酸來說是非自然的、於第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸、於第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、於第 16 號位置之絲胺酸取代為蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）；於第 20 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸，蘇胺酸，丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）;於第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸，蘇胺酸，丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）;於第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸（Nle）；於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸；於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；於第

<400> 1286
000

<210> 1287

<400> 1287
000

<210> 1288

<400> 1288
000

<210> 1289

<400> 1289
000

<210> 1290

<400> 1290
000

<210> 1291

<400> 1291
000

<210> 1292

<400> 1292
000

<210> 1293

<400> 1293
000

<210> 1294

<400> 1294
000

<210> 1295

<400> 1295
000

<210> 1296

<400> 1296
000

<210> 1297

<400> 1297
000

<210> 1298

<400> 1298
000

<210> 1299

<400> 1299
000

<210> 1300

<400> 1300
000

<210> 1301
<211> 29
<212> PRT

<213> 人類

<400> 1301

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> 1302
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1302

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1303
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1303

Gln Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg
1 5 10 15

Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1304
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1304

Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala
1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1305
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1305

Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln
1 5 10 15

Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1306
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 於第 22 號位置為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1306

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1307
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1307

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1308
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1308

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1309
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)

<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1309

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1310
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)

28號位置取代為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸；於第28號位置取代為天冬胺酸；於第28號位置取代為麩胺酸；於第29號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸；於第29號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；於第29號位置取代為天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸；於第29號位置後插入1~3個帶電荷胺基酸；於第30號位置（例如：於第29號位置後）插入麩胺酸或離胺酸;視情況於第31號位置插入離胺酸，視情況，添加序列編號第820號之胺基酸序列至C端,視情況，其中於第29號位置之胺基酸為蘇胺酸或甘胺酸;取代或添加共價連接至親水性基團之胺基酸，或其組合。

任何上述關於第一類胰高血糖素促效劑之修飾，其係可增加胰高血糖素受體活性、保留部分胰高血糖素受體活性，改進溶解度，增加穩定度，或減少降解可被獨自使用於第一類胰高血糖素胜肽或以組合方式使用。因此，第一類胰高血糖素相關胜肽可被製備，而可於胰高血糖素受體保留至少20%之天然胰高血糖素活性，以及其係將可溶於至少1 mg/mL之濃度，於pH值6至8之間或6至9之間 (例如pH 7)之條件,以及視情況保留至少原胜肽之95% (例如：原胜肽之5% 或更少被降解或切割) 於24小時後，25℃ 條件下。或者,高效能第一類胰高血糖素胜肽可被製備，而於胰高血糖素受體顯現至少約

<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1310

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1311
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1311

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1312
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1312

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1313
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 經聚乙二醇化

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1313

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1314
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1314

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1315
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1315

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Cys
20

<210> 1316
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1316

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1317
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1317

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1318
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1318

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Cys Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 或 10 倍或更多之天然胰高血糖素活性，以及視情況可溶於至少 1 mg/mL 之濃度，於 pH 值 6 至 8 之間或 6 至 9 之間 (例如 pH 7)之條件，以及視情況保留至少原胜肽之 95% (例如：原胜肽之 5% 或更少被降解或切割) 於 24 小時後，25℃條件下。於某些實施例中，如本文所述之第一類胰高血糖素胜肽係可於胰高血糖素受體顯現至少任一上述標示相對程度之活性，但不超過 10,000%, 100,000%或 1,000,000% 之天然胰高血糖素活性。

第一類胰高血糖素相關胜肽之實施例例示

依據某些實施例，序列編號第 801 號之天然胰高血糖素胜肽被修飾，其係藉由於第 28 及/或 29 號位置之天然胺基酸取代為帶負電荷胺基酸(例如：天冬胺酸或麩胺酸)，以及視情況添加帶負電荷胺基酸至胜肽之羧基端。於另一實施例中，序列編號第 801 號之天然胰高血糖素胜肽被修飾，其係藉由於第 29 號位置之天然胺基酸取代為帶正電荷胺基酸 (例如：離胺酸、精胺酸或組胺酸)，以及視情況添加一或二個帶正電荷胺基酸(例如：離胺酸、精胺酸或組胺酸)至胜肽之羧基端。依據某些實施例，本發明揭示之胰高血糖素類似物具有改善之溶解度及穩定度，其中該類似物包含序列編號第 834 號之胺基酸序列，附加條件是於第 28 或 29 號位置中至少一個胺基酸取代為酸性胺基酸及/或添加一額外的酸性胺基酸至序列編號第 834

<210> 1319
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1319

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 1320
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表調酸素羧基端 8 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1320

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 1321
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表調酸素羧基端 4 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1321

Lys Arg Asn Arg
1

<210> 1322
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<400> 1322

Phe Thr Ser Arg Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1323
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1323

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1324
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1324

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
20 25 30

<210> 1325
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1325

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1326
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1326

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
20 25 30

<210> 1327
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1327

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg
20 25

<210> 1328
<211> 28
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1328

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

號之羧基端。於某些實施例中，酸性胺基酸係分別選自包含天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群。

依據某些實施例，胰高血糖素促效劑具有改進之溶解度及穩定性，其中該促效劑包含序列編號第 833 號之胺基酸序列，其中於第 27、28 或 29 號位置至少一個胺基酸取代為非天然胺基酸殘基（即：於類似物之第 27、28 或 29 號位置至少一個胺基酸與對應存在於序列編號第 801 號位置之胺基酸不同）。依據某些實施例，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 833 號之序列，附加條件是當第 28 號位置之胺基酸為天冬醯胺酸且第 29 號位置之胺基酸為蘇胺酸，則該胜肽進一步包含一或二個胺基酸，分別選自於由：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸或麩胺酸所組成之群，其係添加至胰高血糖素胜肽之羧基端。

據報導當保留至少原胜肽某些活性時，天然胰高血糖素胜肽之某些部分係可被修飾。因此，申請人預期一或多個位於序列編號第 811 號胜肽之第 2、5、7、10、11、12、13、14、17、18、19、20、21、24、27、28 或 29 號位置胺基酸取代為不同於天然胰高血糖素胜肽之胺基酸，且仍保留原胰高血糖素胜肽增加之效能、生理 pH 之穩定度或生物活性。舉例來說，依據某些實施例，天然胜肽第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸以防止胜肽之氧化性降解。

於某些實施例中，提供一種序列編號第 833 號之胰高血

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg
20 25

<210> 1329
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1329

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1330
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1330

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
20 25 30

<210> 1331
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1331

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Cys
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg
20 25

<210> 1332
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1332

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1333
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1333

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1334
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之 2-丁酸內酯鍵結

<400> 1334

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1335
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之羧甲基鍵結

<400> 1335

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1336
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1336

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1337
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1337

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1338
<211> 24

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1338

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1339
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1339

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

糖素胜肽類似物，其中 1 至 6 個胺基酸，選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21 或 24 號位置，其係不同於序列編號第 801 號之對應胺基酸。於某些實施例中，提供一種序列編號第 833 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中 1 至 3 個胺基酸，選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21 或 24 號位置，其係不同於序列編號第 801 號之對應胺基酸。於另一實施例中，提供一種序列編號第 807、808 或 834 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中 1 至 2 個胺基酸，選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21 或 24 號位置，其係不同於序列編號第 801 號之對應胺基酸，並於進一步實施例中，該 1 至 2 個不同胺基酸代表相對於存在天然序列序列編號第 801 號之胺基酸中之保留性胺基酸取代。於某些實施例中，提供一種序列編號第 811 或 813 號之胰高血糖素胜肽，其中胰高血糖素胜肽進一步包含：一、二或三個胺基酸取代，選自第 2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27 或 29 號位置。於某些實施例中，第 2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、27 或 29 號之取代係為保留性胺基酸取代。

於某些實施例中，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 801 號之類似物胜肽，其中該類似物不同於序列編號第 801 號，藉由具有與第 2 號位置絲胺酸不同之其他胺基

<210> 1340
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1340

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1341
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、麩胺酸或天冬胺酸

<400> 1341

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1342
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1342

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1343
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 20kDa 聚乙二醇基連接至第 11 號位置之 Xaa

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1343

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Cys Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1344
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 20kDa 聚乙二醇基連接至第 16 號位置之 Xaa

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)

<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1344

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Cys
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1345
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)

<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1345

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1346
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<220>

酸，及第 28 或 29 號位置天然胺基酸取代為酸性胺基酸，或序列編號第 801 號胜肽之羧基端添加酸性胺基酸。於某些實施例中，該酸性胺基酸係天冬胺酸或麩胺酸。於某些實施例中，提供一種序列編號第 809、812、813 或 832 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中類似物係不同於原分子，其係藉由將第 2 號位置取代。更具體地說，該類似物胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸所組成之群。

於另一實施例中，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 801 號之類似物胜肽，其中該類似物不同於序列編號第 801 號，藉由具有與第 1 號位置組胺酸不同之其他胺基酸，及第 28 或 29 號位置天然胺基酸取代為酸性胺基酸，或序列編號第 801 號胜肽之羧基端添加酸性胺基酸。於某些實施例中，該酸性胺基酸係天冬胺酸或麩胺酸。於某些實施例中，該酸性胺基酸係天冬胺酸或麩胺酸。於某些實施例中，提供一種序列編號第 809、812、813 或 832 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中類似物藉由將第 1 號位置取代而不同於原分子。更具體地說，該類似物胜肽第 1 號位置取代為胺基酸，其係選自於由：α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。

於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含選自於由序列編號第 809、812、813 及 832 號所組成之群的序列。於進一步

<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1346

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
20 25 30

Pro Pro Ser
35

<210> 1347
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1347

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Xaa
35

<210> 1348
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1348

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

<210> 1349
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1349

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Xaa
35

<210> 1350
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1350

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1351
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1351

Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp
1 5 10 15

Leu Met Asn Thr
20

<210> 1352
<211> 24
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為同胱胺酸

<400> 1352

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1353
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<400> 1353

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
1 5 10

<210> 1354
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1354

His Ser Gln Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1355
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1355

Ser Gln Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1356
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1356

Gln Gly Thr Xaa
1

<210> 1357
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1357

Gly Thr Xaa
1

<210> 1358
<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1358

Thr Xaa
1

<210> 1359
<211> 6
<212> PRT

實施例中，提供一種序列編號第 809、812、813 或 832 號之胰高血糖素胜肽類似物，其係進一步包含 1 至 2 個胺基酸添加至序列編號第 809、812、813 或 832 號之羧基端，其中添加之胺基酸係分別選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群。其中添加至羧基端之胺基酸係分別選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸所組成之群，或於進一步實施例中，添加之胺基酸為天冬胺酸或麩胺酸。

於另一實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 7 號之序列或其胰高血糖素促效劑類似物。於某些實施例中，該胜肽包含序列，其係選自於由序列編號第 808、810、811、812 及 813 號所組成之群。於某些實施例中，該胜肽包含選自於由序列編號第 808、810、及 811 號所組成之群的序列。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 808、810 及 811 號之序列，其係進一步包含一添加之胺基酸，係選自於由：天冬胺酸及麩胺酸，其係添加至胰高血糖素胜肽之羧基端。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 811 或 813 號之序列，且於進一步實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 811 號之序列。

依據某些實施例，提供一種胰高血糖素促效劑，其包含有經修飾之胰高血糖素胜肽，係選自於由下列序列所組成之群：

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含組胺酸、D -組胺酸、 α,α -雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、 α -甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸（desaminohistidine）、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1359

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1360
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1360

Xaa Xaa Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1361
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1361

Xaa Gly Thr Xaa
1

<210> 1362
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<400> 1362

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1363
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<400> 1363

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1364
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> 第 4 號位置之蘇胺酸與第 5 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<400> 1364

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1365
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> 第 5 號位置之蘇胺酸與第 6 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<400> 1365

His Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu 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> 1366
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<400> 1366

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1367
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1367

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1368
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含組胺酸、D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸（desaminohistidine）、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1368

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe
1 5

<210> 1369
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1369

Xaa Xaa Thr Gly Phe
1 5

<210> 1370
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1370

Xaa Thr Gly Phe
1

<210> 1371
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基視情況取代為醯胺

<400> 1371

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

NH2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Xaa-Xaa-R （序列編號第 834 號），

NH2-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-Asp-Thr-R (序列編號第 811 號）以及，

NH2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Glu-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asp-Thr-R （序列編號第 813 號）

其中：第 15 號位置之 Xaa=天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸或同胱胺酸，第 28 號位置之 Xaa=天冬醯胺酸或酸性胺基酸，第 29 號位置之 Xaa=蘇胺酸或酸性胺基酸，且 R 係為酸性胺基酸、COOH 或 CONH2，附加條件是該酸性胺基酸存在於第 28、29 或 30 號位置。於某些實施例中，R 係為 COOH，且於另一實施例中，R 係為 CONH2。

本發明亦包含胰高血糖素融合胜肽，其中一第二胜肽係融合至胰高血糖素胜肽之羧基端，以增加其穩定度及溶解度。更具體地說，該融合胰高血糖素胜肽係可包含一胰高血糖素促效劑，包含一胰高血糖素胜肽：NH2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-X

<210> 1372

<400> 1372
000

<210> 1373

<400> 1373
000

<210> 1374

<400> 1374
000

<210> 1375

<400> 1375
000

<210> 1376

<400> 1376
000

<210> 1377

<400> 1377
000

<210> 1378

<400> 1378
000

<210> 1379

<400> 1379

000

<210> 1380

<400> 1380
000

<210> 1381

<400> 1381
000

<210> 1382

<400> 1382
000

<210> 1383

<400> 1383
000

<210> 1384

<400> 1384
000

<210> 1385

<400> 1385
000

<210> 1386

<400> 1386
000

<210> 1387

<400> 1387
000

<210> 1388

<400> 1388
000

<210> 1389

<400> 1389
000

<210> 1390

<400> 1390
000

<210> 1391

<400> 1391
000

<210> 1392

<400> 1392
000

<210> 1393

<400> 1393
000

<210> 1394

<400> 1394
000

<210> 1395

<400> 1395
000

<210> 1396

<400> 1396
000

<210> 1397

<400> 1397
000

<210> 1398

<400> 1398
000

<210> 1399

<400> 1399
000

<210> 1400

<400> 1400
000

<210> 1401
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1401

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> 1402
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1402

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1403
<211> 31

<212> PRT
<213> 人類

<400> 1403

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 1404
<211> 30
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1404

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 1405
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1405

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1406
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1406

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1407
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為絲胺酸或麩胺酸

<400> 1407

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1408

<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為絲胺酸或麩胺酸

<400> 1408

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr
20

<210> 1409
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 第 7 號位置之 Xaa 為離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為丙胺酸、麩醯胺酸、離胺酸或麩胺酸

<220>

aa-Xaa-R (序列編號第 834 號），其中 R 係為酸性胺基酸或鍵結及序列編號第 820 號 (GPSSGAPPPS)、第 821 號(KRNRNNIA)、第 821 號(KRNRNNIA)或第 822 號 (KRNR) 之胺基酸序列，係連接至胰高血糖素胜肽之羧基端胺基酸。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽係選自包含：序列編號第 833、807、或 808 號，其係進一步包含序列編號第 820 號(GPSSGAPPPS)、第 821 號(KRNRNNIA)、第 821 號(KRNRNNIA)或第 822 號 (KRNR) 之胺基酸序列，係連接至胰高血糖素胜肽之羧基端胺基酸。於某些實施例中，該胰高血糖素融合胜肽包含：序列編號第 802、803、804、805、806 或其胰高血糖素促效劑類似物，其係進一步包含序列編號第 820 號(GPSSGAPPPS)、第 821 號(KRNRNNIA)、或第 822 號 (KRNR)之胺基酸序列，係連接至胰高血糖素胜肽之第 29 號胺基酸。依據某些實施例，該融合胜肽進一步包含一聚乙二醇鏈，該聚乙二醇鏈係連接至第 16、17、21、24、29 號位置之胺基酸、位於 C 端延伸內或位於 C 端胺基酸。其中聚乙二醇鏈之範圍選自於約 500 至 40,000 道耳吞（Daltons）。於某些實施例中，序列編號第 820 號 (GPSSGAPPPS)、第 821 號(KRNRNNIA)或第 822 號 (KRNR) 之胺基酸序列，係透過胜肽鍵連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。於某些實施例中，該胰高血糖素融合胜肽之胰高血糖素胜肽部分係選自於由序列編號第 810、811 及 813 號所組成之群。　於某些實施例中，該

<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1409

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20

<210> 1410
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為丙胺酸、麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<400> 1410

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Thr
20

<210> 1411
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為麩醯胺酸或離胺酸

<400> 1411

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1412
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或精胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為離胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1412

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Xaa
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1413
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為離胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1413

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Xaa
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1414
<211> 24

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為離胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1414

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1415
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為丙胺酸、麩醯胺酸、離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 1415

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1416
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為麩胺酸或天冬胺酸

胰高血糖素融合胜肽之胰高血糖素胜肽部分係包含：序列編號第 811 或 813 號之序列，其中該聚乙二醇鏈係分別連接至第 21、24、29 號位置之胺基酸、位於羧基端延伸內或位於羧基端胺基酸。

於某些實施例中，該融合胜肽之胰高血糖素胜肽序列係包含：序列編號第 811 號之序列，其進一步包含一胺基酸序列，該胺基酸序列係序列編號第 820 號 (GPSSGAPPPS)、第 821 號(KRNRNNIA)或第 822 號 (KRNR) 之胺基酸序列，其係連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。 於某些實施例中，該胰高血糖素融合胜肽包含序列，其係選自於由序列編號第 824、825 及 826 號所組成之群。典型地，本發明之融合胜肽將有具標準羧酸基之羧基端胺基酸。 然而，此類序列之類似物，其中C端胺基酸具有羧酸取代為醯胺基亦包含為實施例。 依據某些實施例，該融合胰高血糖素胜肽包含胰高血糖素促效劑類似物，其係選自於由序列編號第 810、811 及 813 號所組成之群，進一步包含序列編號第 823 號 (GPSSGAPPPS-$CONH_2$)之胺基酸序列，其係連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。

本發明之胰高血糖素促效劑係可進一步修飾以改善於水溶液中溶解度及穩定度，而可保留胰高血糖素胜肽之活性。依據某些實施例，於序列編號第 811 號胜肽中一或多個位置導入親水性基團，該位置係選自於由第 16、17、20、21、24 及 29

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1416

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr
20

<210> 1417
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1417

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr

<210> 1418
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為絲胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1418

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Xaa Thr
20

<210> 1419
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為絲胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(23)
<223> 內醯胺架橋連接第 19 及 23 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1419

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Lys Xaa
20

<210> 1420
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同半胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為丙胺酸、麩醯胺酸、離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<400> 1420

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1421
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223>代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1421

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 1422
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1422

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1423
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1423

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

號位置所組成之群，或其胰高血糖素促效劑類似物，預期可改善 pH 穩定化胰高血糖素類似物之溶解度及穩定度。更具體地說，於某些實施例中，序列編號第 810、811、813、832 號之胰高血糖素胜肽經修飾而包含一或多個親水性基團，其係共價連接至胰高血糖素胜肽第 21 及 24 號位置之胺基酸側鏈。

依據某些實施例，序列編號第 811 號之胰高血糖素胜肽經修飾而包含一或多個於第 16、17、20、21、24 及/或 29 號位置之胺基酸取代，其中，該天然胺基酸經取代而包含一胺基酸，其係具有適合與親水性基團交聯之側鏈，包括，例如：聚乙二醇。該天然胜肽係取代為自然生成之胺基酸或合成（非自然）胺基酸。合成或非自然胺基酸係指不會於體外自然生成之胺基酸，然而可納入如本文所述之胜肽結構。

於某些實施例中，提供一種序列編號第 810、811 或 813 號之胰高血糖素胜肽促效劑其中該胰高血糖素胜肽序列經修飾而包含自然生成或合成胺基酸，其係於第 16、17、21、24、29 號位置中至少一位置，羧基端延伸內，或羧基端胺基酸中，其中該胺基酸取代物進一步包含親水性基團。於某些實施例中，該取代係於第 21 或 24 號位置，於進一步實施例中，該親水性基團係為聚乙二醇鏈。於某些實施例中，提供一種序列編號第 811 號之胰高血糖素胜肽係取代為：至少一半胱胺酸殘基，其中半胱胺酸殘基之側鏈更進一步以硫醇反應劑修飾，包括例如：馬來醯亞胺基、乙烯基碸（vinyl sulfone）、2-吡啶

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1424
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1424

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1425
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(24)
<223> 內醯胺架橋連接第 19 及 24 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 1425

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Lys Thr
20

<210> 1426
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表調酸素羧基端 8 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1426

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 1427
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表調酸素羧基端 4 個胺基酸之胜肽片段

<400> 1427

Lys Arg Asn Arg
1

<210> 1428
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1428

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1429
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<400> 1429

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1430
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<400> 1430

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1431

<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<400> 1431

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1432
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<400> 1432

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1433
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<400> 1433

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1434
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<400> 1434

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1435
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>

二硫化物（2-pyridylthio）、鹵化烷基（haloalkyl）以及鹵化醯基（haloacyl）。此等硫醇反應劑可包括羧基、酮基、氫氧基及醚基等，且親水性基團係為例如聚乙二醇單元。於另一實施例中，天然胰高血糖素胜肽之胺基酸取代為離胺酸，且其取代之離胺酸側鏈更進一步以胺類反應劑，例如：羧酸之活性酯(例如琥珀醯亞胺基（succinimido）、酐（anhydride）等)進行修飾，或是親水性基團之醛，例如聚乙二醇。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽係選自包含：序列編號第 814, 815, 816, 817, 818 及 819 號所組成之群。

依據某些實施例，該聚乙二醇化胰高血糖素胜肽包括二或多個聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至該胰高血糖素胜肽，其中胰高血糖素鏈之整體分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該聚乙二醇化之胰高血糖素促效劑包含序列編號第 806 號之胜肽，其中聚乙二醇鏈係共價性鍵結至於第 21 及 24 號位置之胺基酸殘基，且其中該二條聚乙二醇鏈之結合分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於另一實施例中，該聚乙二醇化之胰高血糖素促效劑包含序列編號第 806 號之胜肽，其中聚乙二醇鏈係共價性鍵結至於第 21 及 24 號位置之胺基酸殘基，且其中該二條聚乙二醇鏈之結合分子量約為 5,000 至 20,000 道耳吞。

該聚乙二醇鏈係可為直鏈或支鏈之形式。依據某些實施例，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 500 至 40,000 道耳吞

<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<400> 1435

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1436
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<400> 1436

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1437
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1437

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Arg Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

Arg Arg Ala Arg Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 1438
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1438

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1439
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1439

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20

<210> 1440
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1440

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1441
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1441

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1442
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之 2-丁酸內酯鍵結

<400> 1442

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1443
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之羧甲基鍵結

<400> 1443

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1444
<211> 39
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1444

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Arg Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1445
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Xaa 為半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1445

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro
20 25 30

Pro Pro Ser
35

<210> 1446
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

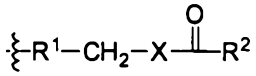
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

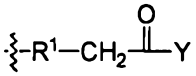
之範圍。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約500至5,000道耳吞之範圍。於另一實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係為選自約20,000至40,000道耳吞之範圍。

上述任一胰高血糖素胜肽係可進一步修飾，其係包含共價性或非共價性或胰高血糖素胜肽C端部分內之α螺旋穩定胺基酸 (胺基酸位置第12-29號)。依據某些實施例，除了於第16, 20, 21,或24號位置(或其組合)之胺基酸取代為α,α-雙取代胺基酸,如：胺基異丁酸（AIB）外，該胰高血糖素胜肽包含任一個或多個上述修飾。依據另一實施例，除了於胰高血糖素胜肽第16及20號位置之胺基酸側鏈間具有分子內架橋，如：內醯胺外，該胰高血糖素胜肽包含任一個或多個上述修飾。

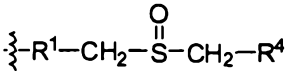
依據某些實施例,該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 877號之胺基酸序列，其中於第3號位置之Xaa係一種胺基酸，包含如結構I、II、或III之側鏈：



結構 I



結構 II



結構 III

其中R^1為C_{0-3}烷基或C_{0-3}異烷基；R^2為NHR^4或C_{1-3}烷基；R^3為C_{1-3}烷基；R^4為H或C_{1-3}烷基；X為NH、O、或S；及Y為

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Xaa 為半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<400> 1446

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Xaa

<210> 1447
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<400> 1447

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr
20

<210> 1448
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸

<400> 1448

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr
20

<210> 1449
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<400> 1449

Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe
1 5 10 15

Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1450
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸加一個添加胺基酸之胜肽片段

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 係選自於包含半胱胺酸、鳥胺酸、離胺酸、同半胱胺酸及乙醯基丙胺酸所組成之群

<400> 1450

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
1 5 10

<210> 1451
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為丙胺酸、絲胺酸、麩胺酸、離胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa 為丙胺酸、麩醯胺酸、離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Xaa 為甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa 為天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa 為蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸

<400> 1451

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20

<210> 1452
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1452

His Ser Gln Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1453
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1453

Ser Gln Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1454
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1454

Gln Gly Thr Xaa
1

<210> 1455
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1455

Gly Thr Xaa
1

<210> 1456

<211> 2
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1456

Thr Xaa
1

<210> 1457
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含組胺酸、D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸（desaminohistidine）、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE

NHR^4、SR^3、或OR^3。於某些實施例中，X為NH或Y為NHR^4。於某些實施例中，R^1為C_{0-2} 烷基或C_1 異烷基。於某些實施例中，R^2為NHR^4或C_1 烷基。於某些實施例中，R^4為H 或C^1烷基。於例示實施例中，揭示一種胺基酸，其係包含如結構I之側鏈，其中：R^1為CH_2-S, X為NH,及R^2為CH_3 (乙醯胺甲基-半胱胺酸, acetamidomethyl-cysteine, C(Acm)); R^1為CH_2, X為NH, 及R^2為CH_3 (乙醯二胺基丁酸, acetyldiaminobutanoic acid, Dab(Ac)); R^1為C_0 烷基, X為NH, R^2為NHR^4, and R^4為H (胺甲醯二胺基丙酸 ,carbamoyldiaminopropanoic acid, Dap(urea)); 或R^1為CH_2-CH_2, X為NH, and R^2為CH_3 (乙醯鳥胺酸, acetylornithine, Orn(Ac))。於例示實施例中，胺基酸包含如結構II所示之側鏈，其中：R^1為CH_2, Y為NHR^4,以及R^4 為CH_3 (甲基麩醯胺酸，methylglutamine, Q(Me));於例示實施例中，胺基酸包含如結構III所示之側鏈，其中：R^1為CH_2以及R^4為H (甲硫胺酸-亞碸，methionine-sulfoxide, M(O));於特定實施例中，該胺基酸於第三號位置以乙醯二胺基丁酸（Dab(Ac)）取代之。舉例來說，胰高血糖素促效劑係可包含序列編號第 863、869、871、872、873 以及 874 號之胺基酸序列。

於特定實施例中，該胰高血糖素胜肽係序列編號第 877 號胰高血糖素胜肽之類似物。於特定方面，該類似物包含如本文所述之任一胺基酸修飾，包含但不限於:於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸；於第 28 號位置之天冬醯胺酸

<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1457

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1458
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1458

Xaa Xaa Gly Thr Xaa
1 5

<210> 1459
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為苯乳酸

<400> 1459

Xaa Gly Thr Xaa
1

<210> 1460
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1460

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1461
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1461

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1462
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(7)
<223> 內醯胺架橋連接第 4 及 7 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1462

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1463
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)

<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1463

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1464
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> 第 4 號位置之蘇胺酸與第 5 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1464

Ala Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1465
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1465

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1466
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> 第 4 號位置之蘇胺酸與第 5 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1466

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1467
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 共價性連接至膽固醇酸基團

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 至 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1467

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1468
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> 共價性連接至膽固醇酸基團

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1468

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；於第 28 號位置取代為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸；於第 28 號位置取代為天冬胺酸；於第 28 號位置取代為麩胺酸；於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸；於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；於第 29 號位置取代為天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸；於第 29 號位置取代為麩胺酸；於第 29 號位置後插入 1~3 個帶電荷胺基酸；於第 29 號位置後插入麩胺酸或離胺酸；於第 29 號位置後插入麩胺酸-離胺酸、或離胺酸-離胺酸或其組合。

於特定實施例中，該序列編號第 877 號胰高血糖素胜肽之類似物包含：於第 16、20、21、24 號位置中一、二、三或全部取代為 α,α-雙取代胺基酸，例如；胺基異丁酸。

於特定實施例中，該序列編號第 877 號胰高血糖素胜肽之類似物包含下列之一或多種情形：胰高血糖素胜肽於第 1 號位置之組胺酸取代為非天然胺基酸，其係可減少胰高血糖素胜肽對於被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性；胰高血糖素胜肽於第 2 號位置之絲胺酸取代為非天然胺基酸，其係可減少胰高血糖素胜肽對於被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性；於第 7 號位置之蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，例如

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys
20 25

<210> 1469
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> 共價性連接至膽固醇酸基團

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1469

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Lys
35

<210> 1470
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> 第 4 號位置之蘇胺酸與第 5 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1470

Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1471
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1471

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1472
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1472

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1473
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1473

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1474
<211> 34

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> C 端α-羧基取代為醯胺

<400> 1474

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1475
<211> 24

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1475

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1476
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1476

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1477
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1477

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1478
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(23)
<223> 內醯胺架橋連接第 19 及 23 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1478

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr
20

<210> 1479
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

丁胺酸(Abu)、異白胺酸；於第 10 號位置之酪胺酸取代為苯丙胺酸或纈胺酸; 於第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸; 於第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；於第 16 號位置之絲胺酸取代為蘇胺酸或胺基異丁酸；於第 20 號位置之麩醯胺酸取代為丙胺酸或胺基異丁酸；於第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為丙胺酸或胺基異丁酸;於第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸(Nle)取代；於第 27 至 29 號位置之胺基酸刪除；於第 28 至 29 號位置之胺基酸刪除；於第 29 號位置之胺基酸刪除；添加序列編號第 820 號之胺基酸序列至羧基端，其中於第 29 號位置之胺基酸為蘇胺酸或甘胺酸，或其組合。

依據特定實施例，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 862-867 及 869-874 號之任一胺基酸序列。

於特定實施例中，該序列編號第 877 號胰高血糖素胜肽之類似物包含親水性基團(例如：聚乙二醇)係共價性鍵結於第 16、17、20、21、24、29，或羧基端胺基酸。

於特定實施例中，該序列編號第 877 號胰高血糖素胜肽之類似物包含有共價連接至醯基或烷基之側鏈(視情況透過間隔物連接)之胺基酸，其中該醯基或烷基對自然生成之胺基酸來說是非自然的。該醯基於某些實施例中係為 C4 至 C30 脂肪醯基。於其他實施例中，該烷基係為 C4 至 C30 烷基。於特定方面，該醯基或烷基係共鍵性鍵結於於第 10 號位置之胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1479

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1480
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1480

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1481
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1481

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1482
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1482

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1483
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

S

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋連接第 16 及 20 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1483

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1484
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋連接第 16 及 20 號殘基

<220>

<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1484

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1485
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(17)
<223> 內醯胺架橋連接第 13 及 17 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1485

Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala
1 5 10 15

Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1486
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> 第 5 號位置之蘇胺酸與第 6 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(19)
<223> 內醯胺架橋連接第 15 及 19 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1486

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg
1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1487
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> 第 5 號位置之蘇胺酸與第 6 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋連接第 16 及 20 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1487

His Ala Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1488
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1488

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asp Thr

<210> 1489
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(11)
<223> 內醯胺架橋連接第 7 及 11 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1489

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Cys
35

<210> 1490
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1490

側鏈。於某些實施例中，於第 7 號位置之胺基酸為異白胺酸或丁胺酸（Abu）。

胰高血糖素促效劑係為一種胜肽，其係包含序列編號為第 801 至 919 號之任一胺基酸序列，視情況具有多達 1, 2, 3, 4, 或 5 個進一步修飾，其係可保留胰高血糖素促效劑活性。於特定實施例中,該胰高血糖素促效劑包含序列編號為第 859 至 919 號之任一胺基酸。

第二類胰高血糖素相關胜肽

於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係第二類胰高血糖素相關胜肽，其係如本文所述以及國際專利申請案第 PCT US2009/47437 號（申請於 2009 年 6 月 16 日），美國臨時申請案第 61/090,448 號及美國專利申請案 61/151,349 號，其內容均全體皆引用作為本發明之參考資料。

關於第二類胰高血糖素相關胜肽之生物序列（序列編號第 1001-1262 號）請參考下列章節其係對應於國際專利申請案第 PCT US2009/47437 號之序列編號第 1-262 號。

活性

天然胰高血糖素不會活化胃抑胜肽受體，且正常於胰高血糖素樣肽-1 受體具有約 1%天然胰高血糖素樣肽-1 活性。如本文所述對天然胰高血糖素序列之修飾產生第二類胰高血糖素相關胜肽，其係可顯現與天然胰高血糖素(序列編號第 1001

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1491
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1491

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Cys
35

<210> 1492
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 共價性鍵結至 C16 脂肪酸
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1492

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1493
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1493

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1494
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1494

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1495
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)

<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1495

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1496
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1496

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Lys
20

<210> 1497
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1497

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1498
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa 為 α-異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1498

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1499
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1499

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1500
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1500

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1501
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

號)活性相等或更佳之有效胰高血糖素活性，與天然胃抑胜肽（序列編號第 1004 號）活性相等或更佳之有效胃抑胜肽活性，及/或與天然胰高血糖素樣肽-1 活性相等或更佳之有效胰高血糖素樣肽-1 活性。就此點而言，第二類胰高血糖素相關胜肽係可為：胰高血糖素/胃抑胜肽共同促效劑,胰高血糖素/胃抑胜肽/胰高血糖素樣肽-1 三重促效劑（tri-agonist）,胃抑胜肽/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑（co-agonist）,或胃抑胜肽促效劑之胰高血糖素胜肽，進一步詳述如下。

於某些實施例中，該第二類胰高血糖素胜肽於 100 nM或更少，或約：75、50、25、10、8、6、5、4、3、2、或 1 nM 或更少時，顯現對胃抑胜肽受體活化活性之EC50。於某些實施例中,該第二類胰高血糖素相關胜肽於 100 nM或更少，或約：75、50、25、10、8、6、5、4、3、2 或 1 nM 或更少時，顯現對胰高血糖素受體活化之EC50。於某些實施例中,該第二類胰高血糖素相關胜肽於 100 nM或更少，或約： 75、50、25、10、8、6、5、4、3、2 或 1 nM 或更少時，顯現對胰高血糖素樣肽-1 受體活化之EC50。受體活化係藉體外（*in vitro*）測定方法而測得，其係於HEK293 細胞過度表現該受體以測試cAMP之誘發，例如：測定之HEK293 細胞與DNA編碼之受體共同轉染，且具連接至如例五所述之cAMP反應序列（responsive element）之冷光基因(luciferase gene) 。

於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽於胃抑胜

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(7)
<223> 內醯胺架橋連接第 4 及 7 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 α-異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端羧基取代為醯胺

<400> 1501

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1502
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(7)
<223> 內醯胺架橋連接第 4 及 7 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 α-異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端羧基取代為醯胺

<400> 1502

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1503
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1503

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Glu
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1504
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1504

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1505
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1505

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser

<210> 1506
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 透過麩胺酸殘基連接至 C16 脂肪酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端羧基取代為醯胺

<400> 1506

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1507
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含組胺酸、D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸（desaminohistidine）、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1507

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe
1 5

<210> 1508
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係選自於包含絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸所組成之群

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1508

Xaa Xaa Thr Gly Phe
1 5

<210> 1509
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)

S

<223> Xaa 係選自於包含麩胺酸及麩醯胺酸所組成之群

<400> 1509

Xaa Thr Gly Phe
1

<210> 1510
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1510

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1511

<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1511

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1512
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(5)
<223> 第 4 號位置之蘇胺酸與第 5 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為苯乳酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1512

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1513
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(6)
<223> 第 5 號位置之蘇胺酸與第 6 號位置之苯乳酸透過酯鍵連接

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa 為苯乳酸

肽受體相對於天然胃抑胜肽顯現至少約 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、 0.7%、0.8%、0.9%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%或 200%或更高之活性（胃抑胜肽效能）。於某些實施例中，本文所述之胰高血糖素胜肽於胃抑胜肽受體相對於天然胃抑胜肽顯現不超過約 1000%, 10,000%, 或 1,000,000%之活性。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體相對於天然胰高血糖素顯現至少約 1%、 5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、350%、400%、450%、500%或更高之活性（胰高血糖素效能）。於某些實施例中，本文所述之胰高血糖素胜肽於胰高血糖素受體相對於天然胰高血糖素顯現不超過約 1000%, 10,000%, 或 1,000,000%之活性。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體相對於天然胰高血糖素樣肽-1 顯現至少約 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、 0.7%、0.8%、0.9%、1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%或 200%或更高之活性(胰高血糖素樣肽-1 效能)。於某些實施例中，本文所述之胰高血糖素胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體相對於天然胰高血糖素樣肽-1 顯現不超過約 1000%, 10,000%, 或 1,000,000%之活性。第二類胰高血糖素相關胜肽於一受體相對於天然配體之活性，其係以該第二類胰高血糖素

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1513

His Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu 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> 1514
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1514

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20

<210> 1515
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)

<223> 透過間隔物聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1515

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1516
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES

<222> (19)..(19)
<223> 透過精確間隔物聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1516

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr
20

<210> 1517
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>

<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1517

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro
20 25 30

Gly Pro Cys
35

<210> 1518
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N 端胺基取代為羥基

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(15)
<223> 內醯胺架橋連接第 11 及 15 號殘基

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> 經聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> C 端 α-羧基取代為醯胺

<400> 1518

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
20 25 30

Pro Ser Cys
35

<210> 1519

<400> 1519
000

<210> 1520

<400> 1520
000

<210> 1521

<400> 1521
000

<210> 1522

<400> 1522
000

<210> 1523

<400> 1523
000

<210> 1524

<400> 1524
000

<210> 1525

<400> 1525
000

<210> 1526

<400> 1526
000

<210> 1527

<400> 1527
000

<210> 1528

<400> 1528

000

<210> 1529

<400> 1529
000

<210> 1530

<400> 1530
000

<210> 1531

<400> 1531
000

<210> 1532

<400> 1532
000

<210> 1533

<400> 1533
000

<210> 1534

<400> 1534
000

<210> 1535

<400> 1535
000

<210> 1536

<400> 1536
000

<210> 1537

<400> 1537
000

<210> 1538

<400> 1538
000

<210> 1539

<400> 1539
000

<210> 1540

<400> 1540
000

<210> 1541

<400> 1541
000

<210> 1542

<400> 1542
000

<210> 1543

<400> 1543
000

S

<210> 1544

<400> 1544
000

<210> 1545

<400> 1545
000

<210> 1546

<400> 1546
000

<210> 1547

<400> 1547
000

<210> 1548

<400> 1548
000

<210> 1549

<400> 1549
000

<210> 1550

<400> 1550
000

<210> 1551

相關胜肽對天然配體兩者之 EC50 取倒數計算。

於某些實施例中，此類第二類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體及胃抑胜肽受體均顯現活性(即胰高血糖素/胃抑胜肽共同促效劑）。該第二類胰高血糖素相關胜肽係會損失天然胰高血糖素之選擇性(其係胰高血糖素受體相對於胃抑胜肽受體之選擇性）。於某些實施例中，該第二類胰高血糖素相關胜肽於胃抑胜肽受體之 EC50，與其於胰高血糖素受體之 EC50 不同，係少於約 50 倍、40 倍、30 倍或 20 倍(較高或較低)。於某些實施例中，該第二類胰高血糖素相關胜肽之胃抑胜肽效能，與其於胰高血糖素效能不同，係少於約 500 倍、450 倍、400 倍、350 倍、300 倍、250 倍、200 倍、150 倍、100 倍、75 倍、50 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍或 5 倍(較高或較低)。於某些實施例中，第二型胰高血糖素相關胜肽於胃抑胜肽受體之EC50除以第二型胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胃抑胜肽受體之 EC50 於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於某些實施例中，第二型胰高血糖素相關胜肽之胃抑胜肽效能相較於第二型胰高血糖素相關胜肽之胰高血糖素效能之比值，約少於 500、450、400、350、300、250、200、150、100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些

<400> 1551
000

<210> 1552

<400> 1552
000

<210> 1553

<400> 1553
000

<210> 1554

<400> 1554
000

<210> 1555

<400> 1555
000

<210> 1556

<400> 1556
000

<210> 1557

<400> 1557
000

<210> 1558

<400> 1558
000

<210> 1559

<400> 1559
000

<210> 1560

<400> 1560
000

<210> 1561

<400> 1561
000

<210> 1562

<400> 1562
000

<210> 1563

<400> 1563
000

<210> 1564

<400> 1564
000

<210> 1565

<400> 1565
000

<210> 1566

<400> 1566

000

<210> 1567

<400> 1567
000

<210> 1568

<400> 1568
000

<210> 1569

<400> 1569
000

<210> 1570

<400> 1570
000

<210> 1571

<400> 1571
000

<210> 1572

<400> 1572
000

<210> 1573

<400> 1573
000

<210> 1574

S

<400> 1574
000

<210> 1575

<400> 1575
000

<210> 1576

<400> 1576
000

<210> 1577

<400> 1577
000

<210> 1578

<400> 1578
000

<210> 1579

<400> 1579
000

<210> 1580

<400> 1580
000

<210> 1581

<400> 1581
000

<210> 1582

<400> 1582
000

<210> 1583

<400> 1583
000

<210> 1584

<400> 1584
000

<210> 1585

<400> 1585
000

<210> 1586

<400> 1586
000

<210> 1587

<400> 1587
000

<210> 1588

<400> 1588
000

<210> 1589

S

<400> 1589
000

<210> 1590

<400> 1590
000

<210> 1591

<400> 1591
000

<210> 1592

<400> 1592
000

<210> 1593

<400> 1593
000

<210> 1594

<400> 1594
000

<210> 1595

<400> 1595
000

<210> 1596

<400> 1596
000

<210> 1597

<400> 1597
000

<210> 1598

<400> 1598
000

<210> 1599

<400> 1599
000

<210> 1600

<400> 1600
000

<210> 1601

<400> 1601
000

<210> 1602

<400> 1602
000

<210> 1603

<400> 1603
000

<210> 1604

<400> 1604

000

<210> 1605

<400> 1605
000

<210> 1606

<400> 1606
000

<210> 1607

<400> 1607
000

<210> 1608

<400> 1608
000

<210> 1609

<400> 1609
000

<210> 1610

<400> 1610
000

<210> 1611

<400> 1611
000

<210> 1612

<400> 1612
000

<210> 1613

<400> 1613
000

<210> 1614

<400> 1614
000

<210> 1615

<400> 1615
000

<210> 1616

<400> 1616
000

<210> 1617

<400> 1617
000

<210> 1618

<400> 1618
000

<210> 1619

<400> 1619
000

S

<210> 1620

<400> 1620
000

<210> 1621

<400> 1621
000

<210> 1622

<400> 1622
000

<210> 1623

<400> 1623
000

<210> 1624

<400> 1624
000

<210> 1625

<400> 1625
000

<210> 1626

<400> 1626
000

<210> 1627

實施例中，於胃抑胜肽受體之效能除以於胰高血糖素受體之效能之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於一些實施例中，胰高血糖素樣肽-1 活性係可顯著地降低或破壞，例如:第 7 號位置之胺基酸修飾，C 端至第 27 號或第 28 號位置之刪除，產生 27-或 28-胺基酸胜肽，或其組合。

另一方面，第二型胰高血糖素相關性胜肽於胰高血糖素、胃抑胜肽及胰高血糖素樣肽-1 受體(GLP-1 receptor) (胰高血糖素/胃抑胜肽/胰高血糖素樣肽-1 三重促效劑（tri-agonist）顯現活性。該第二類胰高血糖素相關胜肽係會損失天然胰高血糖素之選擇性（其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 及胃抑胜肽受體之選擇性）。於某些實施例中，該第二類胰高血糖素相關胜肽於胃抑胜肽受體之 EC50，分別與其於胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 不同，係約少於 50 倍、40 倍、30 倍或 20 倍(較高或較低)。於某些實施例中，該第二類胰高血糖素相關胜肽之胃抑胜肽效能，與其於胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 效能不同，係少於約 500 倍、450 倍、400 倍、350 倍、300 倍、250 倍、200 倍、150 倍、100 倍、75 倍、50 倍、25 倍、20 倍、15 倍、10 倍或 5 倍(較高或較低)。於某些實施例中，三重促效劑於胃抑胜肽受體之 EC50 除以三重促效劑於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，

<400> 1627
000

<210> 1628

<400> 1628
000

<210> 1629

<400> 1629
000

<210> 1630

<400> 1630
000

<210> 1631

<400> 1631
000

<210> 1632

<400> 1632
000

<210> 1633

<400> 1633
000

<210> 1634

<400> 1634
000

S

<210> 1635

<400> 1635
000

<210> 1636

<400> 1636
000

<210> 1637

<400> 1637
000

<210> 1638

<400> 1638
000

<210> 1639

<400> 1639
000

<210> 1640

<400> 1640
000

<210> 1641

<400> 1641
000

<210> 1642

<400> 1642

000

<210> 1643

<400> 1643
000

<210> 1644

<400> 1644
000

<210> 1645

<400> 1645
000

<210> 1646

<400> 1646
000

<210> 1647

<400> 1647
000

<210> 1648

<400> 1648
000

<210> 1649

<400> 1649
000

<210> 1650

S

<400> 1650
000

<210> 1651

<400> 1651
000

<210> 1652

<400> 1652
000

<210> 1653

<400> 1653
000

<210> 1654

<400> 1654
000

<210> 1655

<400> 1655
000

<210> 1656

<400> 1656
000

<210> 1657

<400> 1657
000

<210> 1658

<400> 1658
000

<210> 1659

<400> 1659
000

<210> 1660

<400> 1660
000

<210> 1661

<400> 1661
000

<210> 1662

<400> 1662
000

<210> 1663

<400> 1663
000

<210> 1664

<400> 1664
000

<210> 1665

<400> 1665
000

<210> 1666

<400> 1666
000

<210> 1667

<400> 1667
000

<210> 1668

<400> 1668
000

<210> 1669

<400> 1669
000

<210> 1670

<400> 1670
000

<210> 1671

<400> 1671
000

<210> 1672

<400> 1672
000

<210> 1673

<400> 1673
000

<210> 1674

<400> 1674
000

<210> 1675

<400> 1675
000

<210> 1676

<400> 1676
000

<210> 1677

<400> 1677
000

<210> 1678

<400> 1678
000

<210> 1679

<400> 1679
000

<210> 1680

<400> 1680

S

000

<210> 1681

<400> 1681
000

<210> 1682

<400> 1682
000

<210> 1683

<400> 1683
000

<210> 1684

<400> 1684
000

<210> 1685

<400> 1685
000

<210> 1686

<400> 1686
000

<210> 1687

<400> 1687
000

<210> 1688

<400> 1688
000

<210> 1689

<400> 1689
000

<210> 1690

<400> 1690
000

<210> 1691

<400> 1691
000

<210> 1692

<400> 1692
000

<210> 1693

<400> 1693
000

<210> 1694

<400> 1694
000

<210> 1695

<400> 1695
000

S

<210> 1696

<400> 1696
000

<210> 1697

<400> 1697
000

<210> 1698

<400> 1698
000

<210> 1699

<400> 1699
000

<210> 1700

<400> 1700
000

<210> 1701
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

於胃抑胜肽受體之 EC50 除以於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於某些實施例中，三重促效劑之胃抑胜肽效能除以三重促效劑之胰高血糖素樣肽-1 效能之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胃抑胜肽受體之效能除以於胰高血糖素樣肽-1 受體之效能之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於相關實施例中，三重促效劑於胃抑胜肽受體之 EC50 除以三重促效劑於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胃抑胜肽受體之 EC50 除以於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於某些實施例中，三重促效劑之胃抑胜肽效能相較於三重促效劑之胰高血糖素效能之比值，約少於 500、450、400、350、300、250、200、150、100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胃抑胜肽受體之效能除以於胰高血糖素受體之效能之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於某些實施例中，三重促效劑於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 除以三重促效劑於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約少於 100、75、60、50、

<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1701

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Gly Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1702
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1702

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1703
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C14 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1703

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1704
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C18 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化
<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1704

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1705
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1705

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1706
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<400> 1706

His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1707
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1707

His 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 Met Asp Thr
20 25

<210> 1708
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1708

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1709
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1709

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1710
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1710

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1711
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 除以於胰高血糖素受體之 EC50 之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。於某些實施例中，三重促效劑之胰高血糖素樣肽-1 之效能相較於三重促效劑之胰高血糖素效能之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5。於某些實施例中，於胰高血糖素樣肽-1 受體之效能除以於胰高血糖素受體之效能之比值，約為 1 或少於 1 (例如：約 0.01、0.013、 0.0167、0.02、0.025、0.03、0.05、0.067、0.1、0.2)。

又另一方面，第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體及胃抑胜肽受體顯現活性，但其中胰高血糖素活性係顯著地降低或破壞(胃抑胜肽/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑)，例如：第 3 號位置胺基酸修飾。舉例來說：此位置取代為酸性、鹼性或疏水性胺基酸 (麩胺酸、鳥胺酸、正白胺酸)而降低胰高血糖素之活性。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽於胃抑胜肽受體之 EC50，與其於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 不同，係約少於 50 倍、40 倍、30 倍或 20 倍(較高或較低)。於某些實施例中，該第二類胰高血糖素相關胜肽之胃抑胜肽效能，與其於胰高血糖素樣肽-1 效能不同，係少於約 25 倍、20 倍、15 倍、10 倍或 5 倍(較高或較低)。於某些實施例中，此等第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體具有約

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1711

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1712
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)

<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1712

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1713
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ -麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1713

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1714
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1714

His 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1715
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1715

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 1716
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1716

His Ala 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1717
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> C 端醯胺化

<400> 1717

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1718
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1718

His Ser 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 Thr
20 25

<210> 1719
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1719

His Ser 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1720
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<400> 1720

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1721
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1721

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Glu
20 25 30

<210> 1722
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

10%或更少之天然胰高血糖素活性，例如：約 1 至 10%，或約 0.1 至 10%，或大於約 0.1%但小於約 10%。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽於胃抑胜肽受體之 EC50 除以第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5，且不少於 1。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽之胃抑胜肽效能相較於第二類胰高血糖素相關胜肽之胰高血糖素效能之比值，約少於 100、75、60、50、40、30、20、15、10 或 5，且不少於 1。

進一步方面，第二型胰高血糖素相關性胜肽於胃抑胜肽受體顯現活性，其中胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 活性顯著地降低或破壞(「胃抑胜肽促效劑胰高血糖素胜肽」)，例如第 3 號位置之胺基酸取代為麩胺酸，第 7 號位置之胺基酸取代為異白胺酸。於某些實施例中，此等第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體具有約 10%或更少之天然胰高血糖素活性，例如：約 1 至 10%，或約 0.1 至 10%，或大於約 0.1%、0.5%或 1%，但小於約 1%、5%或 10%。於某些實施例中，此等第二類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體亦具有約 10%或更少之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，例如：約 1 至 10%，或約 0.1 至 10%，或大於約 0.1%、0.5%或 1%，但小於約 1%、5%或 10%。

於某些實施例中，當第二類胰高血糖素相關胜肽並未聚

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 1722

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Gly
20 25 30

<210> 1723
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1723

His Ser 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1724
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1724

His Ser 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 Thr Cys
20 25 30

<210> 1725
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1725

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 Glu
20 25 30

<210> 1726
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 1726

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 1727
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1727

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1728
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1728

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1729
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1729

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1730
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1730

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1731
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 以 C16 脂肪醯基而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1731

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1732
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1732

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

乙二醇化，則第二類胰高血糖素相關性胜肽活化胃抑胜肽受體之 EC50 約為 4、2、 1 nM 或更少，或該類似物於胃抑胜肽受體具有至少 1%、2%、3%、4%或 5% 之天然胃抑胜肽活性。於相關實施例中，當第二類胰高血糖素相關胜肽並未聚乙二醇化，則第二類胰高血糖素相關性胜肽活化胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 約為 4、2、 1 nM 或更少，或該類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體具有至少 1%、2%、3%、4%或 5% 之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。於又一相關實施例中，當第二類胰高血糖素相關胜肽並未聚乙二醇化，則第二類胰高血糖素相關性胜肽活化胰高血糖素受體之 EC50 約為 4、2、 1 nM 或更少，或該類似物於胰高血糖素受體具有至少 5%、10%、15%或 20% 之天然胰高血糖素活性。於某些實施例中，未聚乙二醇化之第二類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現少於 1%之天然胰高血糖素活性。於某些實施例中，未聚乙二醇化之第二類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現少於 10%、5%或 1%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。

於實施例中，當該第二類胰高血糖素胜肽連接至親水性基團，如聚乙二醇，則於一或多個受體之相對 EC50 係可更高，例如：約高於 10 倍。舉例來說，聚乙二醇化類似物活化胃抑胜肽受體之 EC50 約為 10nM 或更少，或該第二類胰高血糖素胜肽於胃抑胜肽受體具有至少 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%或 0.5% 之天然胃抑胜肽活性。於相關實施例中，聚乙二醇化之

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1733
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1733

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1734
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

S

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1734

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1735
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1735

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1736
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> C 端醯胺化

<400> 1736

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1737
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1737

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1738
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1738

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1739
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1739

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1740
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1740

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 Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1741
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1741

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1742
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1742

His Ser 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 Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1743
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>

第二類胰高血糖素相關胜肽活化胰高血糖素樣肽-1 受體之 EC50 約為 10 nM 或更少，或於胰高血糖素樣肽-1 受體具有至少 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%或 0.5% 之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。於又一相關實施例中，聚乙二醇化之第二類胰高血糖素相關胜肽活化胰高血糖素受體之 EC50 約為 10 nM 或更少，或於胰高血糖素受體具有至少 0.5%、1%、1.5%或 2%之天然胰高血糖素活性。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現少於 1%之天然胰高血糖素活性。於某些實施例中，第二類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現少於 10%、5%或 1%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。

修飾

於某些實施例中，於此揭示之關於第二類胰高血糖素相關性胜肽之修飾，得以運用胰高血糖素 (序列編號 1001 號)以產生胰高血糖素胜肽，其係顯現增加之胃抑胜肽活性、胰高血糖素活性、及/或胰高血糖素樣肽-1 活性。 其他於此揭示之關於第二類胰高血糖素相關胜肽之修飾係可延長產生之胜肽之半生期，增加其溶解度或穩定度。 又一其他於此揭示之關於第二類胰高血糖素相關胜肽之修飾對活性無影響，或係可製造而不會破壞所需之活性。 可達成相同目的（例如：增加胃抑胜肽活性)之任何關於第二類胰高血糖素相關胜肽之胰高血糖素樣肽-1 受體活性增加，係可獨自使用或以組合方

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1743

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1744
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1744

His Ser 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 Met Asn Thr
20 25

<210> 1745
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1745

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1746
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過 γ-麩胺酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1746

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1747
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)

<223> C 端醯胺化

<400> 1747

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1748
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1748

His Ser 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 Met Asn Thr
20 25

<210> 1749
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過雙肽間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1749

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 1750
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1750

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1751
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1751

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

S

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1752
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1752

式使用。任何獨自或組合套組之第二類胰高血糖素相關胜肽係賦予增加特性，其係以可獨自使用或以組合方式使用，例如：增加胃抑胜肽及/或胰高血糖素樣肽-1 活係可結合增加其半生期。於相關實施例中， 1、2、3、4、5、6 或更多個胺基酸修飾係可為非保留性取代、增加或刪除。於某些實施例中， 1、2、3、4、5、6 或更多個胺基酸修飾係可為非保留性取代、增加或刪除。

影響胃抑胜肽活性之修飾

於胃抑胜肽受體增加活性藉由第 1 號位置之胺基酸修飾提供。舉例來說，第 1 號位置之組胺酸取代為大的、芳香族胺基酸，視情況為酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、胺基-苯丙胺酸、硝基苯丙胺酸、氯苯丙胺酸、磺酸基苯丙胺酸（sulfo-Phe）、4- 啶丙胺酸(4-pyridyl-Ala)、甲基酪胺酸或 3-胺基酪胺酸)。於對應胺基酸 12 至 29 區域內，將第 1 號位置之酪胺酸結合 α 螺旋之穩定化提供一種第二類胰高血糖素相關胜肽，其係活化胃抑胜肽受體、胰高血糖素樣肽-1 受體及胰高血糖素受體。α 螺旋之穩定係可藉由，例如，形成共價性或非共價性分子內架橋、或取代及/或插入 α 螺旋穩定胺基酸（例如：α,α-雙取代胺基酸）約於位置第 12 至 29 號胺基酸。

於胃抑胜肽受體增加活性亦藉由第 27 及/或 28 號位置之胺基酸修飾提供， 以及視情況於第 29 號位置。舉例來說，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為大的脂肪族胺基酸，視情況為

His 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1753
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1753

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 1754
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1754

His Ala 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1755
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1755

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1756
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1756

His 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 Thr
20 25

<210> 1757

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1757

His 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1758
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<400> 1758

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1759
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1759

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Glu
20 25 30

<210> 1760
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 1760

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Gly
20 25 30

<210> 1761
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1761

His 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 Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1762
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1762

His 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 Thr Cys
20 25 30

<210> 1763
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

白胺酸，第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為丙胺酸，以及第 29 號位置之蘇胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為甘胺酸。於第 27-29 號位置取代為 LAG（白胺酸、丙胺酸、甘胺酸）胺基酸相較於原來在此等位置之 MNT（甲硫胺酸、天冬醯胺酸、蘇胺酸）序列，其胃抑胜肽活性增加。

於胃抑胜肽受體增加活性亦藉由第 12 號位置之胺基酸修飾提供。舉例來說，第 12 號位置之胺基酸取代為大的、脂肪族、非極性胺基酸，視情況為異白胺酸。

於胃抑胜肽受體增加活性亦藉由第 17 及/或 18 號位置之胺基酸修飾提供。舉例來說，第 17 號位置之胺基酸取代為極性殘基，視情況為麩醯胺酸，以及第 18 號位置之胺基酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為丙胺酸。於第 17 及 18 號位置取代為 QA（麩醯胺酸、丙胺酸）胺基酸相較於原來在此等位置之 RR（精胺酸、精胺酸）序列，其胃抑胜肽活性增加。

於胃抑胜肽受體增加活性藉由准許於第 12 至 29 號位置胺基酸側鏈間形成份子內架橋之修飾而提供。舉例來說，分子內架橋可藉於第 i 及 i+4、或 j 及 j+3 或 k 及 k+7 號位置之兩胺基酸側鏈之共價鍵而形成。於例示實施例中，分子內架橋介於第 12 及 16,16 及 20,20 及 24,24 及 28 號位置,或第 17 及 20 號位置。於其他實施例中，非極性交互作用例如鹽橋，該鹽橋係形成於此等位置之帶正電及帶負電胺基酸之間。

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1763

His Xaa 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 Glu
20 25 30

<210> 1764
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、

胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<400> 1764

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

<210> 1765
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1765

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1766
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1766

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1767
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-His

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1767

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

<210> 1768
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1768

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1769
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1769

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1770
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1770

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1771
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1771

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1772
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1772

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1773
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1773

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 Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1774
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

任何上述關於增加胃抑胜肽受體活性之修飾可被獨自使用或以組合方式使用。增加胃抑胜肽受體活性之修飾以組合方式使用，相較於任一修飾單獨使用，提供更高之胃抑胜肽受體活性。

影響胰高血糖素活性之修飾

於某些實施例中，提高胰高血糖素效能係藉由位於天然胰高血糖素(序列編號:第 1001 號）中第 16 號位置之胺基酸修飾而提供。經由非限定例子，此等增加效能係藉由第 16 號位置之自然發生之絲胺酸取代為麩胺酸，或另一具有 4 個原子長度側鏈之帶負電胺基酸，或替代為麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）、或帶電荷胺基酸，其係具有包含至少一異質原子(例如：N, O, S, P)之側鏈以及 4 個 (或 3 至 5)原子長度側鏈。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽保留其原始選擇性（其係指胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。

胰高血糖素受體活性係可藉由於第 3 號位置之胺基酸修飾而降低，例如第 3 號位置之自然發生麩醯胺酸取代為酸性、鹼性、或疏水性胺基酸。舉例來說，第 3 號位置取代為麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸大量地降低或破壞胰高血糖素受體活性。

如本文所述，維持或增加於胰高血糖素受體之活性係可藉由修飾第 3 號位置麩醯胺酸為麩醯胺酸類似物。舉例來說，胰高血糖素促效劑係可包含序列編號第 1243-1248,1250,1251,以

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 聚乙二醇化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1774

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1775
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1775

His Ser 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 Met Asn Thr
20 25

<210> 1776
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、胺基-n-丁胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> C16 脂肪醯基透過酸性胺基酸間隔物而醯基化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(20)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(21)
<223> 鹽橋

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C 端醯胺化

<400> 1776

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1777

<400> 1777
000

<210> 1778

<400> 1778
000

<210> 1779

<400> 1779
000

<210> 1780

<400> 1780
000

<210> 1781

<400> 1781
000

<210> 1782

<400> 1782
000

<210> 1783

<400> 1783
000

<210> 1784

<400> 1784
000

<210> 1785

<400> 1785
000

<210> 1786

<400> 1786
000

<210> 1787

<400> 1787
000

<210> 1788

<400> 1788
000

<210> 1789

<400> 1789
000

<210> 1790

<400> 1790
000

<210> 1791

<400> 1791
000

<210> 1792

<400> 1792
000

<210> 1793

<400> 1793
000

<210> 1794

<400> 1794
000

<210> 1795

<400> 1795
000

<210> 1796

<400> 1796

000

<210> 1797

<400> 1797
000

<210> 1798

<400> 1798
000

<210> 1799

<400> 1799
000

<210> 1800

<400> 1800
000

<210> 1801
<211> 37
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1801

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1802
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<400> 1802

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1803
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<400> 1803

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1804
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1804

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 1805
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)5kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1805

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

及 1253-1256 之任一胺基酸序列。

已被於第 1 及 2 號位置胺基酸修飾而降低之胰高血糖素活性恢復係藉由穩定胰高血糖素胜肽或其類似物 C 端部分(胺基酸 12 至 29)中 α 螺旋之修飾而提供。舉例來說，分子內架橋可藉於第 i 及 i+4、或 j 及 j+3 或 k 及 k+7 號位置之兩胺基酸側鏈之共價鍵而形成。於其他實施例中，非極性交互作用例如鹽橋，該鹽橋係形成於此等位置之帶正電及帶負電胺基酸之間。於又一實施例中，一或多個 α,α-雙取代胺基酸插入或取代至 C 端部分 (胺基酸 12 至 29)已保留所需活性。舉例來說，其中於第 16、20、21、24 號位置中一、二、三或全部取代為 α,α-雙取代胺基酸，例如：胺基異丁酸（AIB）。

影響胰高血糖素樣肽-1 活性之修飾

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係藉由 C 端胺基酸之羧酸替代為電中性基團，諸如醯胺或酯。

如本文更進一步所述，胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性亦藉由穩定胰高血糖素 (約胺基酸 12 至 29)C 端部分中 α 螺旋之修飾而提供，例如透過於兩胺基酸間側鏈形成份子內架橋、或具有 α 螺旋穩定胺基酸（例如：α,α-雙取代胺基）取代及/或插入約於位置第 12 至 29 號胺基酸。於例示實施例中，於 12 及 16, 13 及 17, 16 及 20 , 17 及 21, 20 及 24 或 24 及 28 之胺基酸對 (胺基酸對中 i = 12, 16, 20, or 24)側鏈互相連接，且因此穩定胰高血糖素 α 螺旋。於某些實施例中，該架橋

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1806
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)20kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1806

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1807
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)2 40kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1807

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1808
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(9 膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1808

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1809
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)5kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1809

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1810
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸 Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)20kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1810

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1811
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸 X=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)2 40kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1811

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1812
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸 X=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1812

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1813
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸 Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1813

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1814
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)260kDa

<220>
<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1814

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1815
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES

或連接物約 8(或約 7 至 9)個原子長度，特別當該架橋介於第 i 及 i+4 號位置。於某些實施例中，該架橋或連接物約 6(或約 5 至 7)個原子長度，特別當該架橋介於第 j 及 j+3 號位置。

於某些實施例中，分子內架橋係藉由 (a)第 16 號位置之自然發生之絲胺酸取代為麩胺酸，或另一具有 4 個原子長度側鏈之帶負電胺基酸，或替代為麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同半胱胺酸（homocysteic acid）、或帶電荷胺基酸，其係具有包含至少一異質原子(例如：N, O, S, P)之側鏈以及 4 個 (或 3 至 5)原子長度側鏈，以及(b)第 20 號位置之自然發生之麩醯胺酸取代為另一親水性胺基酸，該親水性胺基酸係具有側鏈，該側鏈亦帶電荷，或具有形成氫鍵之能力，以及至少約五個(或約 4 至 6)原子長度，例如：離胺酸、瓜胺酸（citrulline）、精胺酸、或鳥胺酸。位於第 16 及 20 號位置之胺基酸側鏈係可形成鹽橋或共價性鍵結。 於其他實施例中，該兩胺基酸係互相鍵結以形成內醯胺環。

於某些實施例中，胰高血糖素胜肽 C 端部分中 α 螺旋之穩定係藉由分子內架橋形成而達成而非內醯胺架橋。舉例來說，適於共價鍵方法包括任一或多種烯烴複分解反應、羊毛硫胺酸為主之環化反應、雙硫架橋或經修飾含硫架橋之形成、α,ω-二胺烷類繫鏈之使用、金屬架橋之形成，以及其他用於穩定 α 螺旋之胜肽環化作用方法。

於又一實施例中，一或多個 α,α-雙取代胺基酸插入或取代

<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1815

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1816
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1816

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1817
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1817

His Xaa 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 Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1818
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1818

His Xaa 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 Xaa Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1819
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
<223> Xaa=離胺酸(軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1819

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1820
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa=脫胺基組胺酸(deltaNH2-H)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1820

Xaa Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1821
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(酮 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1821

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1822
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1822

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1823
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=半胱胺酸(mPEG)240kDa

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1823

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1824
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1824

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

至 C 端部分 (胺基酸 12 至 29)已保留所需活性。舉例來說，其中於第 16、20、21、24 號位置中一、二、三或全部取代為 α,α-雙取代胺基酸，例如：胺基異丁酸（AIB）。

如本文所述，於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係藉由位於第 20 號位置之 胺基酸修飾而提供。

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係藉由增加 GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)至 C 端而提供。如本文所述，於此等類似物之胰高血糖素樣肽-1 活性進一步增加係藉由修飾位於第 18、28 或 29 號位置、或位於第 18 及 29 號位置之胺基酸而提供。

胰高血糖素樣肽-1 效能進一步些許增加係藉由修飾位於第 10 號位置之胺基酸為大的、芳香族胺基酸殘基而提供，該芳香族胺基酸殘基視情況為色胺酸。

如本文所述，於胰高血糖素樣肽-1 受體降低活性係藉由位於第 7 號位置之 胺基酸修飾而提供。

胰高血糖素樣肽-1 效能係藉由取代原位於第 18 號位置之精胺酸為丙胺酸而進一步增加。

任何上述修飾，其關於第二類胰高血糖素相關胜肽之胰高血糖素樣肽-1 受體活性增加，係可被獨自使用或以組合方式使用。增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性之修飾以組合方式使用，相較於任一修飾單獨使用，提供更高之胰高血糖素樣肽-1 受體活性。舉例來說，本發明提供包含於第 16 號位置、第

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1825
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1825

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 1826
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=O-甲基-L-同絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1826

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 1827
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1827

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1828
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=O-甲基-L-同絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1828

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1829
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>

<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1829

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1830
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1830

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 1831
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1831

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1832
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(CH2CONH2)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1832

His Xaa 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 Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1833
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環己烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1833

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1834
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=丁胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

20 號位置以及於 C 端羧酸基修飾之胰高血糖素胜肽，視情況於第 16 及 20 號位置間具共價鍵；胰高血糖素胜肽包含於第 16 號位置以及於 C 端羧酸基之修飾；胰高血糖素胜肽包含於第 16 及 20 號位置之修飾；胰高血糖素胜肽包含於第 20 號位置以及於 C 端羧酸基之修飾。

改善對第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性之修飾

第 1 或 2 號位置處之修飾係可提高對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性。舉例來說，如本文所述，於第 1 及/或 2 號位置處係取代為第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性胺基酸。於某些實施例中，於第 2 號位置之胺基酸取代為 N-甲基丙胺酸（N-methyl alanine）。

經觀察於第 2 號位置處之修飾(例如，第 2 號位置之胺基異丁酸（AIB）），及於一些情況中於第 1 號位置處之修飾(例如，第 1 號位置之 α-雙甲基咪唑乙酸（DMIA）) 係降低胰高血糖素活性，有時係顯著地降低；令人驚奇地，該胰高血糖素活性之降低係可藉由穩定胰高血糖素 C 端部分 (約胺基酸 12 至 29)中 α 螺旋結構而恢復。例如，如本文所述，於兩胺基酸之側鏈間形成共價鍵。於某些實施例中，共價鍵係介於第 i 及 i+4、或 j 及 j+3 號位置之胺基酸間。例如：介於第 12 及 16,16 及 20,20 及 24,24 及 28 號位置,或第 17 及 20 號位置。於例示實施例中：該共價鍵係內醯胺架橋，其係介於在第 16 號位置之麩胺酸及第 20 號位置之離胺酸。於某些實施例中，如本文

<400> 1834

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1835
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-丁胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1835

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1836
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基纈胺酸(Nva)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1836

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1837
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa= β-環丙基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1837

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1838

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=丙炔基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1838

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1839
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=丙烯基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1839

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1840
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa=2-胺基-2-環己基-丙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1840

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1841
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-第三丁基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1841

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1842
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=乙烯基甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1842

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1843
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環丙烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1843

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1844
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環丁烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1844

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1845
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環戊烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (37)..(37)
<223> C 端醯胺化

<400> 1845

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1846
<211> 38
<212> PRT

所述，該共價鍵係分子內架橋而非內醯胺架橋。

減少降解之修飾

於又一例示實施例，該第二類胰高血糖素相關胜肽係可藉由修飾序列編號第 1001 號之第 15 及/或 16 號位置處胺基酸改善穩定度，以隨時間流逝減少胜肽降解，特別是於酸性或鹼性緩衝液中。此等修飾降低天冬胺酸 15-絲胺酸 16 胜肽鍵之切割。於例示實施例中，第 15 號位置之天冬胺酸刪除或取代為麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸或同胱胺酸。於其他例示實施例中，第 16 號位置之絲胺酸刪除或取代為蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）。於其他例示實施例中，第 16 號位置之絲胺酸刪除或取代為麩胺酸，或另一具有 4 個原子長度側鏈之帶負電胺基酸，或替代為麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）。

於其他實施例中，天然胜肽中第 27 號位置之甲硫胺酸殘基係被修飾，例如：藉由刪除或取代。此等修飾係可預防胜肽之氧化性降解。於某些實施例中，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸、異白胺酸或正白胺酸。於某些實施例中，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸。

於某些實施例中，第 20 號以及／或第 24 號位置之麩醯胺酸經修飾，例如刪除或取代。此等修飾係可減少透過麩醯胺酸之脫醯胺作用而發生之降解。於某些實施例中，第 20 號及／或第 24 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸

<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1846

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
35

<210> 1847
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1847

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 1848
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> C 端醯胺化

<400> 1848

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 1849
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1849

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 1850
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1850

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys
20 25 30

<210> 1851
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> C 端醯胺化

<400> 1851

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1852
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1852

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1853
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> X=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1853

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1854
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1854

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1855
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1855

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1856
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1856

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1857
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES

或胺基異丁酸(AIB)。於某些實施例中，第 20 號及／或第 24 號位置之麩醯胺酸取代為離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸。

於某些實施例中，第 21 號位置之天冬胺酸經修飾，例如：刪除或取代。此等修飾係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）。 於某些實施例中，於第 21 號位置之胺基酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）。於某些實施例中，第 21 號位置取代為麩胺酸。

α 螺旋結構之穩定

穩定第二類胰高血糖素相關胜肽 C 端部分之 α 螺旋結構(約胺基酸 12 至 29)，係可增強其胰高血糖素樣肽-1 及/或胃抑胜肽之活性，並能回復藉由胺基酸第 1 及/或 2 號位置修飾所造成之胰高血糖素活性降低。α 螺旋結構係可藉由例如，共價性或非共價性架橋之形成， 或於第 12 至 29 號位置取代及/或插入 α 螺旋穩定胺基酸，(例如，α,α-雙取代胺基酸)。穩定胃抑胜肽促效劑之 α 螺旋結構亦可使用如本文所述之方式而穩定。

醯基化及烷基化

根據某些實施例，於此揭示露之胰高血糖素胜肽經修飾而包含醯基或烷基，例如，該醯基或烷基，對如本文所述自然發生之胺基酸來說是非自然的。醯基化或烷基化係可增加胰高

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1857

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1858
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=Ttds

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>

<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1858

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1859
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=Ttds

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1859

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1860
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}

醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1860

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1861
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1861

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1862
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa= 半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1862

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1863
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)

<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1863

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa Xaa
35

<210> 1864
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1864

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Xaa
20 25 30

<210> 1865
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1865

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1866
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> C 端醯胺化

<400> 1866

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1867
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<400> 1867

血糖素胜肽於循環時之半生期。醯基化或烷基化係有利於延遲起效作用，及/或延展胰高血糖素及/或胰高血糖素樣肽-1 受體之作用期間，及/或增進對蛋白酶如：第四型雙胜肽蛋白水解酶之抗性，及/或改進溶解度。醯基化後，於胰高血糖素及/或胰高血糖素樣肽-1 及/或胃抑胜肽受體之胰高血糖素胜肽活性仍將得以保留。於某些實施例中，醯基化胰高血糖素胜肽之效能得以媲美未醯基化胰高血糖素胜肽之效能。第二類胰高血糖素相關胜肽係可於有親水性基團連結之相同胺基酸位置醯基化或烷基化，或如本文所述之不同胺基酸位置。

於某些實施例中，本發明提供一種胰高血糖素胜肽，其係經修飾而包含醯基或烷基，該醯基或烷基係共價性鍵結於胰高血糖素胜肽第 10 號位置。該胰高血糖素胜肽係進一步於其第 10 號位置胺基酸與醯基或烷基間包含有間隔物。於某些實施例中，該醯基係可為脂肪酸或膽汁酸(bile acid)，或其鹽類，例如：C4 至C30 脂肪酸、C8 至C24 脂肪酸、膽酸(cholic acid)、C4 至C30 烷基、C8 至C24 烷基，或包含有膽汁酸(bile acid)中類固醇基團之烷基。 該間隔物係為任何基團，具有適合連接至醯基或烷基之反應基團。於例示實施例中，該間隔物包含單一胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、疏水性雙功能間隔物。於某些實施例中， 該間隔物係選自包含：色胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸及一間隔物包含 $NH_2(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mCOOH$，其中m係為在 1 至 6 之間任意

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1868
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> C 端醯胺化

<400> 1868

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa Xaa
35

<210> 1869
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<400> 1869

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1870
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}

醋酸酯)

<400> 1870

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1871
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯);

<400> 1871

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1872
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1872

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1873
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1873

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1874
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基{[(2R)-3-胺基-2-(胺基) -3-丙酮基]硫醇}醋酸酯)

<400> 1874

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1875
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1875

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1876
<211> 33
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1876

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1877
<211> 33

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[46-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-3,43,46-三酮
-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-十二氧雜-4,44 -diazahexatetracont-1-基]-2,5-二酮吡咯啶-3-基 }-L-半胱胺酸或半胱胺酸 (mal-氧雜 12-膽固醇)

<400> 1877

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

整數，且n係為在 2 至 12 之間任意整數所組成之群。此等醯基化或烷基化之胰高血糖素胜肽亦進一步包括一親水性基團，視情況為聚乙二醇。任何前述胰高血糖素胜肽係可包括兩個醯基或兩個烷基，或其組合。

結合物及融合

該胃抑胜肽促效劑視情況透過共價性鍵結，並視情況透過連接物鍵結至如本文所述之結合物基團。

於其他實施例中，第二胜肽係為 XGPSSGAPPPS(序列編號:第 1096 號），其中 X 係選自於由由 20 種常見胺基酸組成之群組，例如：麩胺酸、天冬胺酸或甘胺酸。於某些實施例中，X 代表一胺基酸，例如：半胱胺酸，其係進一步包括共價連接至該胺基酸側鏈之親水性基團。諸如此種之 C 端延伸係可改善其溶解度，亦改善胃抑胜肽或胰高血糖素樣肽-1 活性。於某些實施例中，其中該胰高血糖素胜肽進一步包含：羧基端延伸、該延伸之羧基端，其終端係為醯胺基或酯基，而非羧酸。

於某些實施例中，例如：於胰高血糖素胜肽係包含 C 端延伸，其中天然胰高血糖素胜肽第 29 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸。舉例來說，一種胰高血糖素相關胜肽，其第 29 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸，且包含 GPSSGAPPPS 之 C 端延伸（序列編號第 1095 號），其於胰高血糖素樣肽-1 之效能係為經修飾而包含相同羧基端延伸之天然胰高血糖素之四倍。此蘇胺酸 29 甘胺酸（T29G）胺基酸取代係可與其他如本文所

<210> 1878
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1878

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1879
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環丁烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=半胱胺酸(膽固醇-5-烯-3-基 1-{[(2R)-3-胺基-2-(胺基)-3-丙酮基]硫醇}-2-酮 -6,9,12,15-四氧雜-3-氮十八烷-18-酯])或半胱胺酸(氧雜 4-膽固醇))

<400> 1879

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1880
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸

<400> 1880

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1881
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸 (氧雜 12-膽固醇）

<400> 1881

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1882
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=1-胺基-1-環丁烷羧酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺架橋於側鏈間

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸 (氧雜 12-膽固醇)

<400> 1882

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1883
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸 (氧雜 12-膽固醇)

<400> 1883

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1884
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸 (氧雜 12-膽固醇)

<400> 1884

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1885
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-胺基-1-環丁烷羧酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸（氧雜 12-膽固醇）

<400> 1885

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1886
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> C 端醯胺化

<400> 1886

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1887
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

述其他之修飾一起使用，以增進胰高血糖素於胰高血糖素樣肽-1 受體之親和力。舉例來說，此蘇胺酸 29 甘胺酸（T29G）取代可結合絲胺酸 16 麩胺酸（S16E）及天冬醯胺酸 20 離胺酸（N20K）胺基酸取代，視情況於第 16 及 20 號位置之胺基酸間具有內醯胺架橋，以及視情況添加如本文所述之聚乙二醇鏈。

於某些實施例中，一胺基酸添加至該 C 端，該添加胺基酸係選自包含麩胺酸、天冬胺酸及甘胺酸所組成之群。

增加溶解度之修飾

於另一某些實施例中，任何胰高血糖素胜肽之溶進度，係藉由胺基酸取代及/或將帶電胺基酸引入至胜肽之 C 端部分添加而改善，較佳於序列編號第 1001 號之位置 C 端至第 27 號位置。視情況可將一、二或三個帶電胺基酸引入 C 端部分內，較佳地，係 C 端至第 27 號位置。於某些實施例中，位於第 28 號位置及/或第 29 號處之天然胺基酸取代為一或二個帶電胺基酸，及/或於進一步實施例中，將一至三個帶電胺基酸亦添加至胜肽之 C 端。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。於某些實施例中，該帶負電（酸性）胺基酸係天冬胺酸或麩胺酸。

添加之修飾，如：保留性取代，可產生仍保留其胃抑胜肽（且視情況胰高血糖素樣肽-1 及/或胰高血糖素活性）活性之胰高血糖素胜肽。

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸（氧雜 12-膽固醇）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> C 端醯胺化

<400> 1887

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1888
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1888

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1889
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1889

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1890
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1890

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1891
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1891

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1892
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1892

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1893
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-[78-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,78-二酮-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,6
3,66,69,72,75-二十四氧雜-3-azaoctaheptacont-1-基]-L-半胱胺酸
或半胱胺酸(氧雜 24-膽固醇)

<400> 1893

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1894
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Xaa=離胺酸(DOTA)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸-亞碸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-{1-[42-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2,42-二酮
-6,9,12 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-十二氧雜-3-azadotetracont-1-基]-L-半胱胺酸或
半胱胺酸 (氧雜 12-膽固醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> C 端醯胺化

<400> 1894

His Xaa Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1895
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1895

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1896
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸（軟脂醯基）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>

其他修飾

任何關於第二類胰高血糖素相關胜肽之上述修飾，該修飾係增加或降低胃抑胜肽活性、胰高血糖素受體活性以及增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性，可獨自使用或以組合方式使用。任何上述修飾係可結合如本文所述關於第二類胰高血糖素相關胜肽之其他修飾，其係可賦予其他所需特性，例如：增加本文所述關於第二類胰高血糖素相關胜肽之溶解度及/或穩定度及/或作用期間。或者，任何上述修飾係可結合如本文所述關於第二類胰高血糖素相關胜肽之其他修飾，其係不會大幅影響溶解度或穩定度或活性。例示修飾包含但不限於：

(A)改善溶解度，舉例來說，藉由將一、二、三或多個帶電胺基酸引入天然胰高血糖素之 C 端部分內而達成，較佳地，係 C 端至第 27 號位置。此胺基酸係可藉由將天然胺基酸取代為帶電胺基酸，例如位於第 28 或第 29 號位置處，或者添加一個帶電胺基酸，例如第 27、28 或 29 號位置後。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。於其他實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶正電。此等修飾係可增加溶解度，例如於 pH 值 5.5 到 8 之間，如於 pH 值 7，超過 24 小時，25°C 條件下，提供相較天然胰高血糖素至少 2 倍、5 倍、10 倍、15 倍、25 倍、30 倍或更高之溶解度。

(B)增加溶解度及作用期間或於循環時半生期係藉由添加親水性基團，例如：聚乙二醇鏈而達成，如本文所述，係添加

<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> C 端醯胺化

<400> 1896

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1897
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1897

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1898
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=acb

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> C 端醯胺化

<400> 1898

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1899
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

<223> C 端醯胺化

<400> 1899

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1900
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)
<223> C 端醯胺化

<400> 1900

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1901
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=acb

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES

S

<222> (33)..(33)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> C 端醯胺化

<400> 1901

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1902
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(32)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)..(33)
<223> Xaa=S-[38-(膽固醇-5-烯-3-基氧)-2-酮-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-十一氧雜-3-azaoctatriacont-1-基]-L-半胱胺酸或半胱胺酸(氧雜 12-O-膽固醇)

<400> 1902

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

Xaa

<210> 1903
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸或胺基異丁酸；

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸、正白胺酸或 O-甲基-L-同絲胺酸

<400> 1903

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1904
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素胜肽

<400> 1904

Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 1905
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸；胺基異丁酸；Acb；1-胺基-1-環己烷羧酸(Acx)；α-丁胺酸(Abu)；D-α-丁胺酸；胺基纈胺酸(Nva)；β-環丙基丙胺酸 (Cpa)；丙炔基甘胺酸(Prg)；丙烯基甘胺酸(Alg)

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸(M)、正白胺酸(Nle), 甲硫胺酸-亞碸 (m) 或 O-甲基-L-同絲胺酸 (o)

<400> 1905

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1906
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-絲胺酸、胺基異丁酸、Acb、1-胺基-1-環己烷羧酸(Acx)、α-丁胺酸(Abu)、D-α-丁胺酸、胺基纈胺酸(Nva)、β-環丙基丙胺酸 (Cpa)、丙炔基甘胺酸(Prg)、丙烯基甘胺酸(Alg)、2-環己基丙胺酸(2-Cha)、第三丁基甘胺酸(Tbg)、乙烯基甘胺酸(Vg)、1-胺基-1-環丙烷羧酸(Acp)或 1-胺基-1-環戊烷羧酸(Acpe)

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=絲胺酸或離胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=絲胺酸或麩胺酸

<220>

於胜肽之第 16、17、20、21、24、29 號位置，C 端延伸內或於胜肽之 C 端胺基酸。

(C)增加溶解度及/或作用期間或於循環時半生期及/或延遲起效作用，係可透過如本文所述胰高血糖素胜肽醯基化或烷基化而達成。

(D)增加作用期間或於循環時半生期，係可透過如本文所述於第 1 或 2 號位置處胺基酸修飾而導入對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性。

(E)增加穩定度係藉由第 15 號位置之天冬胺酸之修飾而達成，例如：刪除或取代為麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸（cysteic acid）或同胱胺酸。此等修飾係可減少於 pH 值 5.5 到 8 範圍間之降解或切割，例如於 24 小時後，25℃ 條件下，保留至少原胜肽之 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%。此等修飾係可減少天冬胺酸 15-絲胺酸 16（Asp15-Ser16）間胜肽鍵之切割。

(F)增加穩定度係藉由第 16 號位置之甲硫胺酸之修飾而達成，例如：取代為蘇胺酸或胺基異丁酸 (AIB)。此等修飾減少天冬胺酸 15-絲胺酸 16 胜肽鍵（Asp15-Ser16）之切割。

(G)增加穩定度係藉由第 27 號位置之甲硫胺酸之修飾而達成，例如：取代為白胺酸或正白胺酸。此等修飾係可減少氧化性降解。穩定度係可藉由修飾第 20 或 24 號位置之麩醯胺酸而增加，例如，取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸

<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸-亞碸、或 O-甲基-L-同絲胺酸

<400> 1906

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1907
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-絲胺酸、胺基異丁酸、Acb、1-胺基-1-環己烷羧酸(Acx)、α-丁胺酸(Abu)、D-α-丁胺酸、胺基纈胺酸(Nva)、β-環丙基丙胺酸 (Cpa)、丙炔基甘胺酸(Prg)、丙烯基甘胺酸(Alg)、2-環己基丙胺酸（2-Cha）、D-第三丁基甘胺酸（D-Tbg）、乙烯基甘胺酸（Vg）、1-胺基-1-環丙烷羧酸（Acp）或 1-胺基-1-環戊烷羧酸（Acpe）

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=酪胺酸或離胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=絲胺酸或離胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=絲胺酸或麩胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸、正白胺酸甲硫胺酸-亞碸或 O-甲基-L-同絲胺酸

<220>
<221> VARIANT
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=但當存在一或多個γ-麩胺酸殘基，則視情況
<400> 1907

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1908
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-絲胺酸、胺基異丁酸、Acb、1-胺基-1-環己烷羧酸(Acx)、α-丁

胺酸(Abu)、D-α-丁胺酸、胺基纈胺酸(Nva)、β-環丙基丙胺酸 (Cpa)、丙炔基甘胺酸(Prg)、丙烯基甘胺酸(Alg)、2-環己基丙胺酸（2-Cha）、D-第三丁基甘胺酸（D-Tbg）、乙烯基甘胺酸（Vg）、1-胺基-1-環丙烷羧酸（Acp）或 1-胺基-1-環戊烷羧酸（Acpe）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=酪胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=絲胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=絲胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

<223> Xaa=甲硫胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸-亞碸、或 O-甲基-L-同絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> 但當存在一或多個γ-麩胺酸殘基，則視情況

<400> 1908

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1909
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<400> 1909

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ser Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys
20 25 30

<210> 1910
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸、胺基異丁酸、Acb、1-胺基-1-環己烷羧酸(Acx)、α-丁胺酸(Abu)、D-α-丁胺酸、胺基纈胺酸(Nva)、β-環丙基丙胺酸 (Cpa)、丙炔基甘胺酸(Prg)、丙烯基甘胺酸(Alg)、2-環己基丙胺酸（2-Cha）、D-第三丁基甘胺酸（D-Tbg）、乙烯基甘胺酸（Vg）、1-胺基-1-環丙烷羧酸（Acp）或 1-胺基-1-環戊烷羧酸（Acpe）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=酪胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=絲胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=絲胺酸、胺基異丁酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=精胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)

<223> Xaa=精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=甲硫胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸-亞碸或 O-甲基-L-同絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Xaa=但當存在γ-麩胺酸，則視情況

<400> 1910

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1911
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1911

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu Xaa
20 25 30

<210> 1912
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Xaa=D-離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1912

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1913
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>

（AIB）。此等修飾係可減少透過麩醯胺酸之脫醯胺作用而發生之降解。穩定度係可藉由修飾第 21 號位置之天冬胺酸而增加，例如取代為麩胺酸。此等修飾係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）。

(H)非保留性或保留性取代、添加或刪除係不會影響活性，舉例來說，於第 2、 5、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、24、27、28 或 29 號位置中一或多個保留性取代；一或多個此類位置中取代為丙胺酸；第 27、28 或 29 號位置之一或多個胺基酸刪除；或第 29 號位置之胺基酸刪除並視情況結合將 C 端醯胺或酯取代為 C 端羧酸基；第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸；第 10 號位置之酪胺酸取代為苯丙胺酸或纈胺酸；

聚乙二醇化後活性保存係藉由增加 GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 至 C 端而提供。

當保留至少原胜肽某些活性時，天然胰高血糖素胜肽之某些部分係可被修飾。因此，申請人預期一或多個位於第 2、5、10、11、12、13、14、17、18、19、20、21、24、27、28、或 29 號位置之胺基酸取代為不同於天然胰高血糖素胜肽之胺基酸，且仍保留於胰高血糖素受體之活性。

於某些實施例中，於第 18 號位置之胺基酸取代為選自包含丙胺酸、絲胺酸及蘇胺酸所組成之群。於某些實施例中，於

<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1913

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1914
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-D-麩胺酸

<400> 1914

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu Xaa
20 25 30

<210> 1915
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1915

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1916
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(精胺酸-精胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)

S

<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1916

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1917
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(同胱胺酸-同胱胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1917

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1918
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(D-麩胺酸-D-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>

<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1918

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1919
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-十四醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1919

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1920
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-軟脂醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1920

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Xaa
20 25 30

<210> 1921
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 調酸素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa=D-絲胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Xaa=離胺酸(γ-麩胺酸-γ-麩胺酸-十八醯基)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Xaa=γ-麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> C 端醯胺化

<400> 1921

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30

第 20 號位置之胺基酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、精胺酸、瓜胺酸或胺基異丁酸（AIB）。於某些實施例中，於第 21 號位置之胺基酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）。於某些實施例中，胰高血糖素胜肽包含 1 至 10 個胺基酸修飾，其係選自於由第 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28 及 29 號位置所組成之群。於例示實施例中，該修飾係一或多個胺基酸取代，其係選自於由麩醯胺酸 17, 丙胺酸 18, 麩胺酸 21,異白胺酸 23, 丙胺酸 24, 纈胺酸 27 及甘胺酸 29 所組成之群。於某些實施例中，1 至 2 個胺基酸係選自於不同於原胜肽之第 17 至 26 號位置。於其他實施例中，1 至 2 個胺基酸係選自於不同於原胜肽之第 17 至 22 號位置。於又一實施例中，該修飾係麩醯胺酸 17, 丙胺酸 18, 麩胺酸 21,異白胺酸 23, 丙胺酸 24。

於某些實施例中，一或多個胺基酸添加至胰高血糖素胜肽之羧基端。該胺基酸通常係選自 20 種一般胺基酸之一，並且於某些實施例中，該胺基酸具有醯胺基替代天然胺基酸之羧酸。 於例示實施例中，添加之胺基酸係選自包含麩胺酸、天冬胺酸及甘胺酸所組成之群。

其他不會破壞活性之修飾包含色胺酸 10 或精胺酸 20（W10 或 R20）。

於某些實施例中，如本文所述之第二類胰高血糖素相關胜肽係藉由 C 端截斷一或二個胺基酸殘基仍於胰高血糖素、

胰高血糖素樣肽-1 及/或胃抑胜肽受體保留相似活性及效能。就此點而言，位於第 29 及/或 28 號位置之胺基酸係可刪除。

例示實施例

依據本發明某些實施例，胰高血糖素類似物（序列編號第 1001 號）具有胃抑胜肽促效劑活性包含序列編號第 1001 號其具有(a)於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性；(b)穩定類似物羧基端部分 (胺基酸 12 至 29)中 α 螺旋之修飾，以及(c)視情況 1 至 10 個（例如：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10）進一步胺基酸修飾。於某些實施例中，該類似物於胃抑胜肽受體呈現至少約 1%之天然胃抑胜肽活性或如本文所述任何其他於胃抑胜肽受體之活性程度。

於特定實施例中，穩定 α 螺旋結構修飾之一係提供或導入分子內架橋包含，例如任一前述此類共價性分子內架橋。於某些實施例中,共價性分子內架橋係內醯胺橋。此類實施例類似物之內醯胺橋係可為如本文所述之內醯胺橋。請參見，例如於「α 螺旋之穩定章節」中內醯胺架橋之教學。舉例來說，內醯胺架橋係可為介於第 i 及 i+4 號位置之胺基酸側鏈或第 j 及 j+3 號位置之胺基酸側鏈中任一種，其中 i 為 12, 13, 16, 17, 20 或 24，以及其中 j 為 17。於特定實施例中，內醯胺架橋係可為介於第 16 及 20 號位置，其中第 16 及 20 號位置胺基酸之一取代為麩胺酸，另一則取代為離胺酸。

於替代實施例中，該包含穩定 α 螺旋結構修飾係於類似

物之第 16、20、21、及 24 號位置導入一、二、三或四個 α,α-雙取代胺基酸。於某些實施例中，該 α,α-雙取代胺基酸為胺基酸為胺基異丁酸（AIB）。於特定方面，該 α,α-雙取代胺基酸(例如胺基異丁酸（AIB）) 係位於第 20 號位置以及第 16 號位置之胺基酸取代為帶正電胺基酸，例如，如本文所述之化學式 IV 之胺基酸。該化學式 IV 之胺基酸係可為同離胺酸、離胺酸、鳥胺酸或二胺基丁酸（2,4-diaminobutyric acid, Dab)。

於本發明之特定方面，於第 1 號位置之胺基酸修飾係將組胺酸取代為缺少咪唑側鏈之胺基酸，例如大的芳香族胺基酸（如：酪胺酸）。

於特定方面，該胰高血糖素類似物包含於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾。舉例來說，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為大的脂肪族胺基酸，視情況為白胺酸，第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為丙胺酸，以及第 29 號位置之蘇胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為甘胺酸或前述二至三種組合。於特定實施例中，該胰高血糖素類似物包含第 27 號位置之白胺酸、第 28 號位置之丙胺酸、以及第 29 號位置之甘胺酸或蘇胺酸。

於本發明之特定實施例，該胰高血糖素類似物包含一種延伸，係 1 至 21 個胺基酸之 C 端至第 29 號位置之胺基酸。該延伸包含如序列編號第 1095 或 1096 號之胺基酸序列。該胰高血糖素類似物係以取代或加成方式包含一種延伸，其中

該延伸之1至6個胺基酸為帶正電胺基酸。該帶正電胺基酸係可為化學式IV之胺基酸，包含但不限於:離胺酸、同離胺酸、鳥胺酸以及二胺基丁酸（Dab)。

該胰高血糖素類似物，於某些實施例中係如本文所述被醯基化或烷基化。舉例來說，該醯基或烷基係可藉由或不藉由間隔物，於第10或40號位置連接至該胰高血糖素類似物，如本文進一步所述。該類似物係以取代或加成方式被修飾而包含一親水性基團，如本文進一步所述。更甚者，於某些實施例中，該類似物包含下列修飾中任一種或其組合：

第2號位置之絲胺酸取代為D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸 (AIB)、纈胺酸或α-胺基-N-丁酸（α-amino-N-butyric acid）；

第10號位置之酪胺酸取代為色胺酸、離胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、或纈胺酸；

連接醯基至第10號位置之離胺酸；

於第12號位置之離胺酸取代為精胺酸或異白胺酸；

第16號位置之絲胺酸取代為麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）、蘇胺酸、甘胺酸或胺基異丁酸 (AIB)。

於第17號位置之精胺酸取代為麩醯胺酸；

於第18號位置之精胺酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或甘胺酸；

第 20 號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸、離胺酸、瓜胺酸、精胺酸、鳥胺酸或胺基異丁酸(AIB)；

第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）；

第 23 號位置之纈胺酸取代為異白胺酸；

於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為天冬醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）；

以及於第 2 5, 9, 10, 11, 12. 13, 14, 15, 16, 8 19 20, 21. 24, 27, 28,及 29 號位置中任一位置之保留性取代。

於例示實施例中，該胰高血糖素胜肽類似物（序列編號第 1001 號）具有胃抑胜肽促效劑活性包含下列修飾：

(a) 於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性；

(b) 一種內醯胺架橋係可為介於第 i 及 i+4 號位置之胺基酸側鏈或第 j 及 j+3 號位置之胺基酸側鏈中任一種，其中 i 為 12, 13, 16, 17, 20 或 24，以及其中 j 為 17；

(c) 於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾，例如於第 27 及/或 28 號位置之胺基酸修飾，以及；

(d) 1 至 9 或 1 至 6 個進一步胺基酸修飾，例如：1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個進一步胺基酸修飾，

且對於胃抑胜肽受體之類似物EC50約為10 nM或更少。

此類實施例類似物之內醯胺橋係可為如本文所述之內醯胺橋。請參見，例如於「α螺旋之穩定章節」中內醯胺架橋之教學。舉例來說，內醯胺架橋係可為介於第16及20號位置，其中第16及20號位置胺基酸之一取代為麩胺酸，另一則取代為離胺酸。

依據此類實施例，該類似物包含例如：序列編號第 1005至 1094 號之任一胺基酸序列。

於其他例示實施例中，該胰高血糖素類似物（序列編號第 1001 號）具有胃抑胜肽促效劑活性包含下列修飾：

(a) 於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性；

(b) 於類似物之第16、20、21、24號位置中一、二、三或多個胺基酸取代為 α,α-雙取代胺基酸；

(c) 於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾，例如於第 27 及/或 28 號位置之胺基酸修飾，以及；

(d) 1至9或1至6個進一步胺基酸修飾，例如：1、2、3、4、5、6、7、8或9個進一步胺基酸修飾，

且對於胃抑胜肽受體之類似物 EC50 約為 10 nM 或更少。

此類實施例中，類似物之 α,α-雙取代胺基酸係為 α,α-雙取代胺基酸，包括但不限於：胺基異丁酸(amino iso-butyric acid ,

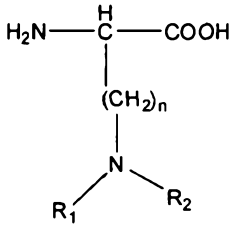
AIB)，一種胺基酸雙取代為相同或相異基團，該基團係選自於由：甲基、乙基、丙基、正丁基，及環辛烷、環庚烷(例如 1-胺基環辛烷-1-羧酸)組成之群組。於特定實施例中，該 α,α-雙取代胺基酸為胺基酸為胺基異丁酸（AIB）。於特定實施例中，於第 20 號位置之胺基酸取代為 α,α-雙取代胺基酸，例如胺基異丁酸（AIB）。

依據此類實施例，該類似物包含例如：序列編號第 1099 至 1141、1144 至 1164、1166 至 1169，以及 1173 至 1178 之任何胺基酸序列。

於又一例示實施例中，該胰高血糖素類似物（序列編號第 1001 號）具有胃抑胜肽促效劑活性包含：

(a) 於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性；

(b) 於第 16 號位置之絲胺酸取代為化學式 IV 之胺基酸；



[化學式 IV]

其中 n 為 1 至 16、1 至 10、1 至 7、1 至 6、2 至 6，每一 R_1 及 R_2 係分別選自包含氫、C_1-C_{18} 烷基、(C_1-C_{18} 烷基)OH、(C_1-C_{18} 烷基)NH_2、(C_1-C_{18} 烷基)SH、(C_0-C_4 烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4 烷

基)(C_2-C_5 雜環)、(C_0-C_4 烷基)(C_6-C_{10} 芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4 烷基)(C_3-C_9 雜環芳香基)所組成之群，其中 R_7 為 H 或 OH，以及化學式 IV 之胺基酸側鏈包含一游離胺基；

(c) 於第 20 號位置之麩醯胺酸取代為 α,α-雙取代胺基酸；

(d) 於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾，例如於第 27 及/或 28 號位置之胺基酸修飾，以及；

(e) 1 至 9 或 1 至 6 個進一步胺基酸修飾，例如：1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個進一步胺基酸修飾，

且對於胃抑胜肽受體之類似物 EC50 約為 10 nM 或更少。

此類實施例中，該類似物之化學式 IV 之胺基酸係為任何胺基酸，諸如，舉例來說，該化學式 IV 之胺基酸，其中 n 為 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,或 16。於特定實施例中，n 為 2, 3, 4, 或 5，於此等情況下，該胺基酸分別為二胺基丁酸（Dab)、鳥胺酸、離胺酸、或同離胺酸。

此類實施例中，類似物之 α,α-雙取代胺基酸係為任何 α,α-雙取代胺基酸，包括但不限於：胺基異丁酸(amino iso-butyric acid ,AIB)，一種胺基酸雙取代為相同或相異基團，該基團係選自於由：甲基、乙基、丙基、正丁基組成之群組，或環辛烷或環庚烷(例如 1-胺基環辛烷-1-羧酸)。於特定實施例中，該

α,α-雙取代胺基酸為胺基酸為胺基異丁酸（AIB）。

依據此類實施例，該類似物包含例如：序列編號第 1099 至 1165 號之任何胺基酸序列。

於又一例示實施例中，該胰高血糖素類似物（序列編號第 1001 號）具有胃抑胜肽促效劑活性包含：

(a) 於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性，以及

(b) 一種延伸，係 1 至 21 個胺基酸之 C 端至第 29 號位置之胺基酸，其中延伸之至少一個胺基酸經醯基化或烷基化，

其中對於胃抑胜肽受體之類似物 EC50 約為少於 10 nM。

於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係化學式 I、II 或 III 之胺基酸。於更具體實施例中，化學式 I 之胺基酸係為：二胺基丁酸（Dab)、鳥胺酸、離胺酸或同離胺酸。同時，於某些實施例中，該 1 至 21 個胺基酸之延伸包含胺基酸序列：GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)，其中 X 係任何胺基酸，或 GPSSGAPPPK (序列編號第 1170 號) 或 XGPSSGAPPPK (序列編號第 1171 號) 或 XGPSSGAPPPSK (序列編號第 1172 號)，其中 X 係甘胺酸或小的、脂肪族、非極性或輕度極性胺基酸。於某些實施例中，該該 1 至 21 個胺基酸係包含相對於序列編號第 1095、1096、1170、1171 或 1172 號之一或多個保留性胺基酸取代。於某些

實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 37、38、39、40、41、42 或 43 號位置。於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 40 號位置。

於某些實施例中，具有胃抑胜肽促效劑活性之類似物進一步包含於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾，例如：於第 27 及/或 28 號位置之胺基酸修飾。

於任一上述例示實施例中，於第 1 號位置之胺基酸修飾其係賦予胃抑胜肽促效劑活性，係將組胺酸取代為缺少咪唑側鏈之胺基酸。該第 1 號位置之胺基酸修飾，舉例來說，係將組胺酸取代為大的芳香族胺基酸。於某些實施例中，如本文所述之任一大的、芳香族胺基酸，包含，例如：酪胺酸。

同樣地，關於上述例示實施例，於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾係可為如本文所述關於此類位置之任一修飾。舉例來說，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為大的脂肪族胺基酸，視情況為白胺酸，第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為丙胺酸，及/或第 29 號位置之蘇胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為甘胺酸。或者，該類似物於第 27 及/或 28 號位置包含此等胺基酸修飾。

上述例示實施例之類似物係可進一步包含 1 至 9，或 1 至 6 個進一步添加性胺基酸修飾，例如，1、2、3、4、5、6、7、

8或9個進一步胺基酸修飾，如本文所述之任一修飾，其係指增加或降低於胃抑胜肽、胰高血糖素樣肽-1，以及胰高血糖素受體之活性、改進溶解度、改善作用期間或於循環時半生期、延遲起效、或增加穩定度。 該類似物係可進一步包含，例如，第12號位置之胺基酸修飾，視情況取代為異白胺酸，及/或第17或18號位置之胺基酸修飾，視情況於第17號位置取代為Q及於第18號位置取代為A，及/或添加：GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)，或包含相對於序列編號第 1095 或 1096 具一或多個保留性胺基酸取代之序列，或添加至 C 端。該類似物係可包含一或多個下列修飾：

(i) 第 2 號位置之絲胺酸取代為 D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸 (AIB)、纈胺酸或 α-胺基-N-丁酸（α-amino-N-butyric acid）；

(ii) 第 10 號位置之酪胺酸取代為色胺酸、離胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、或纈胺酸；

(iii) 連接醯基至第 10 號位置之離胺酸；

(iv) 第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸；

(v) 第 16 號位置之絲胺酸取代為麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱

胺酸（homocysteic acid）、蘇胺酸、甘胺酸或胺基異丁酸 (AIB)。

(vi) 於第 17 號位置之精胺酸取代為麩醯胺酸；

(vii) 於第 18 號位置之精胺酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或甘胺酸；

(viii) 第 20 號位置之麩醯胺酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、瓜胺酸、精胺酸、鳥胺酸或胺基異丁酸 (AIB)；

(ix) 第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）；

(x) 第 23 號位置之纈胺酸取代為異白胺酸；

(xi) 於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為天冬醯胺酸、丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）；以及

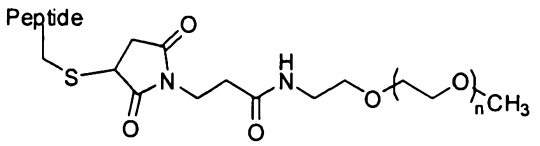
(xii) 第 2、5、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 、20、21、 24、27、28 及 29 號位置中任何位置之保留性取代。

於某些實施例中，該類似物包含(i)至(xii)修飾之組合。該類似物係以取代或加成方式包含一種於第 3 號位置之胺基酸修飾（例如第 3 號位置之麩醯胺酸取代為麩胺酸），其中該類似物於胰高血糖素受體呈現小於 1%之胰高血糖活性。該類似

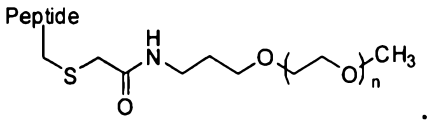
物係以取代或加成方式包含一種於第 7 號位置之胺基酸修飾(例如蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，如：丁胺酸(Abu)或異白胺酸），其中該類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體呈現小於 10%之胰高血糖素樣肽-1 活性。

關於該例示實施例，該類似物係共價性鍵結至一親水性基團。於某些實施例中，該類似物係與親水性基團共價性鍵結於第 16、17、20、21、24、29、40 或 C 端中任一胺基酸。於特定實施例中，該類似物包含 C 端延伸 (例如：序列編號第 1095 號之胺基酸序列)，並添加包含有親水性基團之胺基酸，以使親水性基團係共價連接至類似物之第 40 號位置。

於某些實施例中，此親水性基團係共價性鍵結至該類似物之離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸。該離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸係為原本胺基酸（序列編號第 1001 號），或取代序列編號第 1001 號原本胺基酸之胺基酸。於某些實施例中，其中該親水性基團係共價性連接至半胱胺酸，該連接至親水性基團之鍵結包含結構：



或



.

關於該類似物係包含一親水性基團，該親水性基團係為如本文所述中任一種。請參見，例如於「親水性基團之鍵結」章節中之教學。於某些特定實施例中，該親水性基團係為聚乙二醇(PEG)。於特定實施例中，該聚乙二醇具有約1,000 道耳吞至 40,000 道耳吞之分子量，例如：約 20,000 道耳吞至 40,000 道耳吞。

關於例示實施例，該類似物包含經修飾之胺基酸，其中側鏈係共價性鍵結至醯基或烷基，例如，該醯基或烷基，對自然發生之胺基酸來說是非自然的。該醯基化或烷基化類似物係與如「醯基化與烷基化」章節中描述之醯基化或烷基化胜肽有關。於某些實施例中，該醯基係為 C4 至 C30 脂肪醯基，諸如，舉例來說：C10 脂肪醯基或烷基、C12 脂肪醯基或烷基、C14 脂肪醯基或烷基、C16 脂肪醯基或烷基、C18 脂肪醯基或烷基、C20 脂肪醯基或烷基、或 C22 脂肪醯基或烷基。該醯基或烷基係可共價性鍵結至該類似物之任一胺基酸，包括但不限於第 10 或 40 號位置之胺基酸或 C 端胺基酸。於某些實施例中，該類似物包含羧基端延伸 (例如：序列編號第 1095 號之胺基酸序列)，並添加包含有醯基或烷基之胺基酸，以使醯基或烷基係共價連接至類似物之第 40 號位置。於某些實施例中，該醯基或烷基係共鍵性鍵結至化學式 I、II 或 III 之胺基酸側鏈，例如：離胺酸殘基。該醯基或烷基係共價性鍵結至胰高血糖素序列（序列編號第 1001 號）之原本胺基酸或其係為取代胺基酸，或鍵結於胺基酸，該胺基酸係添加至序列編號第 1001 號，或添加至序

列編號第 1001 號其後接序列編號第 1095 號(於胺基端或羧基端），或鍵結於胺基酸，該胺基酸係取代天然胺基酸，例如：序列編號第 1001 號中第 10 號位置之酪胺酸。

於上述例示實施例，該類似物係包含醯基或烷基，該類似物係可藉由如本文所述之間隔物連接至醯基或烷基。該間隔物，舉例來說，係為 3 至 10 個原子長度且例如單一胺基酸（例如：六－胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、任一如本文所述之胺基酸）、雙肽 (例如：丙胺酸-丙胺酸、β 丙胺酸-β 丙胺酸、白胺酸-白胺酸、脯胺酸-脯胺酸、γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸)、三肽、或親水性或疏水性雙功能間隔物。於特定方面，該間隔物及該醯基或烷基之總長度為約 14 至 28 個原子。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非 γ 麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非 γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸 。

於又一進一步例示實施例，該胰高血糖素類似物具有胃抑胜肽促效劑活性，其包含對應序列編號第 1227、1228、1229 或 1230 號之任一胺基酸序列，其係更進一步包含下列修飾：

(a) 視情況於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性，

(b) 一種延伸，係 1 至 21 個胺基酸之 C 端至第 29 號位置之胺基酸，其中延伸之至少一個胺基酸經醯基化或烷基化，以及

(d) 高達六個之進一步胺基酸修飾，

其中對於胃抑胜肽受體之類似物 EC50 約為少於 10

nM。

於某些方面，該醯基化或烷基化胺基酸係化學式 I、II 或 III 之胺基酸。於更具體實施例中，化學式 I 之胺基酸係為：二胺基丁酸（Dab)、鳥胺酸、離胺酸或同離胺酸。同時，於某些實施例中，該 1 至 21 個胺基酸之延伸包含胺基酸序列：GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)，其中 X 係任何胺基酸，或 GPSSGAPPPK (序列編號第 1170 號) 或 XGPSSGAPPPK (序列編號第 1171 號) 或 XGPSSGAPPPSK (序列編號第 1172 號)，其中 X 係甘胺酸或小的、脂肪族、非極性或輕度極性胺基酸。於某些實施例中，該該 1 至 21 個胺基酸係包含相對於序列編號第 1095、1096、1170、1171 或 1172 號之一或多個保留性胺基酸取代。於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 37、38、39、40、41、42 或 43 號位置。於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 40 號位置。

於任一上述例示實施例中，於第 1 號位置之胺基酸其係賦予胃抑胜肽促效劑活性，係可為缺少咪唑側鏈之胺基酸。該第 1 號位置之胺基酸，舉例來說，為大的芳香族胺基酸。於某些實施例中，如本文所述之任一大的、芳香族胺基酸，包含，例如：酪胺酸。

上述例示實施例之類似物係可進一步包含 1 至 6 個進一步胺基酸修飾，諸如，舉例來說，如本文所述之任一修飾，其

係指增加或降低於胃抑胜肽、胰高血糖素樣肽-1，以及胰高血糖素受體之活性、改進溶解度、改善作用期間或於循環時半生期、延遲起效、或增加穩定度。

於特定方面，上述例示實施例之胰高血糖素類似物包含於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之進一步胺基酸修飾。於此類位置之修飾係可為如本文所述關於此類位置之任一修飾。舉例來說，關於序列編號:第 1227, 1228, 1229 或 1230, 第 27 號位置取代為大的脂肪族胺基酸，（例如：白胺酸、異白胺酸或正白胺酸）或甲硫胺酸，第 28 號位置取代為其他小的脂肪族胺基酸，（例如：甘胺酸或丙胺酸）或天冬醯胺酸，及/或第 29 號位置取代為其他小的脂肪族胺基酸，（例如：丙胺酸或甘胺酸）或蘇胺酸。或者，該類似物於第 27 及/或 28 號位置包含此等胺基酸修飾。

該類似物係可進一步包含一或多個下列額外修飾：

(i) 第 2 號位置之胺基酸取代為 D-絲胺酸,丙胺酸、D-丙胺酸,甘胺酸, N-甲基絲胺酸,胺基異丁酸 (AIB)、纈胺酸及 α-胺基-N-丁酸（α-amino-N-butyric acid）中任一種；

(ii) 第 10 號位置之胺基酸取代為酪胺酸、色胺酸、離胺酸、鳥胺酸、苯丙胺酸、或纈胺酸；

(iii) 連接醯基至第 10 號位置之離胺酸；

(iv) 第 12 號位置之胺基酸取代為異白胺酸、離胺酸或精胺酸；

(v) 第 16 號位置之胺基酸取代為絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、同胱胺酸（homocysteic acid）、蘇胺酸、甘胺酸或胺基異丁酸 (AIB)中任一種；

(vi) 第 17 號位置之胺基酸取代為麩醯胺酸或精胺酸；

(vii) 第 18 號位置之胺基酸取代為丙胺酸、精胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、或甘胺酸中任一種；

(viii) 第 20 號位置之胺基酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、瓜胺酸、精胺酸、鳥胺酸或胺基異丁酸 (AIB)或其他 α,α-雙取代胺基酸中任一種；

(ix) 第 21 號位置之胺基酸取代為麩胺酸、天冬胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、同胱胺酸（homocysteic acid）中任一種；

(x) 第 23 號位置之胺基酸取代為纈胺酸或異白胺酸；

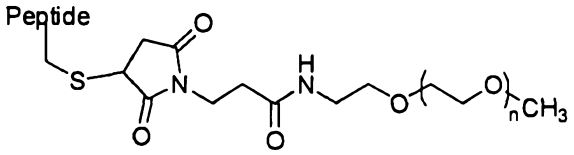
(xi) 第 24 號位置之胺基酸取代為麩醯胺酸、天冬醯胺酸、丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸,或胺基異丁酸（AIB）中任一種；以及於第 2, 5, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 及 29 號位置中任一位置之一或多個保留性取代。

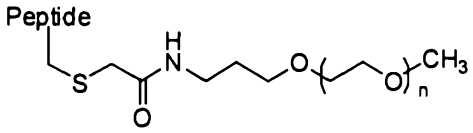
於某些實施例中，該類似物包含(i)至(xii)修飾之組合。該類似物係以取代或加成方式包含一種於第 3 號位置之胺基酸修飾（例如第 3 號位置之麩醯胺酸取代為麩胺酸），其中該類似物於胰高血糖素受體呈現小於 1%之胰高血糖活性。該類似物係以取代或加成方式包含一種於第 7 號位置之胺基酸修飾（例如蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，如：丁胺酸（Abu）或異白胺酸），其中該類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體呈現小於 10%之胰高血糖素樣肽-1 活性。

關於該例示實施例，該類似物係共價性鍵結至一親水性基團。於某些實施例中，該類似物係與親水性基團共價性鍵結於第 16、17、20、21、24、29、40 或 C 端中任一胺基酸。於特定實施例中，該類似物係於第 24 號位置共價性鍵結一親水性基團。

於某些實施例中，此親水性基團係共價性鍵結至該類似物之離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸。該離胺酸,半胱胺酸，鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸係序列編號第 1001, 1227, 1228, 1229 或 1230 號之原本胺基酸或其係為取代胺基酸。於某些實施例中，其中該親水性基團係共價性鍵結至半胱胺酸，該鍵結包含如下列結構：



或



關於該類似物係包含一親水性基團，該親水性基團係為如本文所述中任一種。請參見，例如於「親水性基團之鍵結」章節中之教學。於某些特定實施例中，該親水性基團係為聚乙二醇(PEG)。於特定實施例中，該聚乙二醇具有約 1,000 道耳吞至 40,000 道耳吞之分子量，例如：約 20,000 道耳吞至 40,000 道耳吞。

關於該例示實施例，該類似物包含位於 C 端延伸內之修飾胺基酸，其中側鏈係共價性鍵結至醯基或烷基。該醯基化或烷基化類似物係與如「醯基化與烷基化」章節中描述之醯基化或烷基化胜肽有關。於某些實施例中，該醯基係為 C4 至 C30 脂肪醯基，諸如，舉例來說：C10 脂肪醯基或烷基、C12 脂肪醯基或烷基、C14 脂肪醯基或烷基、C16 脂肪醯基或烷基、C18 脂肪醯基或烷基、C20 脂肪醯基或烷基、或 C22 脂肪醯基或烷基。該醯基或烷基係可共價性鍵結至該類似物之任一胺基酸，包括但不限於第 10 或 40 號位置之胺基酸或 C 端胺基酸。於某些實施例中，該醯基或烷基係共鍵性鍵結至化學式 I、II 或 III 之胺基酸側鏈，例如：離胺酸殘基。該醯基或烷基係共價性鍵結至序列編號第 1001、1227、1228、1229

或 1230 號之原本胺基酸或其係為取代胺基酸。該醯基或烷基係共價性鍵結至序列編號第 1095、1096、1171 或 1172 號之原本胺基酸或其係為取代胺基酸。

於上述例示實施例，該類似物係包含醯基或烷基，該類似物係可藉由如本文所述之間隔物連接至醯基或烷基。該間隔物，舉例來說，係為 3 至 10 個原子長度且例如單一胺基酸（例如：六一胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、任一如本文所述之胺基酸）、雙肽 (例如：丙胺酸-丙胺酸、β 丙胺酸-β 丙胺酸、白胺酸-白胺酸、脯胺酸-脯胺酸、γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸)、三肽、或親水性或疏水性雙功能間隔物。於特定方面，該間隔物及該醯基或烷基之總長度為約 14 至 28 個原子。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非 γ 麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非 γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸 。

於某些非常特別實施例中，本發明之類似物包含選自於由：序列編號第 1099 至 1141、1144 至 1164、1166、1192 至 1207、 1209 至 1221 以及 1223 號之胺基酸序列所組成之群或選自於由：序列編號第 1167 至 1169、1173 至 1178 以及 1225 號之胺基酸序列所組成之群。

進一步，本發明類似物之特定例子包含但不限於參照表 1-3 中任一種。

於又一例示實施例中，該胰高血糖素類似物具有胃抑胜肽促效劑活性，包含醯基或烷基(例如：該醯基或烷基對自然

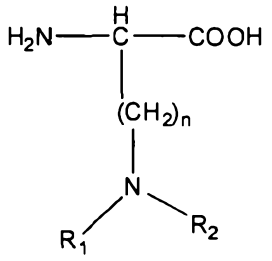
發生之胺基酸來說是非自然的），其中該醯基或烷基連接至間隔物，其中(i)該間隔物連接於該類似物第 10 號位置之胺基酸側鏈；或(ii)該類似物包含一種延伸，係 1 至 21 個胺基酸之 C 端至第 29 號位置之胺基酸，且該間隔物連接至胺基酸側鏈，該胺基酸側鏈係對應序列編號第 1001 號中第 37 至 43 號位置中任一位置，其中對於胃抑胜肽受體之類似物 EC50 約為 10 nM 或更少。

於此等實施例中，該類似物包含序列編號第 1001 號之胺基酸序列，該胺基酸序列具有(i)於第 1 號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性、(ii)於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾、(iii)下列至少一種：

(A)該類似物包含一種內醯胺架橋，係可為介於第 i 及 i+4 號位置之胺基酸側鏈或第 j 及 j+3 號位置之胺基酸側鏈，其中 i 為 12, 13, 16, 17, 20 或 24，以及其中 j 為 17；

(B)於類似物之第 16、20、21、24 號位置中一、二、三或多個胺基酸取代為 α,α-雙取代胺基酸；或

(C)該類似物包含(i)第 16 號位置之絲胺酸取代為化學式 IV 之胺基酸；



[化學式 IV]

其中n為 1 至 7，每一R_1及R_2係分別選自包含氫、C_1-C_{18}烷基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)NH_2、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6)環烷基、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、及(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)所組成之群，其中R_7為H或OH，以及化學式IV之胺基酸側鏈包含一游離胺基；以及於第 20 號位置之麩醯胺酸取代為α,α-雙取代胺基酸。

以及(iv)高達六個之進一步胺基酸修飾。

此類實施例中，類似物之 α,α-雙取代胺基酸係為任何 α,α-雙取代胺基酸，包括但不限於：胺基異丁酸(amino iso-butyric acid ,AIB)，一種胺基酸雙取代為相同或相異基團，該基團係選自於由：甲基、乙基、丙基、正丁基組成之群組，或環辛烷或環庚烷(例如 1-胺基環辛烷-1-羧酸)。於特定實施例中，該α,α-雙取代胺基酸為胺基酸為胺基異丁酸（AIB）。

此類實施例中，該類似物之化學式 IV 之胺基酸係為任何胺基酸，諸如，舉例來說，該化學式 IV 之胺基酸，其中 n 為 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15,或 16。於特定實施

例中，n為2, 3, 4, 或5，於此等情況下，該胺基酸分別為二胺基丁酸（Dab)、鳥胺酸、離胺酸、或同離胺酸。

於任一上述例示實施例中，於第 1 號位置之胺基酸修飾其係賦予胃抑胜肽促效劑活性，係將組胺酸取代為缺少咪唑側鏈之胺基酸。該第 1 號位置之胺基酸修飾，舉例來說，係將組胺酸取代為大的芳香族胺基酸。於某些實施例中，如本文所述之任一大的、芳香族胺基酸，包含，例如：酪胺酸。

同樣地，關於上述例示實施例，於第 27、28 及 29 號位置中一、二或所有位置之胺基酸修飾係可為如本文所述關於此類位置之任一修飾。舉例來說，第 27 號位置之甲硫胺酸取代為大的脂肪族胺基酸，視情況為白胺酸，第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為丙胺酸，及/或第 29 號位置之蘇胺酸取代為小的脂肪族胺基酸，視情況為甘胺酸。或者，該類似物於第 27 及/或 28 號位置包含此等胺基酸修飾。

上述例示實施例之類似物係可進一步包含 1 至 9，或 1 至 6 個進一步添加性胺基酸修飾，例如，1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個進一步胺基酸修飾，如本文所述之任一修飾，其係指增加或降低於胃抑胜肽、胰高血糖素樣肽-1，以及胰高血糖素受體之活性、改進溶解度、改善作用期間或於循環時半生期、延遲起效、或增加穩定度。 該類似物係可進一步包含，例如，第 12 號位置之胺基酸修飾，視情況取代為異白胺酸，及/

或第 17 或 18 號位置之胺基酸修飾，視情況於第 17 號位置取代為 Q 及於第 18 號位置取代為 A，及/或添加：GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)，或包含相對於序列編號第 1095 或 1096 具一或多個保留性胺基酸取代之序列，或添加至 C 端。該類似物係可包含一或多個下列修飾：

(i) 第 2 號位置之絲胺酸取代為 D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸 (AIB)、纈胺酸或 α-胺基-N-丁酸（α-amino-N-butyric acid）；

(ii) 第 10 號位置之酪胺酸取代為色胺酸、離胺酸、鳥胺酸、麩胺酸、苯丙胺酸、或纈胺酸；

(iii) 連接醯基至第 10 號位置之離胺酸；

(iv) 第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸；

(v) 第 16 號位置之絲胺酸取代為麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）、蘇胺酸、甘胺酸或胺基異丁酸 (AIB)。

(vi) 於第 17 號位置之精胺酸取代為麩醯胺酸；

(vii) 於第 18 號位置之精胺酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或甘胺酸；

(viii)第 20 號位置之麩醯胺酸取代為丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、瓜胺酸、精胺酸、鳥胺酸或胺基異丁酸 (AIB)；

(ix) 第 21 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）；

(x) 第 23 號位置之纈胺酸取代為異白胺酸；

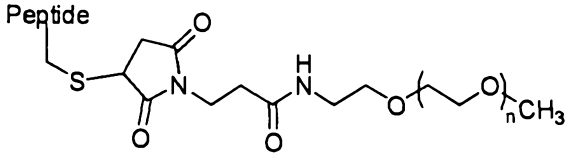
(xi) 於第 24 號位置之麩醯胺酸取代為天冬醯胺酸、丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸或胺基異丁酸（AIB）；以及

(xii) 第 2、5、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 、20、21、 24、27、28 及 29 號位置中任何位置之保留性取代。

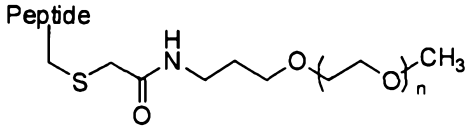
於某些實施例中，該類似物包含(i)至(xii)修飾之組合。該類似物係以取代或加成方式包含一種於第 3 號位置之胺基酸修飾（例如第 3 號位置之麩醯胺酸取代為麩胺酸），其中該類似物於胰高血糖素受體呈現小於 1%之胰高血糖活性。該類似物係以取代或加成方式包含一種於第 7 號位置之胺基酸修飾（例如蘇胺酸取代為缺少羥基之胺基酸，如：丁胺酸（Abu）或異白胺酸），刪除 C 端至第 27 號或第 28 號位置之胺基酸，產生 27-或 28-胺基酸胜肽，或其組合，其中該類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體呈現小於 10%之胰高血糖素樣肽-1 活性。

關於該例示實施例，該類似物係共價性鍵結至一親水性基團。於某些實施例中，該類似物係與親水性基團共價性鍵結於第 16、17、20、21、24、29、40 或 C 端中任一胺基酸。於特定實施例中，該類似物包含羧基端延伸 (例如：序列編號第 1095 號之胺基酸序列)，並添加包含有親水性基團之胺基酸，以使親水性基團係共價連接至類似物之第 40 號位置。

於某些實施例中，此親水性基團係共價性鍵結至該類似物之離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸。該離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸係為原本胺基酸（序列編號第 1001 號），或取代序列編號第 1001 號原本胺基酸之胺基酸。於某些實施例中，其中該親水性基團係共價性連接至半胱胺酸，該連接至親水性基團之鍵結包含結構：



或



.

關於該類似物係包含一親水性基團，該親水性基團係為如本文所述中任一種。請參見，例如於「親水性基團之鍵結」章節中之教學。於某些特定實施例中，該親水性基團係為聚乙二醇(PEG)。於特定實施例中，該聚乙二醇具有約 1,000 道耳吞至 40,000 道耳吞之分子量，例如：約 20,000 道耳吞至 40,000

道耳吞。

於上述例示實施例，該類似物係包含醯基或烷基，該類似物係可藉由如本文所述之間隔物連接至醯基或烷基。該間隔物，舉例來說，係為 3 至 10 個原子長度且例如單一胺基酸（例如：六－胺基己酸（6-amino hexanoic acid）、任一如本文所述之胺基酸）、雙肽（例如：丙胺酸-丙胺酸、β 丙胺酸-β 丙胺酸、白胺酸-白胺酸、脯胺酸-脯胺酸、γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸)、三肽、或親水性或疏水性雙功能間隔物。於特定方面，該間隔物及該醯基或烷基之總長度為約 14 至 28 個原子。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非 γ 麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非 γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸 。

該醯基或烷基係為任何如本文所述之醯基或烷基，例如：對自然發生之胺基酸來說是非自然之胺基酸之醯基或烷基。於某些實施例中，該醯基或烷基係為 C4 至 C30 脂肪醯基，諸如，舉例來說：C10、C12、C14、C16、C18、C20、或 C22 脂肪醯基或烷基，或 C4 至 C30 烷基。於某些實施例中，該醯基係為 C12 至 C18 脂肪醯基，（例如：C14 或 C16 脂肪醯基。）

於某些實施例中，該 1 至 21 個胺基酸之延伸包含胺基酸序列：GPSSGAPPPS (序列編號第 1095 號) 或 XGPSSGAPPPS (序列編號第 1096 號)，其中 X 係任何胺基酸，或 GPSSGAPPPK (序列編號第 1170 號) 或 XGPSSGAPPPK (序列編號第 1171 號) 或 XGPSSGAPPPSK (序列編號第 1172 號)，其中 X 係甘

胺酸或小的、脂肪族、非極性或輕度極性胺基酸。於某些實施例中，該該 1 至 21 個胺基酸係包含相對於序列編號第 1095、1096、1170、1171 或 1172 號之一或多個保留性胺基酸取代。於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 37、38、39、40、41、42 或 43 號位置。於某些實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於 C 端延伸類似物之第 40 號位置。

胃抑胜肽促效劑係為一種胜肽，其係包含序列編號為第 1005 至 1094 號之任一胺基酸序列，視情況具有多達 1、2、3、4、或 5 個進一步修飾，其係可保留胃抑胜肽促效劑活性。於特定實施例中，該胃抑胜肽促效劑包含序列編號為第 1099 至 1292 號之任一胺基酸。

第三類胰高血糖素相關胜肽

於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係為第三類胰高血糖素相關胜肽，其係如本文所述以及國際專利申請案第 PCT/US2009/47438 號 (申請於 2009 年 6 月 16 日)，國際專利申請案第 WO 2008/101017（公開於 2008 年 8 月 21 日），以及美國臨時申請案第 61/090,412 號以及第 61/177,476,號，其內容均全體皆引用作為本發明之參考資料。

關於第三類胰高血糖素相關胜肽之生物序列（序列編號第 1 至 656 號)請參考下列章節其係對應於國際專利申請案第 PCT/US2009/47438 號之序列編號第 1 至 656 號。

活性

該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為於胰高血糖素受體顯現增加活性之胜肽，且於進一步實施例中，顯現增加之生物物理穩定度及/或水溶液溶解度。該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為於胰高血糖素受體顯現增加活性之胜肽，且於進一步實施例中，顯現增加之生物物理穩定度及/或水溶液溶解度。該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為於胰高血糖素受體顯現增加活性之胜肽，且於進一步實施例中，顯現增加之生物物理穩定度及/或水溶液溶解度。因此，該該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，其係於胰高血糖素受體對胰高血糖素樣肽-1 受體具較高活性，一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，其係於此兩受體均約有相等活性，或一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，其係於胰高血糖素樣肽-1 受體對胰高血糖素受體具較高活性。共同促效劑之後續分類係可設計於胰高血糖素受體顯現少量或無活性，而仍保留其活化胰高血糖素樣肽-1 受體之能力，其係與天然胰高血糖素樣肽-1 有相同或更強之效能。任何使類共同促效劑亦包含有修飾，該修飾賦予增加之生物物理穩定度及/或水溶液溶解度。

第三類胰高血糖素相關胜肽之修飾可被製造而產生胰高血糖素胜肽，具有對胰高血糖素樣肽-1 受體相對於天然胰高

血糖素樣肽-1 為至少約 1%(包括至少約 1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%)至約 200%間之任何值或更高活性，以及對胰高血糖素受體相對於天然胰高血糖素為至少約 1%(包括至少約 1.5%、2%、5%、7%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、75%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、350%、400%、450%)至約 500%間之任何值或更高活性。該天然胰高血糖素之胺基酸序列為序列編號第 1 號，該胰高血糖素樣肽-1（7-36）醯胺之胺基酸序列為序列編號第 52 號，該胰高血糖素樣肽-1（7-37）之胺基酸序列為序列編號第 50 號。於例示實施例中，第三類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體顯現至少 10%之天然胰高血糖素活性以及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 50%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，或於胰高血糖素受體顯現至少 40%之天然胰高血糖素活性以及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 40%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，或於胰高血糖素受體顯現至少 60%之天然胰高血糖素活性以及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 60%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。

第三類胰高血糖素相關胜肽之選擇性（其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）係以胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 活性之相對比率描述（其係於胰高血糖素受體對於天然胰高血糖素之胜肽活性除以於胰高血糖素樣

肽-1 受體對於天然胰高血糖素樣肽-1 之胜肽活性）。舉例來說，第三類胰高血糖素相關胜肽有 1：1 之胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 活性比率，其係於胰高血糖素受體顯現 60%之天然胰高血糖素活性，且於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現 60%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 活性之例示比率包含約 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 或 10:1, 或約 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 或 1:1.5。如一例子，10:1 之胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 活性比率係指 10 倍之選擇性（其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。同樣地，10:1 之胰高血糖素樣肽-1/胰高血糖素活性比率係指 10 倍之選擇性（其係胰高血糖素樣肽-1 受體相對於胰高血糖素受體之選擇性）。

於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體具有約 10%或更少之天然胰高血糖素活性，例如：約 1 至 10%，或約 0.1 至 10%，或大於約 0.1%但小於約 10%，而於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約至少 20%之胰高血糖素樣肽-1 活性。舉例來說，如本文所述之例示第三類胰高血糖素相關胜肽具有約 0.5%、1%或約 7%之天然胰高血糖素活性，而於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約至少 20%之胰高血糖素樣肽-1 活性。

該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為於胰高血糖素受體、或胰高血糖素樣肽-1 受體、或前述兩者能增加或降低活

性之胰高血糖素胜肽。該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為能改變選擇性之胰高血糖素胜肽(其係胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。

因此，如本文所揭示提供之高效能第三類胰高血糖素相關胜肽亦顯現改進溶解度及/或穩定度。例示之高效能第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體顯現至少 200%之天然胰高血糖素活性，並且視情況於 pH 值 6 到 8 之間溶於至少 1 mg/mL 濃度，或介於 6 到 9 之間，或介於 7 到 9 之間(例如：pH 值 7)，並且視情況於超過 24 小時，25°C 條件下保留至少 95%原始胜肽(例如：5%或更少之原始胜肽降解或切割)。如另一例子，例示之第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體均顯現大於 40%或 60%之活性（其比例約介於 1:3 及 3:1，或 1:2 及 2:1），並且視情況於 pH 值 6 到 8 之間溶於至少 1 mg/mL 濃度，或介於 6 到 9 之間，或介於 7 到 9 之間(例如：pH 值 7)，並且視情況於超過 24 小時，25°C 條件下保留至少 95%原始胜肽。另一例示之第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體顯現約 175%以上之天然胰高血糖素活性及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約 20%或更少之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，視情況於 pH 值 6 到 8 之間溶於至少 1 mg/mL 濃度，或介於 6 到 9 之間，或介於 7 到 9 之間(例如：pH 值 7)，並且視情況於超過 24 小時，25°C 條件下保留至少 95%原始胜肽。又一例示之第三類胰高血糖

素相關胜肽於胰高血糖素受體顯現約 10%或更少之天然胰高血糖素活性及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約 20%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，視情況於 pH 值 6 到 8 之間溶於至少 1 mg/mL 濃度，或介於 6 到 9 之間，或介於 7 到 9 之間(例如：pH 值 7)，並且視情況於超過 24 小時，25°C 條件下保留至少 95%原始胜肽。又一例示之第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體顯現約 10%或少於 10%但大於 0.1%、0.5% 或 1% 之天然胰高血糖素活性及於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少約 50%、60%、70%、80%、90% 或 100%以上之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，視情況於 pH 值 6 到 8 之間溶於至少 1 mg/mL 濃度，或介於 6 到 9 之間，或介於 7 到 9 之間(例如：pH 值 7)，並且視情況於超過 24 小時，25°C 條件下保留至少 95%原始胜肽。於某些實施例中，此等第三類胰高血糖素相關胜肽保留天然胰高血糖素中對應位於自然生成胺基酸(例如：具有對應位於自然生成胺基酸的 1-7、1-5 或 1-3 個修飾)之第 22、23、24、25、26、27 或 28 號位置。

影響胰高血糖素活性之修飾

於胰高血糖素受體增加活性係藉由位於天然胰高血糖素(序列編號第 1 號）第 16 號位置之胺基酸修飾而提供。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽係為胰高血糖素促效劑，其對應：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(序列編號第 1 號)之野生型胜肽而被修飾以於胰高血糖素受體增加胜肽效能。該天然胰高血糖素(序列編號第 1 號）第 16 號位置中自然生成之絲胺酸取代為選擇之酸性胺基酸以增加胰高血糖素效能，依據其能力於有效體外模式分析(請參見例子五）刺激 cAMP 合成。更具體地說，該取代增加類似物於胰高血糖素受體之效能至少大於 2 倍、4 倍、5 倍，以及高達 10 倍。該取代增加類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體之活性至少為相對於天然胰高血糖素之 5 倍、10 倍或 15 倍，但選擇性仍維持胰高血糖素受體超過胰高血糖素樣肽-1 受體。

經由非限定例子，此等增加效能係藉由第 16 號位置之自然發生之絲胺酸取代為麩胺酸，或另一具有 4 個原子長度側鏈之帶負電胺基酸，或替代為麩醯胺酸、同麩胺酸(homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）、或帶電荷胺基酸，其係具有包含至少一異質原子(例如：N, O, S, P)之側鏈以及 4 個 (或 3 至 5)原子長度側鏈。依據某些實施例，於天然胰高血糖素第 16 號位置之絲胺酸殘基取代為一胺基酸，其係選自包含麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、同胱胺酸（homocysteic acid）、蘇胺酸及甘胺酸所組成之群。依據某些實施例，於天然胰高血糖素第 16 號位置之絲胺酸殘基取代為一胺基酸，其係選自包含麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、同胱胺酸（homocysteic acid）所組

成之群，以及於某些實施例中絲胺酸殘基取代為麩胺酸。

於某些實施例中，該增加效能之第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 2、3、4、5、6、7 號之胜肽，或序列編號第 5 號之胰高血糖素促效劑類似物。 依據某些實施例，係提供一種第三類胰高血糖素相關胜肽，其係於對應野生型胰高血糖素之胰高血糖素受體能增加效能，其中該胜肽包含序列編號第 7、8、9 或 10 號之序列，其中，該胰高血糖素胜肽保留其選擇性（其係指胰高血糖素受體相對於胰高血糖素樣肽-1 受體之選擇性）。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體增加選擇性，其係包含序列編號第 8、9、10 號之胜肽，或其胰高血糖素促效劑類似物，其中該羧基端胺基酸保留其原本羧酸基。 依據某些實施例中，第三類胰高血糖素相關胜肽包含：NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH (序列編號第 10 號)之序列，其中該胜肽於胰高血糖素受體相對於胰高血糖素顯現約五倍之增加效加，如體外cAMP分析而測定。

胰高血糖素受體活性係可藉由於第 3 號位置之胺基酸修飾而減少、維持或增加，例如取代第 3 號位置自然發生之麩醯胺酸。於某些實施例中，第 3 號位置之胺基酸取代為酸性、鹼性、或疏水性胺基酸 (麩胺酸、鳥胺酸、正白胺酸）係顯示可大量地降低或破壞胰高血糖素受體活性。該取代為例如：麩胺

酸、鳥胺酸或正白胺酸之類似物於胰高血糖素受體具有約 10%或更少之天然胰高血糖素活性，例如：約 1-10%，或約 0.1-10%，或大於約 0.1%但小於約 10%，而於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約至少 20%之胰高血糖素樣肽-1 活性。舉例來說，如本文所述之例示類似物具有約 0.5%、1%或約 7%之天然胰高血糖素活性，而於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現約至少 20%之胰高血糖素樣肽-1 活性。特別是，任何第三類胰高血糖素相關胜肽包含：胰高血糖素類似物、胰高血糖素促效劑類似物、胰高血糖共同促效劑，以及胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑分子，如本文所述被修飾而包含於第 3 號位置之修飾，例如：麩醯胺酸取代為麩胺酸，以產生具高選擇性之胜肽，例如 10 倍選擇性，（其係對胰高血糖素樣肽-1 受體，相較於胰高血糖素受體之選擇性）。

於另一實施例中，第三類胰高血糖素相關胜肽第 3 號位置自然發生之麩醯胺酸係可取代為麩醯胺酸類似物而不會於胰高血糖素受體大量降低活性，以及於某些情況下，具有如本文所述之胰高血糖素受體活性增加。於某些實施例中，於第 3 號位置之胺基酸取代為乙醯二胺基丁酸（Dab(Ac)）。舉例來說，胰高血糖素促效劑係可包含序列編號第 595、601、603、604、605 以及 606 號之胺基酸序列。

經觀察於第 2 號位置處之修飾(例如，第 2 號位置之胺基異丁酸（AIB）)及於一些情況中於第 1 號位置處之修飾係降

低胰高血糖素活性。該胰高血糖素活性之降低係可藉由穩定胰高血糖素 C 端部分中 α 螺旋結構而恢復。例如，透過如本文所述之方法，舉例來說，透過一種共價鍵，其係介於第 i 及 i+4 之胺基酸間。例如：介於第 12 及 16,16 及 20,20 及 24 號位置之間。於某些實施例中：該共價鍵係內醯胺架橋，其係介於在第 16 號位置之麩胺酸及第 20 號位置之離胺酸。於某些實施例中，該共價鍵係分子內架橋而非內醯胺架橋。 舉例來說，適於共價鍵結之方法包括：任一或多種烯烴複分解反應、羊毛硫胺酸為主之環化反應、雙硫架橋或經修飾含硫架橋之形成、α,ω-二胺烷類繫鏈之使用、金屬架橋之形成，以及其他胜肽環化作用之方法。*影響胰高血糖素樣肽-1 活性之修飾*

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係藉由 C 端胺基酸之羧酸替代為電中性基團，諸如醯胺或酯。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 20 號之序列，其中該羧基端胺基酸具有醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。此類第三類胰高血糖素相關胜肽係可於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體均具有很強活性，因此能於前述兩受體作為共同促效劑。依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽係為胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之共同促效劑，其中該胜肽包含序列編號第 20 號之序列，其中第 28 號位置之胺基酸取代為天冬醯胺酸或離胺酸且第 29 號位置胺基酸為蘇胺酸-醯胺。。

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係藉由穩定胰高血糖素 C 端部分（例如約殘基 12-29）中 α 螺旋結構而提供。

於某些實施例中，此等修飾允許分子內架橋形成於間隔 3 個胺基酸之兩胺基酸間，（即：一胺基酸位於第 i 號位置，且一胺基酸位於第 i+4 號位置，其中 i 為任何介於 12 及 25 間之整數），或間隔 2 個胺基酸，即：一胺基酸位於第 j 號位置，且一胺基酸位於第 j+3 號位置，其中 j 為任何介於 12 及 27 間之整數，或間隔 6 個胺基酸，即：一胺基酸位於第 k 號位置，且一胺基酸位於第 k+7 號位置，其中 k 為任何介於 12 及 22 間之整數。

依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽係為胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之共同促效劑，其中該胜肽選自於由序列編號第 11、47、48 及 49 號之胺基酸序列。於某些實施例中，該側鏈係共價性互相鍵結，且於某些實施例中，兩胺基酸係互相鍵結以形成內醯胺環。

依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 45 號， 其中至少一內醯胺環形成於胺基酸對之間側鏈，該胺基酸對係選自包含：第 12 及 16，第 16 及 20,第 20 及 24，第 24 及 28 號位置組成之群組。 於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 20 號，其中該胜肽包含一分子內內醯胺架橋，其係形成於第 12 及 16 號或第 16 及 20 號胺基酸位置間。於某些實施例中，該第三類胰高血

糖素相關胜肽包含序列編號第 20 號，其中分子內內醯胺架橋，其係形成於第 12 及 16 號、或第 16 及 20 號、或第 20 及 24 號胺基酸位置間，且第 29 號位置為甘胺酸，其中序列編號第 29 號係連接至序列編號第 20 號之羧基端胺基酸。於進一步實施例中，第 28 號位置為天冬胺酸。

於某些特定實施例中，第三類胰高血糖素相關胜肽 C 端部分中 α 螺旋之穩定係藉由分子內架橋形成而達成，而非內醯胺架橋。舉例來說，適於共價鍵方法包括任一或多種烯烴複分解反應、羊毛硫胺酸為主之環化反應、雙硫架橋或經修飾含硫架橋之形成、α,ω-二胺烷類繫鏈之使用、金屬架橋之形成，以及其他用於穩定 α 螺旋之胜肽環化作用方法。

更甚者，於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係可藉由穩定胰高血糖素胜肽 C 端部分 (約胺基酸 12 至 29)中 α 螺旋而達成，係透過於該位置目的性導入一或多個 α,α-雙取代胺基酸以保留所需活性。此處列入考慮之胜肽係缺少分子內架橋之胜肽。於一特定方面，α 螺旋之穩定，其以此方法達成而不需導入分子內架橋，例如：鹽橋或共價鍵。 於某些實施例中，胰高血糖素相關胜肽之第 16、17、18、19、20、21、24 或 29 號位置中一、二、三、四或多個位置取代為 α,α-雙取代胺基酸。舉例來說，該第三類胰高血糖素相關胜肽之第 16 號位置取代為胺基異丁酸(AIB)，係可於沒有鹽橋或內醯胺存在時，增加胰高血糖素樣肽-1 之活性。於某些實施例中，第 16、20、21

及 24 號位置之 一、二、三或更多位置取代為胺基異丁酸（AIB）。

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性係可藉由於第 20 號位置之胺基酸修飾而達成。

於胰高血糖素樣肽-1 受體增加活性已於第三類胰高血糖素相關胜肽證實，該第三類胰高血糖素相關胜肽係包括編號第 26 號序列之 C 端延伸。 26. 胰高血糖素樣肽-1 之活性於此等包含序列編號第 26 號之第三類胰高血糖素相關胜肽係可進一步增加，其係藉由如本文所述之修飾第 18、28 或 29 號位置胺基酸，或 18 及 29 號位置胺基酸而達成。

胰高血糖素樣肽-1 效能進一步適度增加，係藉由修飾位於第 10 號位置之胺基酸為色胺酸而達成。

增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性之修飾以組合方式使用，相較於任一修飾單獨使用，提供更高之胰高血糖素樣肽-1 受體活性。舉例來說，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含於第 16 號位置、第 20 號位置以及於 C 端羧酸基之修飾，視情況於第 16 及 20 號位置間具共價鍵；係可包含於第 16 號位置以及於 C 端羧酸基之修飾；係可包含於第 16 及 20 號位置之修飾，視情況於第 16 及 20 號位置間具共價鍵；或係可包含胰高血糖素胜肽包含於第 20 號位置以及於 C 端羧酸基之修飾，視情況附加條件為第 12 號位置之胺基酸非精胺酸，或視情況附加條件為第 9 號位置之胺基酸非麩胺酸。

影響溶解度之修飾

添加親水性基團

該第三類胜肽係可進一步修飾以增加於生理 pH 值水溶液中溶解度及穩定度，而可保留對天然胰高血糖素之高生物活性。 於此所述之親水性基團係可連接至第三類胰高血糖素相關胜肽上，將於此進一步討論。

依據某些實施例，於序列編號第 9 或 10 號之第三類胰高血糖素相關胜肽中，導入親水性基團於第 17、21 及 24 號位置，預期可改善高效能胰高血糖素類似物於生理 pH 溶液之溶解度及穩定度。 導入此類基團亦可增加作用期間，例如測量於循環時半生期。

於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列，係選自於由序列編號第 11、12、13、14、15、16、17、18 及 19 號所組成之群，其中該第三類胰高血糖素相關胜肽之第 16、17、21 及 24 號位置進一步包含一聚乙二醇鏈，具有一分子量係選自約 500 至 40,000 道耳吞（Daltons）。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之分子量係選自約 500 至 5,000 道耳吞之範圍。於另一實施例中，聚乙二醇鏈之分子量係為選自約 10,000 至 20,000 道耳吞之範圍。於又一實施例中，聚乙二醇鏈之分子量係為選自約 20,000 至 40,000 道耳吞之範圍。

合適親水性基團親水性基團之親水性基團包含任何已為人所熟知之可溶性聚合物，包含如本文所述之親水性基團，聚

乙二醇同元聚合物或共聚物，及聚乙二醇之單甲基取代聚合物（monomethyl-substituted polymer of PEG ，mPEG）。依據於某些特定實施例，該親水性基團可包含聚乙二醇(PEG)鏈。更具體地說，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 6 或 7 號之序列　其中聚乙二醇鏈共價性鍵結第三類胰高血糖素相關胜肽之第 21 及 24 號位置或其羧基端胺基酸，該羧基端胺基酸係具有羧酸基。　依據某些實施例，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 500 至 10,000 道耳吞之範圍。

依據某些實施例，聚乙二醇化之第三類胰高血糖素相關胜肽包括二或多個聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至該第三類胰高血糖素相關胜肽，其中胰高血糖素鏈之整體分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該聚乙二醇化之胰高血糖素促效劑包含序列編號第 5 號之胜肽，或其類似物，其中聚乙二醇鏈係共價性鍵結至於第 21 及 24 號位置之胺基酸殘基，且其中該二條聚乙二醇鏈之結合分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。

帶電荷之 C 端

該包含序列編號第 20 號之第三類胰高血糖素相關胜肽之溶解度係可進一步修飾，　舉例來說，將一、二或三個帶電胺基酸導入序列編號第 20 號之胜肽羧基端部分，較佳為該羧基端位置至第 27 號位置。　此等帶電胺基酸係可導入，藉由將天然胺基酸取代為帶電胺基酸而達成，例如位於第 28 或第

29 號位置處，或者添加一個帶電胺基酸，例如第 27、28 或 29 號位置後。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。添加之修飾，如：保留性取代，其中修飾係如本文所述，可產生仍保留胰高血糖素活性之第三類胰高血糖素相關胜肽。於某些實施例中，提供一種序列編號第 20 號之第三類胰高血糖素相關胜肽之類似物，其中該類似物與序列編號第 20 號藉由於第 17 至 26 號位置之胺基酸取代而有差異，且於某些實施例中，該類似物與序列編號第 20 號胜肽藉由於第 20 號位置之胺基酸取代而有差異。

醯基化/烷基化

根據某些實施例，該胰高血糖素胜肽經修飾而包含醯基或烷基，例如，C4 至 C30 之、醯基或烷基。於某些方面，該醯基或烷基非自然發生於胺基酸上。於特定方面，該醯基或烷基對任何自然發生之胺基酸來說是非自然的。醯基化或烷基化係可於循環時半生期及/或延遲起效作用及/或延長作用期間及/或改善對蛋白酶如：第四型雙胜肽蛋白水解酶之抗性。第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之活性係維持，則醯基化後未大幅增加。 進一步來說，醯基化類似物之效能相較於未醯基化之第三類胰高血糖素相關胜肽，該效能未大幅增加。

於某些實施例中，本發明提供一種第三類胰高血糖素相關胜肽，其係經修飾而包含醯基或烷基，該醯基或烷基係共價

性鍵結於胰高血糖素胜肽第 10 號位置。該胰高血糖素胜肽係進一步於第三類胰高血糖素相關胜肽之第 10 號位置胺基酸與醯基或烷基間包含有間隔物。任何前述之第三類胰高血糖素相關胜肽係可包括兩個醯基或兩個烷基，或其組合。

於本發明特定實施例中，該醯激化之第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號為第 534 至 544 號及第 546 至 549 號之任何胺基酸序列。

C 端截斷

於某些實施例中，如本文所述之第三類胰高血糖素相關胜肽係可以進一步地以截斷、刪除一或二個 C 端之胺基酸而修飾(例如，第 28 及 29 號位置之胺基酸)，且不影響對於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之活性及/或效能。就此點而言，第三類胰高血糖素相關胜肽係可包含：天然胰高血糖素（序列編號第 1 號）胜肽之 1 至 27 或 1 至 28 胺基酸，視情況具有如本文所述之一或多個修飾。

於某些實施例中，該截斷之第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 550 或 551 號。　於另一實施例中，該截斷之胰高血糖素促效劑胜肽包含序列編號第 552 或 553 號。

C 端延伸

依據某些實施例，如本文所述之該第三類胰高血糖素相關胜肽係藉由添加第二條胜肽至胰高血糖素胜肽之羧基端，例如：序列編號第 26、27 或 28 號。於某些實施例中，該第三類

胰高血糖素相關胜肽包含序列係選自於由序列編號第 11、12、13、14、15、16、17、18、19、66、67、68 及 69 號所組成之群，該序列係透過胜肽鍵共價鍵結至該第二條胜肽， 其中，該第二條胜肽係選自包含：序列編號第 26、27 及 28 號所組成之群。於進一步實施例中，第三類胰高血糖素相關胜肽係包含 C 端延伸，其中第 29 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸。一種第三類胰高血糖素相關胜肽其第 29 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸，且包含序列編號第 26 號之 C 端延伸，該第三類胰高血糖素相關胜肽於胰高血糖素樣肽-1 之效能係為經修飾而包含序列編號第 26 號羧基端延伸之天然胰高血糖素的四倍。胰高血糖素樣肽-1 效能係藉由取代原位於第 18 號位置之精胺酸為丙胺酸而進一步增加。

因此，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 27 號 (KRNRNNIA)或第 28 號之 C 端延伸。 依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 33 或 20 號，進一步包含序列編號第 27 號 (KRNRNNIA)或第 28 號之胺基酸序列，其係連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。更具體地說，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列，係選自於由序列編號第 10、12、13、14 及 15 號所組成之群，進一步包含序列編號第 27 號(KRNRNNIA)或第 28 號之胺基酸序列，其係連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。更具體地說，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列，係選自於由序列

編號第 10、12、13、14、15、16、17、18、66、67、68、69、55 及 56 號所組成之群，進一步包含序列編號第 26 號(GPSSGAPPPS)或第 29 號之胺基酸序列，其係連接至第三類胰高血糖素相關胜肽中第 29 號位置胺基酸。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 64 號。

其他修飾

任何關於第三類胰高血糖素相關胜肽之上述修飾，該修飾係增加或降低胰高血糖素受體活性以及增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性，可被獨自使用或以組合方式使用。增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性之修飾以組合方式使用，相較於任一修飾單獨使用，提供更高之胰高血糖素樣肽-1 受體活性。任何上述修飾係可結合如本文所述關於第三類胰高血糖素相關胜肽之其他修飾，其係可賦予其他所需特性，例如增加溶解度及/或穩定度及/或作用期間。或者，任何上述修飾係可結合如本文所述關於第三類胰高血糖素相關胜肽之其他修飾，其係不會大幅影響溶解度或穩定度或活性。例示修飾包含但不限於：

(A)改善溶解度，舉例來說，藉由將一、二、三或多個帶電胺基酸引入天然胰高血糖素之 C 端部分內而達成，較佳地，係 C 端至第 27 號位置。此胺基酸係可藉由將天然胺基酸取代為帶電胺基酸，例如位於第 28 或第 29 號位置處，或者添加一個帶電胺基酸，例如第 27、28 或 29 號位置後。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。於其他實施例

中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶正電。此等修飾係可增加溶解度，例如於 pH 值 5.5 到 8 之間，如於 pH 值 7，超過 24 小時，25◦C 條件下，提供相較天然胰高血糖素至少 2 倍、5 倍、10 倍、15 倍、25 倍、30 倍或更高之溶解度。

(B)增加溶解度及作用期間或於循環時半生期係藉由添加親水性基團例如聚乙二醇鏈而達成，如本文所述，係添加於胜肽之第 16、17、20、21、24 或 29 號位置，或 C 端胺基酸。

(C)增加溶解度係藉由第 15 號位置之天冬胺酸之修飾而達成，例如：刪除或取代為麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸（cysteic acid）或同胱胺酸。此等修飾係可減少於 pH 值 5.5 到 8 範圍間之降解或切割，特別是於酸性或鹼性緩衝液中，例如於 24 小時後，25℃ 條件下，保留至少原胜肽之 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%或 99%。

(D)增加溶解度係藉由第 27 號位置之甲硫胺酸之修飾而達成，例如：取代為白胺酸或正白胺酸。此等修飾係可減少氧化性降解。穩定度係可藉由修飾第 20 或 24 號位置之麩醯胺酸而增加，例如，取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）。此等修飾係可減少透過麩醯胺酸之脫醯胺作用而發生之降解。穩定度係可藉由修飾第 21 號位置之天冬胺酸而增加，例如取代為麩胺酸。此等修飾係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）。

(E)提高對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性係藉由修飾於第1或2號位置之胺基酸為如本文所述之第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性胺基酸以及包含修飾第2號位置之胺基酸為N-甲基丙胺酸（N-methyl-alanine）而達成。

(F)保留性或非保留性取代、添加或刪除係不會影響活性，舉例來說，於第 2 5, 9, 10, 11, 12、13, 14, 15, 16, 17、18、19 、20, 21、 24, 27, 28,或 29 號位置中一或多個保留性取代；第 27、28 或 29 號位置之一或多個胺基酸刪除；或第 29 號位置之胺基酸刪除並視情況結合將 C 端醯胺或酯取代為 C 端羧酸基；

(G)添加如本文所述之 C 端延伸；

(H)增加於循環時半生期及/或改長作用期間及/或延遲起效作用　舉例來說，透過如本文所述胰高血糖素胜肽醯基化或烷基化而達成。

(I)如本文所述之同二聚體化或異二聚體化。

其他修飾包含：第 1 號位置之組胺酸取代為大的芳香族胺基酸 (例如：酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸或胺基-苯丙胺酸)；第 2 號位置之絲胺酸取代為丙胺酸；第 10 號位置之酪胺酸取代為纈胺酸或苯丙胺酸；第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸；第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；第 16 號位置之絲胺酸取代為蘇胺酸或胺基異丁酸 (AIB)。

具有胰高血糖素樣肽-1 活性之第三類胰高血糖素相關胜肽，其係包含有第 1 號位置之組胺酸非保留性取代為大的芳香族胺基酸（例如：酪胺酸）者，若透過如本文所述任一種分子內架橋穩定 α 螺旋時，則可保留胰高血糖素樣肽-1 活性。

結合物及融合

該第三類胰高血糖素相關胜肽視情況透過共價性鍵結並視情況透過連接物鍵結至結合物基團。

第三類胰高血糖素相關胜肽亦為融合胜肽或蛋白質之一部分，其中一第二 胜肽或多胜肽融合在其末端，例如：於第三類胰高血糖素相關胜肽之羧基端。

更具體地說，該融合第三類胰高血糖素相關胜肽係可包含序列編號第 55、9 或 10 號之胰高血糖素促效劑，進一步包含序列編號第 26 號 (GPSSGAPPPS)、第 27 號(KRNRNNIA) 或第 28 號 (KRNR) 之胺基酸序列，其係連接至胰高血糖素胜肽中第 29 號位置胺基酸。於某些實施例中，序列編號第 26 號 (GPSSGAPPPS)、第 27 號(KRNRNNIA)或第 28 號 (KRNR) 之胺基酸序列，係透過胜肽鍵連接至第三類胰高血糖素相關胜肽中第 29 號位置胺基酸。申請人發現，該第三類胰高血糖素相關胜肽之融合胜肽包含促胰島素分泌素-4（例如：序列編號第 26 或 29 號）之羧基端延伸，第 29 號位置之天然蘇胺酸殘基取代為甘胺酸將大幅增加胰高血糖素樣肽-1 受體活性。前述此胺基酸取代係可與其他如本文所述關於第三類胰高血糖

素相關胜肽之修飾一起使用，以增進胰高血糖素類似物於胰高血糖素樣肽-1 受體之親和力。舉例來說，此蘇胺酸 29 甘胺酸（T29G）取代可結合絲胺酸 16 麩胺酸（S16E）及天冬醯胺酸 20 離胺酸（N20K）胺基酸取代，視情況於第 16 及 20 號位置之胺基酸間具有內醯胺架橋，以及視情況添加如本文所述之聚乙二醇鏈。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號第 64 號。　於某些實施例中，該胰高血糖素融合胜肽之第三類胰高血糖素相關胜肽部分係選自於由序列編號第 55、2、3、4、5 號所組成之群，其中具有一聚乙二醇鏈，該聚乙二醇鏈於第 17、21、24 號位置，或羧基端胺基酸、第 21 及 24 號位置均存在，該聚乙二醇鏈之範圍選自於約 500 至 40,000 道耳吞（Daltons）。　更具體地說，於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽片段，係選自於由序列編號第 7、8 及 63 號所組成之群，其中該聚乙二醇鏈之範圍選自於約 500 至 5,000 道耳吞（Daltons）。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽係為一融合胜肽，包含序列編號第 55 及 65 號之序列，其中序列編號第 65 號之胜肽連接至序列編號第 55 號之羧基端。

依據某些實施例，序列編號第 10 號之第三類胰高血糖素相關胜肽中所添加之化學修飾賦予增加胰高血糖素樣肽-1 受體效能，其係增加至於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之相對活性幾乎相等之程度。　因此，於某些實施例中，

第三類胰高血糖素相關胜肽包含一末端胺基酸，其係包含一醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。　於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體之第三類胰高血糖素相關胜肽相對活性係藉對第三類胰高血糖素相關胜肽進一步修飾而調整，生產之類似物證實於胰高血糖素受體具約40%至500%或更高之天然胰高血糖活性，以及於胰高血糖素樣肽-1 受體具約 20%至 200%或更高之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，例如：相較於胰高血糖素樣肽-1 受體之胰高血糖素正常活性增加 50 倍、100 倍或更高。於某些實施例中，本文所述之胰高血糖素胜肽於胰高血糖素受體顯現高達約 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%,或 1,000,000%之天然胰高血糖素活性。於某些實施例中，本文所述之胰高血糖素胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現高達約 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%或 1,000,000%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。

例示實施例

依據某些實施例，提供一種胰高血糖素類似物，其係包含序列編號第 55 號之序列，其中該類似物與序列編號第 55 號有 1 至 3 個胺基酸之差異，該胺基酸係選自於第 1、2、3、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21、24、27、28 及 29 號位置，其中該胰高血糖素胜肽係於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 20%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性。

依據某些實施例，提供一種胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1

共同促效劑，包含序列：

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R (序列編號第 33 號)，其中第 15 號位置之Xaa係選自於由：天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸（cysteic acid）、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 16 號位置之Xaa係選自於由：絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 20 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 24 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸，第 29 號位置之Xaa係：蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸，且R係為COOH或$CONH_2$，附加條件是當第 16 號位置為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，或者當第 16 號位置為絲胺酸，則第 24 號位置為麩胺酸，且第 20 號或 28 位置亦為離胺酸。於某些實施例中，該胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑包含序列編號第 33 號之序列，其中第 28 號位置之胺基酸為天冬胺酸，且第 29 號位置之胺基酸為麩胺酸。 於另一實施例中，第 28 號位置之胺基酸為天然天冬醯胺酸，且第 29 號位置之胺基酸為甘胺酸，且序列編號第 29 或 65 號之胺基酸序列，係共價性連接至序列編號第 33 號之羧基端。

於某些實施例中，提供一種包含序列編號第 33 號序列之共同促效劑，其中係添加一額外的酸性胺基酸至其羧基端。於

進一步實施例中，胰高血糖素類似物之羧基端胺基酸具有醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。　於某些實施例中，該胰高血糖素類似物包含序列，其係選自於由序列編號第 40、41、42、43 及 44 號所組成之群。

依據某些實施例，提供一種序列編號第 33 號之胰高血糖素類似物，其中該類似物與序列編號第 33 號有 1 至 3 個胺基酸之差異，該胺基酸係選自於第 1、2、3、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21 及 27 號位置，其中當第 16 號位置為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，且內醯胺架橋形成於序列編號第 24 號位置及第 20 或 28 號位置之胺基酸間。依據某些實施例，該類似物與序列編號第 33 號有 1 至 3 個胺基酸之差異，該胺基酸係選自於第 1、2、3、21 及 27 號位置。於某些實施例中，該序列編號第 33 號之胰高血糖素類似物有 1 至 2 個胺基酸之差異，或於某些實施例中，有單一胺基酸之差異，該胺基酸係選自於第 1、2、3、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21 及 27 號位置，附加條件為當第 16 號位置為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，且內醯胺架橋形成於序列編號第 24 號位置及第 20 或 28 號位置之胺基酸間。

依據另一實施例，提供一種相對選擇之胰高血糖素樣肽-1 受體促效劑係，包括序列：NH2-His-Ser-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-

Xaa-Xaa-R (序列編號第 53 號) ，其中第 3 號位置之Xaa係選自於由：麩胺酸、鳥胺酸及正白胺酸所組成之群，第 15 號位置之Xaa係選自於由：天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸(cysteic acid)、同麩胺酸及同胱胺酸(homocysteic acid)所組成之群，第 16 號位置之Xaa係選自於由：絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 20 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 24 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸，第 29 號位置之Xaa係：蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸，且R係為COOH或$CONH_2$，序列編號第 26 或 29 號，附加條件為當第 16 號位置為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，或者當第 16 號位置為絲胺酸，則第 24 號位置為麩胺酸，且第 20 號或 28 位置亦為離胺酸。於某些實施例中，第 3 號位置之胺基酸為麩胺酸。於某些實施例中，該第 28 及/或 29 號位置之酸性胺基酸係取代為天冬胺酸或麩胺酸。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含有共同促效劑胜肽，其係包含序列編號第 33 號之序列，進一步包含一額外的酸性胺基酸，其係添加至胜肽之羧基端。 於進一步實施例中，胰高血糖素類似物之羧基端胺基酸具有醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。

依據某些實施例，提供一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 受體共同促效劑，其包含有經修飾之胰高血糖素胜肽，係

選自於由下列序列所組成之群：

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R (序列編號第 34 號)，其中第 15 號位置之Xaa係選自於由：天冬胺酸、麩胺酸、氧胱胺酸（cysteic acid）、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 16 號位置之Xaa係選自於由：絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 20 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 24 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或離胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸、天冬胺酸或離胺酸，R係為COOH或$CONH_2$，第 29 號位置之Xaa係：蘇胺酸或甘胺酸，且R係為COOH或$CONH_2$，序列編號第 26 或 29 號，附加條件為當第 16 號位置為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，或者當第 16 號位置為絲胺酸，則第 24 號位置為麩胺酸，且第 20 號或 28 位置亦為離胺酸。 於某些實施例中，其中R為$CONH_2$，第 15 號位置之Xaa係為天冬胺酸，第 16 號位置之Xaa係選自於由：麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸所組成之群，第 20 及 24 號位置之Xaa每一均為麩醯胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸或天冬胺酸，第 29 號位置之Xaa係為蘇胺酸。於某些實施例中，其中R為$CONH_2$，第 15 及 16 號位置之Xaa每一均為麩胺酸，第 20 及 24 號位置之Xaa每一均為麩醯胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸或天冬胺

酸，第 29 號位置之Xaa係為蘇胺酸，且R係為$CONH_2$。

據報導當保留至少原胜肽某些活性時，天然胰高血糖素胜肽之某些部分係可被修飾。因此，申請人預期一或多個位於序列編號第 11 號胜肽之第 2、5、7、10、11、12、13、14、17、18、19、20、21、24、27、28 或 29 號位置胺基酸取代為不同於天然胰高血糖素胜肽之胺基酸，且仍於胰高血糖素受體保留活性。於某些實施例中，天然胜肽第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸以防止胜肽之氧化降解。於某些實施例中，於第 20 號位置之胺基酸取代為離胺酸、精胺酸、瓜胺酸或胺基異丁酸（AIB）及/或第 21 號位置之胺基酸取代為麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、或同胱胺酸（homocysteic acid）。

於某些實施例中，提供一種序列編號第 20 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中與於序列編號第 1 號之胺基酸有 1 至 6 個胺基酸之差異，該胺基酸係選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、13、14、17、18、19、21、27、28、及 29 號之位置，其係不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸，附加條件為當第 16 號位置之胺基酸為絲胺酸，則第 20 號位置為離胺酸，或者當第 16 號位置為絲胺酸，則第 24 號位置為麩胺酸，且第 20 號或 28 位置亦為離胺酸。依據另一實施例，提供一種序列編號第 20 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中 1 至 3 個胺基酸，選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、13、14、17、18、19、

20、21、27、28 或 29 號位置，其係不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸。於另一實施例中，提供一種序列編號第 8、9 或 11 號之胰高血糖素胜肽類似物，其中 1 至 2 個胺基酸，選自於類似物第 1、2、5、7、10、11、13、14、17、18、19、20 或 21 號位置，其係不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸，並於進一步實施例中，該 1 至 2 個不同胺基酸代表相對於存在天然序列序列編號第 1 號之胺基酸中之保留性胺基酸取代。於某些實施例中，提供一種序列編號第 12、13、14 或 15 號之胰高血糖素胜肽，其中胰高血糖素胜肽進一步包含：一、二或三個胺基酸取代，選自第 2、5、7、10、11、13、14、17、18、19、20、21、27 或 29 號位置。於某些實施例中，第 2、5、7、10、11、13、14、16、17、18、19、20、21、27 或 29 號之取代係為保留性胺基酸取代。

依據某些實施例，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-受體 1 共同促效劑包含序列編號第 33 號之序列變異物， 其中 1 至 10 個胺基酸，選自於該序列變異物第 16、17、18、20、21、23、24、27、28 以及 29 號位置，其係分別地不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸。依據某些實施例，提供一種序列編號第 33 號之序列變異物，其中係藉由一或多個胺基酸取代而產生該序列變異物，該胺基酸取代係選自於由：Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27 及 Gly29 所組成之群組。依據某些實施例，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-受體 1 共同促效劑

包含序列編號第 33 號之序列變異物， 其中 1 至 2 個胺基酸，選自於該序列變異物第 17 至 26 號位置，其係不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸。依據某些實施例，提供一種序列編號第 33 號之序列變異物，其中係藉由一個胺基酸取代而產生與該序列變異物，該胺基酸取代係選自於由：Gln17, Ala18, Glu21, Ile23 以及 Ala24 所組成之群組。依據某些實施例，提供一種序列編號第 33 號之序列變異物，其中係藉由於第 18 號位置之胺基酸取代而產生該序列變異物，該取代之胺基酸選自於由：丙胺酸、絲胺酸、蘇胺酸及甘胺酸所組成之群組。依據某些實施例，提供一種序列編號第 33 號之序列變異物，其中係藉由於第 18 號位置丙胺酸之胺基酸取代而產生該序列變異物。此等序列變異物包含序列編號第 55 號。於另一實施例中，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-受體 1 共同促效劑包含序列編號第 33 號之序列變異物，其中 1 至 2 個胺基酸，選自於變異第 17 至 22 號位置，其係不同於序列編號第 1 號之對應胺基酸，而且於進一步實施例中，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-受體 1 共同促效劑包含序列編號第 33 號之序列變異物，藉由於第 20 及 21 號位置之一或二個胺基酸取代而產生該序列變異物。依據某些實施例，提供一種胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，包含序列：

NH2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Xaa-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-

Xaa-Xaa-R (序列編號第 51 號)，其中第 15 號位置之 Xaa 係選自於由：天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸（cysteic acid）、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，

第 16 號位置之Xaa係選自於由：絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，第 20 號位置之Xaa係：麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸，第 21 號位置之Xaa係：天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid），第 24 號位置之Xaa係：麩醯胺酸或麩胺酸，第 28 號位置之Xaa係：天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸，第 29 號位置之Xaa係：蘇胺酸或酸性胺基酸，且R係為COOH或$CONH_2$。

於某些實施例中，R係為$CONH_2$。依據某些實施例，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-受體 1 共同促效劑包含序列編號第 11、12、13、14、15、47、48 或 49 號之變異序列， 其中係藉由於第 20 號位置之胺基酸取代而產生該序列變異物。於某些實施例中，該於第 20 號位置之胺基酸取代係選自於由：離胺酸、精胺酸、鳥胺酸及瓜胺酸所組成之群組。

於某些實施例中，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 34 號之類似物胜肽，其中該類似物不同於序列編號第 34 號，藉由具有與第 2 號位置絲胺酸不同之其他胺基酸。於某些實施例中，該絲胺酸殘基取代為胺基異丁酸、D-丙胺酸，且於某些實施例中，該絲胺酸殘基取代為胺基異丁酸。

此等修飾係抑制第四型雙胜肽蛋白水解酶之切割，而仍保留原化合物固有之效能(例如，至少原化合物 75、80、85、90、95%或更高之效能)。 於某些實施例中，類似物之溶解度增加，舉例來說，藉由將一、二、三或多個帶電胺基酸引入天然胰高血糖素之 C 端部分內而達成，較佳地，係 C 端至第 27 號位置。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。於另一實施例中，該類似物進一步包含一酸性胺基酸，其係於第 28 或 29 號位置之天然胺基酸取代為酸性胺基酸或添加一酸性胺基酸至序列編號第 34 號胜肽之羧基端。

於某些實施例中，如本文所述之胰高血糖素類似物係於第 1 或 2 號位置進一步修飾，其係可降低被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性。於某些實施例中，提供一種序列編號第 9、11、12、13、14，或 15 號之胰高血糖素類似物，其中該類似物與原分子不同，係其將第 2 號位置取代並顯現對於被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割減少之敏感性。更具體地說，於某些實施例中，類似物胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸,纈胺酸、胺基-N-丁酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。於某些實施例中，該類似物胜肽第 2 號位置取代為胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。

於另一實施例中，該類似物胜肽第 2 號位置取代為胺基

酸，其係選自於由 D-絲胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。於某些實施例中，第 2 號位置之胺基酸並非 D-絲胺酸。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 21 或 22 號之序列。

於某些實施例中，提供一種序列編號第 9、11、12、13、14，或 15 號之胰高血糖素類似物，其中該類似物與原分子不同，係其將第 1 號位置取代並顯現對於被第四型雙胜肽蛋白水解酶切割減少之敏感性。更具體地說，於某些實施例中，類似物胜肽第 1 號位置取代為胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。於另一實施例中，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 34 號之類似物胜肽，其中該類似物序列編號第 34 號不同，於第 1 號位置具有一胺基酸但非組胺酸。於某些實施例中，類似物之溶解度增加，舉例來說，藉由將一、二、三或多個帶電胺基酸引入天然胰高血糖素之 C 端部分內而達成，較佳地，係 C 端至第 27 號位置。於例示實施例中，一、二、三或全部之帶電胺基酸均帶負電。

於另一實施例中，該類似物進一步包含一酸性胺基酸，其係於第 28 或 29 號位置之天然胺基酸取代為酸性胺基酸或添加一酸性胺基酸至序列編號第 34 號胜肽之羧基端。於某些實

施例中，該酸性胺基酸係天冬胺酸或麩胺酸。

於某些實施例中，該胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑包含序列編號第 20 號之序列，進一步包含一添加胺基酸之羧基端延伸或一胜肽，其係選自於由：序列編號第 26、27 及 28 號所組成之群。 於該實施例中，單一胺基酸添加至序列編號第 20 號之羧基端，該胺基酸通常係選自 20 種一般胺基酸之一，並且於某些實施例中，該添加至羧基端之胺基酸具有醯胺基替代天然胺基酸之羧酸。 於某些實施例中，添加之胺基酸係選自包含麩胺酸、天冬胺酸及甘胺酸所組成之群。

於另一實施例中，提供一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，其中包含至少一內醯胺環，其係形成於麩胺酸殘基及離胺酸殘基之側鏈，其中麩胺酸殘基及離胺酸殘基係間隔三個胺基酸。於某些實施例中，包含內醯胺之胰高血糖素胜肽中羧基端胺基酸具有醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。更具體地說，於某些實施例中，提供一種胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑，其包含有經修飾之胰高血糖素胜肽，係選自於由下列序列所組成之群：

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu- Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R (序列編號第 66 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-

Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R (序列編號第：67 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R (序列編號第：68 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Xaa-R (序列編號第：69 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu- Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-R (序列編號第 16 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu- Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R (序列編號第 17 號)

NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu- Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R (序列編號第 18 號)

其中於第 28 號位置之Xaa＝天冬胺酸或天冬醯胺酸，於第 29 號位置之Xaa＝蘇胺酸或甘胺酸，R選自於由COOH、$CONH_2$、麩胺酸、天冬胺酸、甘胺酸、序列編號第 26、27 及

28號所組成之群，且內醯胺架橋形成於序列編號第66號中第12號位置之離胺酸及第16號位置之麩胺酸間，於序列編號第67號中第16號位置之麩胺酸及第20號位置之離胺酸間，於序列編號第68號中第20號位置之離胺酸及第24號位置之麩胺酸間，於序列編號第69號中第24號位置之麩胺酸及第28號位置之離胺酸間，於序列編號第16號中第12號位置之離胺酸及第16號位置之麩胺酸間，以及第20號位置之離胺酸及第24號位置之麩胺酸間，於序列編號第17號中第12號位置之離胺酸及第16號位置之麩胺酸間，以及第24號位置之離胺酸及第28號位置之麩胺酸間，於序列編號第18號中第16號位置之麩胺酸及第20號位置之離胺酸間，以及第24號位置之麩胺酸及第28號位置之離胺酸間。於某些實施例中，其中R選自於由COOH、$CONH_2$、麩胺酸、天冬胺酸及甘胺酸所組成之群，第28號位置之胺基酸為天冬醯胺酸，且於第29號位置之胺基酸為蘇胺酸。於某些實施例中，R為$CONH_2$，第28號位置之胺基酸為天冬醯胺酸，且於第29號位置之胺基酸為蘇胺酸。於另一實施例中，R選自於由序列編號第26、29及65號所組成之群，且於第29號位置之胺基酸為甘胺酸。

於進一步實施例中，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1共同促效劑係選自於由：序列編號第11、12、13、14、15、16、17及18號所組成之群，其中該胜肽進一步包含一添加胺基酸之羧基端延伸或一胜肽，該胜肽係選自於由：序列編號第26、

27及28號所組成之群。於某些實施例中，該末端延伸包含序列編號第26、29或第65號之序列，且該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 55 號之序列。於某些實施例中，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1共同促效劑包含序列編號第33號之序列，其中第16號位置之胺基酸為麩胺酸，第20號位置之胺基酸為離胺酸，第28號位置之胺基酸為天冬醯胺酸，且序列編號第26或29之序列連接至序列編號第33號之羧基端。

於該實施例中，單一胺基酸添加至序列編號第20號之羧基端，該胺基酸通常係選自20種一般胺基酸之一，並且於某些實施例中，該胺基酸具有醯胺基替代天然胺基酸之羧酸。於某些實施例中，添加之胺基酸係選自包含麩胺酸、天冬胺酸及甘胺酸所組成之群。於該實施例中，其中該胰高血糖素類似物進一步包含羧基端延伸、該延伸之羧基端胺基酸，於某些實施例中，其終端係為醯胺基或酯基，而非羧酸。

於另一實施例中，該胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1共同促效劑包含序列：NH_2-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Xaa-$CONH_2$ (序列編號第19號)其中於第30號位置之Xaa代表任何胺基酸。於某些實施例中，Xaa係選自20種一般胺基酸之一，且於某些實施例中，該胺基酸為麩胺酸、天冬胺酸或甘胺酸。此胜肽之溶解度係可進一步改善，藉由共價性鍵

結一聚乙二醇鏈至序列編號第 19 號之第 17, 21, 24 或 30 號位置而達成。於進一步實施例中，該胜肽包含一添加胺基酸之胜肽，該胜肽係選自於由：序列編號第 26、27 及 28 號所組成之群。依據某些實施例，該胰高血糖/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑包含序列編號第 30、31 及 32 號之序列。

添加位置特定修飾於序列編號第 11、12、13、14、15、16、17、18、19 及 64 號之胰高血糖素序列內可製造量產一系列擁有各種程度胰高血糖素樣肽-1 促效作用之胰高血糖素促效劑。因此，於每一受體具有與體外效能幾乎相同之胜肽係可製備及特徵化。同樣地，於兩受體中每一受體具有 10 倍選擇性增加效能之胜肽係可辨識及特徵化。如同上述指出之取代，即第 16 號位置之絲胺酸殘基取代為麩胺酸，係可增加於胰高血糖素受體及胰高血糖素樣肽-1 受體兩者之天然胰高血糖素效能，但於胰高血糖素受體維持大約 10 倍之選擇性。此外，第 3 號位置之天然麩醯胺酸取代為麩胺酸(序列編號第 22 號）產生一種胰高血糖素類似物，其係於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現大約 10 倍之選擇性。

胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑之溶解度可進一步於生理 pH 值之水溶液中增加，而維持相對於天然胰高血糖素之高生物活性，其係藉由於胜肽之第 16、17、21 及 24 號位置導入親水性基團，或於胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑之羧基端添加單一修飾胺基酸（例如：經修飾之胺

基酸包含有親水性基團）而達成。依據於某些特定實施例，該親水性基團可包含聚乙二醇(PEG)鏈。更具體地說，於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 10、11、12、13、14、15、16、17 或 18 號之序列其中聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽中第 16、17、21、24、29 號位置,或羧基端胺基酸，附加條件為當該胜肽包含序列編號第 10、11、12 或 13 號，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於第 16、17、21 或 24 號位置之胺基酸殘基，當該胜肽包含序列編號第 14 或 15 號，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於第 16、17 或 21 號位置之胺基酸殘基，以及當該胜肽包含序列編號第 16、17 或 18 號，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於第 17 或 21 號位置之胺基酸殘基。

於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 11、12 或 13 號之序列，其中該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽中第 17、21 或 24 號位置之胺基酸殘基，或羧基端胺基酸,且該胜肽之羧基端胺基酸具有醯胺基以取代天然胺基酸之羧酸基。於某些實施例中，該胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑胜肽包含序列係選自於由：序列編號第 12、13、14、15、16、17、18 及 19 號所組成之群，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽之序列編號第 12、13 及 19 號第 17、21 或 24 號位置之胺基酸側鏈，或於序列編號第 14 及 15 號中第 16、17 或 21 號位置，或序列編號第 16、17 及 18 號中第 17 或 21 號位置。 於另一實施例中，該胰高血糖素/胰高血

糖素樣肽-1 共同促效劑包含序列編號第 11 或 19 號之序列，其中該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽中第 17、21 或 24 號位置之胺基酸側鏈，或羧基端胺基酸。

依據某些實施例，限於前述段落之附加條件限制，該胰高血糖素共同促效劑胜肽經修飾而包含一或多個於第 16, 17, 21, 24 或 29 號位置，或 C 端胺基酸之胺基酸取代，其中天然胺基酸取代為一具有適合與親水性基團交聯之側鏈，包含例如：聚乙二醇。該天然胜肽係取代為自然生成之胺基酸或合成（非自然）胺基酸。合成或非自然胺基酸係指不會於體外自然生成之胺基酸，然而可納入如本文所述之胜肽結構。該胺基酸以取代方式具有一適合與親水性基團交聯之側鏈，包含例如：聚乙二醇其係可添加至如本文所述之任何胰高血糖素類似物之羧基端。依據某些實施例，於胰高血糖素/胰高血糖素樣肽-1 共同促效劑之胺基酸修飾，其修飾位置係選自於由：第 16、17、21、24 或 29 號位置，其係將天然胺基酸取代為選自於由：離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸及乙醯基苯丙胺酸所組成之群，其中，該取代胺基酸進一步包含聚乙二醇鏈，其係共價性鍵結至胺基酸之側鏈。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽係選自包含：序列編號第 12、13、14、15、16、17、18 及 19 號所組成之群，進一步修飾以包含聚乙二醇鏈，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽第 17 或 21 號位置之胺基酸。於某些實施例中，該聚乙二醇化胰高血糖素/胰高血糖素

樣肽-1 受體共同促效劑進一步包含序列編號第 26、27 或 29 號之序列。

於另一實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 55 或 56 號之序列，進一步包含序列編號第 26、29 或 65 號之羧基端延伸，其係連接至序列編號第 55 或 56 號之羧基端胺基酸，並視情況進一步包含聚乙二醇鏈，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胜肽第 17、18、21、24 或 29 號位置之胺基酸或羧基端胺基酸。於另一實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 55 或 56 號之序列，該聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽第 21 或 24 號位置之胺基酸側鏈，且該胜肽進一步包含序列編號第 26 或 29 號之羧基端延伸。

於另一實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 55、33 或 34 號之序列，其中，一胺基酸添加至序列編號第 33 或 34 號之羧基端，而且，該聚乙二醇鏈，其係共價性鍵結至添加胺基酸之側鏈。於進一步實施例中，該聚乙二醇化胰高血糖素類似物進一步包含序列編號第 26 或 29 號之羧基端延伸，其係連接至序列編號第 33 或 34 號之羧基端胺基酸。於另一實施例中，該胰高血糖素胜肽包含序列編號第 19 號之序列，其中，一聚乙二醇鏈共價性鍵結於胰高血糖素胜肽第 30 號位置之胺基酸側鏈，且該胜肽進一步包含序列編號第 26 或 29 號之羧基端延伸，其係連接至序列編號第 19 號之羧基端胺基酸。

該聚乙二醇鏈係可為直鏈或支鏈之形式。依據某些實施

例，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 500 至 10,000 道耳吞之範圍。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 1,000 至 5,000 道耳吞之範圍。於另一實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 10,000 至 20,000 道耳吞之範圍。依據某些實施例，該聚乙二醇化胰高血糖素胜肽包括二或多個聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至該胰高血糖素胜肽，其中胰高血糖素鏈之整體分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該聚乙二醇化之胰高血糖素促效劑包含序列編號第 5 號之胜肽，或其類似物，其中聚乙二醇鏈係共價性鍵結至於第 21 及 24 號位置之胺基酸殘基，且其中該二條聚乙二醇鏈之結合分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。

於某些例示實施例中，該胰高血糖素胜肽包含具有高達 10 個胺基酸修飾之序列編號第 1 號之胺基酸序列，且包含係位於第 10 號位置之醯基化或烷基化胺基酸。於某些實施例中，該第 10 號位置之醯基化或烷基化胺基酸係為 C4 至 C30 脂肪酸。於特定方面，第 10 號位置之胺基酸包含有醯基或烷基，其中該醯基或烷基對自然發生之胺基酸來說是非自然的。

於特定實施例中，該包含有於第 10 號位置之醯基化或烷基化胺基酸之胰高血糖素胜肽，其係包含有穩定化之 α 螺旋。因此，於特定方面，該胰高血糖素胜肽包含如本文所述之醯基或烷基及分子內架橋，α 螺旋之穩定係可藉由，例如，共價性分子內架橋，其係介於第 i 及 i+4 號位置之胺基酸側鏈間，其

中 i 為 12、16、20 或 24，該胰高血糖素胜肽係以以取代或添加方式包含有如本文所述之醯基或烷基，並於胰高血糖素胜肽第 16、20、21 及/或 24 號位置中一、二、三或多個取代為 α,α-雙取代胺基酸，如：胺基異丁酸（AIB）。於某些例子中，該非天然胰高血糖素胜肽包含：第 16 號位置之麩胺酸及第 20 號位置之離胺酸，視情況以一內醯胺架橋連接該麩胺酸及離胺酸，視情況，該胰高血糖素胜肽進一步包含一或多個選自於由下列所組成群組之修飾：麩醯胺酸（於第 17 號位置）、丙胺酸（於第 18 號位置）、麩胺酸（於第 21 號位置）、異白胺酸（於第 23 號位置）、及丙胺酸（於第 24 號位置）。

同時，於任何實施例中，其中該包含有於第 10 號位置之醯基化或烷基化胺基酸之胰高血糖素胜肽，係可進一步包含有一 C 端醯胺以取代 C 端 α 羧酸基。

於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽包含如本文所述之醯基或烷基，進一步包含於第 1 號位置、第 2 號位置或第 1 號及 2 號位置處之胺基酸取代，其中該胺基酸取代係可達成第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性。舉例來說，於第 1 號位置之組胺酸取代為一胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。於第 2 號位置之絲胺酸係以取代或添加方式取代為一胺基酸，其係選自於由：D-絲胺

酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸以及胺基異丁酸(AIB)所組成之群。於某些實施例中，第2號位置之胺基酸並非D-絲胺酸。

該包含有於第10號位置如本文所述醯基化或烷基化胺基酸之胰高血糖素胜肽，係可包含任何基本上與序列編號第1號相關之胺基酸序列。舉例來說，該胰高血糖素胜肽包含具有高達10個胺基酸修飾之序列編號第1號之胺基酸序列。(例如：0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個修飾)。於特定實施例中，該胰高血糖素胜肽之醯基化或烷基化胺基酸序列，與序列編號第1號相較，具有大於25%之同一性（例如，大於30%、35%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或幾乎100%與序列編號第1號相同）。於某些特定實施例中，該胰高血糖素胜肽係為一包含序列編號55號，並於第10號位置如本文所述醯基化或烷基化胺基酸之胰高血糖素胜肽。該胰高血糖素胜肽係為任何序列編號55號，具有一或二個胺基酸修飾，於第2至4、9至18、20、23至25、33、40至44、53、56、61、62、64、66至514以及534號胺基酸位置。

此類實施例中之醯基或烷基係為任何如本文所述之醯基或烷基。舉例來說：該醯基係為C4至C30(e.g., Lys)C8至C24）脂肪醯基且烷基係為C4至C30烷基（例如：C8至C24）。

該連接至醯基或烷基之胺基酸係任何如本文所述之胺基

酸，例如：化學式 I（如：離胺酸）、II 或 III 之胺基酸。

於某些實施例中，該醯基或烷基係直接連接至第 10 號位置之胺基酸側鏈。於某些實施例中，該醯基或烷基係透過間隔物連接至第 10 號位置之胺基酸側鏈，例如：具 3 至 10 個原子長度之間隔物，例如：胺基酸或雙肽。 適合連接至醯基或烷基之間隔物係如本文所述。

依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽係可為任何前述第三類胰高血糖素相關胜肽之類似物，如本文所述，其中類似物係可於胃抑胜肽受體顯現促效劑活性。該類似物於胰高血糖素受體、胰高血糖素樣肽-1受體、胃抑胜肽受體之活性程度、於任何上述每一受體上之效能、以及於任何上述每一受體之選擇性均依據 如本文所述第二類胰高血糖素相關胜肽之教示。請參見，於第二類胰高血糖素相關胜肽中「活性」次章節中之教學。

於本發明某些實施例中，提供一種胰高血糖素類似物，係可於胃抑胜肽受體顯現促效劑活性。該類似物於某些實施例中，包含具有至少1個胺基酸修飾之序列編號第1號之胺基酸序列（視情況高達15個胺基酸修飾），及一種延伸，其係由類似物1至21個胺基酸之C端至第29號位置。

於某些方面，該類似物至少包含一個胺基酸修飾並最高可達15個胺基酸修飾 (例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13，14、15個胺基酸修飾，亦可最高達10個胺基

酸修飾)。於某些實施例中，該類似物包含至少一個胺基酸修飾，並最高可達10個胺基酸修飾 ，並添加有保留性胺基酸取代。保留性胺基酸取代係如本文所述。

於某些方面，該至少一個之胺基酸修飾係賦予穩定類似物C端部分中一穩定化之α螺旋結構。達成穩定化之α螺旋結構之修飾係如本文所述。請參見，例如於「*α螺旋結構之穩定/分子內架橋*」章節中之教學。於某些方面，該類似物包含一分子內架橋（例如：共價性或非共價性分子內架橋）形成於類似物兩胺基酸側鏈間。於某些方面，分子內架橋連接第i及i+4號位置之胺基酸側鏈，其中 i為12、13、16、17、20或24。於其他方面，分子內架橋連接第j及j+3號位置之胺基酸側鏈，其中j為17，或第k及k+7號位置，其中k為任何介於12及22間之整數。於特定實施例中，分子內架橋係為共價性分子內架橋，例如：內醯胺架橋。於特定方面，該內醯胺架橋係連接第16及20號位置間胺基酸側鏈，於具體方面，該第16及20號位置中一個為帶正電胺基酸，另一則為帶負電胺基酸。舉例來說，該內醯胺架橋係連接第16號位置麩胺酸與第20號位置離胺酸之側鏈。於其他方面，該帶正電胺基酸及帶負電胺基酸形成鹽橋。於此例子中，分子內架橋係為非共價性分子內架橋。

於具體方面，賦予穩定化之α螺旋結構之胺基酸修飾係將序列編號第1號之胺基酸插入或取代為α,α-雙取代胺基酸。適合穩定α螺旋結構之α,α-雙取代胺基酸係如本文所述，並包

含，例如：胺基異丁酸（AIB）。於某些方面，序列編號第1號中第16、20、21及24號位置之一、二、三或更多位置取代為α,α-雙取代胺基酸，例如：胺基異丁酸（AIB）。於具體實施例中，該第16號位置之胺基酸為胺基異丁酸（AIB）。

該於胃抑胜肽受體顯現促效劑活性之類似物包含添加之胺基酸修飾，例如任何如本文所述者。舉例來說，該胺基酸修飾係增加或降低於胰高血糖素受體以及胰高血糖素樣肽-1受體之一或兩者之活性。胺基酸修飾係可增加胜肽穩定度，例如：提高對第四型雙胜肽蛋白水解酶降解之抗性，穩定於第15及16號位置之胺基酸。胺基酸修飾係可增加胜肽溶解度及/或改變任何於胃抑胜肽、胰高血糖素、及胰高血糖素樣肽-1受體之類似物作用時間。任何此等類型修飾之組合係可存在於類似物，其係可於胃抑胜肽受體顯現促效劑活性。

因此，於某些方面，該類似物包含序列編號第1號之胺基酸序列，其係具有下列一或多個：第17號位置之麩醯胺酸、第18號位置之丙胺酸、第21號位置之麩胺酸、第23號位置之異白胺酸、第24號位置之丙胺酸或半胱胺酸或其保留性取代。於某些方面，該類似物包含一羧基端醯胺，其係取代羧基端α羧酸基。於某些實施例中，該類似物包含於第1號位置、第2號位置或第1號及2號位置處之胺基酸取代，其中該胺基酸取代係可達成第四型雙胜肽蛋白水解酶抗性。適合之胺基酸取代係如本文所述。舉例來說，第1號位置為α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)及/

或第2號位置為D-絲胺酸或胺基異丁酸。於某些實施例中，第2號位置之胺基酸並非D-絲胺酸。

該類似物係可以添加或取代方式包含有下列之一或組合：(a)第2號位置之絲胺酸取代為丙胺酸；(b)第三號位置之麩醯胺酸取代為麩胺酸或麩醯胺酸類似物；(c)第7號位置之蘇胺酸取代為異白胺酸；(d) 第10號位置之酪胺酸取代為色胺酸或包含醯基或烷基之胺基酸，其中該醯基或烷基對自然生成之胺基酸來說是非自然的；(e) 第12號位置之離胺酸取代為異白胺酸；(f) 第15號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸；(g) 第16號位置之絲胺酸取代為麩胺酸；(h) 第20號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸；(i) 第24號位置之麩醯胺酸取代為絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或胺基異丁酸；(j) 第27號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸（Nle）；(k) 第29號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸，視情況為天冬胺酸或麩胺酸；以及(l)第29號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸或帶電荷胺基酸，視情況為天冬胺酸或麩胺酸。

於特定方面，該類似物並不包含於第1號位置之胺基酸修飾，該胺基酸修飾係賦予胃抑胜肽促效劑活性。於某些方面，於第1號位置之胺基酸非大的、芳香族胺基酸，例如：酪胺酸。於某些實施例中，第1號位置之胺基酸包含咪唑環，例如：組胺酸、組胺酸類似物。於特定實施例中，該類似物並非任何美國申請案61/151,349號所揭示之化合物。於特定實施例中，該

類似物包含：序列編號第657至669號之任何胺基酸序列。

有關於胃抑胜肽受體顯現促效劑活性之類似物，該類似物包含1至21個胺基酸之延伸(例如：5至19、7至15、9至12個胺基酸)。若該類似物之延伸為1至21個胺基酸，則該延伸包含任何胺基酸序列。於某些方面，該類似物之延伸為7至15個胺基酸，且於其他方面，該類似物之延伸為9至12個胺基酸。於某些實施例中，該延伸包含：序列編號第26或674號之胺基酸序列，(ii)與序列編號第26或674號胺基酸序列相比具有高序列相似度(例如：至少80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%)之胺基酸序列； 或 (iii)具有一或多個保留性胺基酸修飾之(i)或(ii)胺基酸序列。

於某些實施例中，該延伸中至少一個胺基酸經醯基化或烷基化。該包含醯基或烷基之胺基酸係位於類似物之延伸中任何位置。於特定實施例中，該延伸之醯基化或烷基化胺基酸係位於類似物之第 37、38、39、40, 41,或 42 號位置（根據序列編號第 1 號之編碼）。於特定實施例中，該醯基化或烷基化胺基酸係位於類似物之第 40 號位置。

於例示實施例中，該醯基或烷基係指對自然發生之胺基酸來說是非自然之胺基酸之醯基或烷基。舉例來說：該醯基或烷基係為 C4 至 C30（例如：C12 至 C18）脂肪醯基或 C4 至 C30 烷基。該醯基或烷基係任何如本文所述者。

於某些實施例中，該醯基或烷基係直接連接至胺基酸，例如：

透過胺基酸側鏈。於其他實施例中，該醯基或烷基係可藉由間隔物（例如：單一胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、疏水性雙功能間隔物）連接至醯基或烷基。於特定實施例中，該間隔物係為 3 至 10 個原子長度。於某些實施例中，胺基酸間隔物並非 γ 麩胺酸 。於某些實施例中，雙肽間隔物並非 γ 麩胺酸 -γ 麩胺酸 。

同樣地，於例示實施例中，該連接至醯基或烷基之胺基酸係任何如本文所述之胺基酸，例如：化學式 I, II,或 III 之胺基酸。舉例來說，該醯基化或烷基化之胺基酸係可為離胺酸。適合包含醯基或烷基之胺基酸，也適合如本文所述之醯基及烷基。請參見，例如於「醯基化及烷基化」章節中之教學。

於其他實施例中，延伸之 1 至 6 個胺基酸(例如：1 至 2 個、1 至 3 個、1 至 4 個、1 至 5 個胺基酸) 為帶正電胺基酸，例如：化學式 IV 之胺基酸，如：離胺酸。如本文所使用之術語：「帶正電胺基酸（positive-charged amino acid）」係指包含於生理 pH 下之任何自然生成或非自然生成，於其側鏈原子上帶正電之之胺基酸。於特定方面，該帶正電胺基酸係位於第 37、38、39、40, 41, 42,及 43 號位置中任一位置。於特定實施例中，該帶正電胺基酸係位於第 40 號位置。

於特定例子中，該延伸中係如本文所述之醯基化或烷基化，並包含如本文所述之 1 至 6 個帶正電胺基酸。

於又一實施例中，該胃抑胜肽受體顯現促效劑活性之類

似物包含：(i)序列編號第 1 號，其係具有至少一個胺基酸修飾，(ii)一種延伸，係 1 至 21 個胺基酸(例如：5 至 18、7 至 15、9 至 12 個胺基酸之羧基端至類似物第 29 號位置之胺基酸，以及(iii)包含醯基或烷基之胺基酸，該醯基或烷基係指對自然生成之胺基酸來說是非自然之胺基酸，該胺基酸係位於羧基端延伸外（例如：第 1 至 29 號位置中任何位置）。於某些實施例中，該類似物包含於第 10 號位置醯基化或烷基化之胺基酸。於特定方面，該醯基或烷基係為 C4 至 C3 脂肪醯基或 C4 至 C30 烷基。於某些實施例中，該醯基或烷基係可藉由間隔物（例如：單一胺基酸、雙肽、三肽、親水性雙功能間隔物、疏水性雙功能間隔物）連接至醯基或烷基。於特定方面，該類似物包含穩定 α 螺旋之胺基酸修飾，例如：鹽橋，其係介於第 16 號位置之麩胺酸及第 20 號位置胺基酸之離胺酸間，或位於第 16、20、21、及 24 號位置之任何一、二、三或多個 α,α-雙取代胺基酸。於特定方面，該類似物以添加方式包含胺基酸修飾，其係賦予對第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性，例如：於第 1 號位置之 α-雙甲基咪唑乙酸（DMIA），於第 2 號位置之胺基異丁酸（AIB）。包含進一步胺基酸修飾之類似物需於此處考慮。

於特定實施例中，該具胃抑胜肽受體活性之類似物於胃抑胜肽受體顯現至少約 0.1%（例如：至少 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 或 20%）之天然胃抑胜肽活性。於某些實施例中，

該類似物於胃抑胜肽受體顯現超過20%(例如:超過50%, 75%, 100%, 200%, 300%, 500%,)之天然胃抑胜肽活性。於某些實施例中，該胃抑胜肽受體於胰高血糖素樣肽-1 受體及胰高血糖素受體中之一或前述兩者顯現可觀之促效劑活性。於某些實施例中，對此類受體(其係指胃抑胜肽受體及胰高血糖素樣肽-1 受體及/或胰高血糖素受體)為 1000 倍以內。舉例來說，該具有胃抑胜肽受體活性之類似物，其於胃抑胜肽受體之選擇性係少於 500 倍、100 倍、於 50 倍內、於 25 倍內、於 15 倍內、於 10 倍內，該選擇性係於胃抑胜肽受體及/或胰高血糖素受體。

於特定方面，該類似物包含任何序列編號第 657-669 號之結構。

依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含天然胰高血糖素(序列編號第1號)之胺基酸序列，包含下列修飾：胺基異丁酸(於第2號位置)、麩胺酸(於第3號位置)、離胺酸(於第10號位置)、麩胺酸(於第16號位置)、麩醯胺酸(於第17號位置)、丙胺酸(於第18號位置)、離胺酸(於第20號位置)、麩胺酸(於第21號位置)、異白胺酸(於第23號位置)及丙胺酸(於第24號位置)，其中：第10號位置之離胺酸醯基化為C4或C16脂肪酸，且其中羧基端羧基取代為醯胺。於一特定實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽係透過其 N 端胺基酸連接至雙肽 D- 離胺酸 - 肌胺酸

（D-Lys-Sarcosine）。

依據某些實施例，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含、主要包括、或由序列編號第 70 至 514、517 至 534，或 554 號之任何胺基酸序列所組成，視情況具高達 1、2、3、4 或 5 個進一步修飾，該修飾係維持胰高血糖素樣肽-1 促效劑及/或胰高血糖素促效劑活性。於特定實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含任何序列編號為第 562 至 684 號及 1701 至 1776 號之胺基酸。於某些實施例中，該第三類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號為第 1801 至 1908 號之任何胺基酸序列。

第四類胰高血糖素相關胜肽

於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係第二類胰高血糖素相關胜肽，（請參見國際(PCT)專利申請案第PCT US2008/080973號，其內容均全體皆引用作為本發明之參考資料。）

關於第四類胰高血糖素相關胜肽之生物序列（序列編號第1301至1371號）請參考下列章節其係對應於國際專利申請案第PCT US2008/080973號之序列編號第1至71號。

活性

依據某些實施例，提供一種第四類胰高血糖素相關胜肽（其後係稱做「第四類胜肽」）。於特定方面，所提供之第四類胜肽具有胰高血糖素拮抗劑活性。胰高血糖素拮抗劑係用於抑制任何欲抑制胰高血糖素促效作用之環境。最立即且明顯之

用途係治療糖尿病，其胰高血糖素促效作用已於高血糖症之前臨床模式中證實會導致血糖降低。胰高血糖素拮抗劑係可進一步修飾以改善其生物物理穩定性及/或化合物之水溶液溶解度，而維持原化合物之拮抗劑活性。 於特定方面，第四類胜肽定義為純胰高血糖素拮抗劑。

術語：「胰高血糖素拮抗劑（glucagon antagonist）」係指一種用以拮抗胰高血糖素活性或胰高血糖素功能之化合物。舉例來說，胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之最大反應，顯現至少 60%之抑制作用(例如：至少 70%之抑制作用)，且較佳地，至少 80%之抑制作用。於某些實施例中，該胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之最大反應，顯現至少 90%之抑制作用。於特定實施例中，該胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之最大反應，顯現 100%之抑制作用。同時，於 1μM 濃度之胰高血糖素拮抗劑，可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之作用，顯現少於 20%之促效劑活性。於某些實施例中，該胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之作用，顯現少於 10%之最大促效劑活性。於特定實施例中，該胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之作用，顯現少於 10%之最大促效劑活性。於另一特定實施例中，該胰高血糖素拮抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之作用，顯現 0%之最大促效劑活性。

「純胰高血糖素拮抗劑」係指不會被測到有任何刺激胰高血糖素或胰高血糖素樣肽-1 受體活性之胰高血糖素拮抗劑，其係利用 cAMP 產量之有效體外模式分析而測定，(請參見：PCT/US2008/080973)。舉例來說，純胰高血糖素擷抗劑係可藉由胰高血糖素於胰高血糖素受體之作用，顯現出少於 5%之最大促效劑活性(例如少於 4%、3%、2%、1%及大約為 0%)，以及可藉由胰高血糖素樣肽-1 於胰高血糖素樣肽-1 受體之作用，顯現出少於 5%之最大促效劑活性(例如少於 4%、3%、2%、1%及大約為 0%)。

因此，於某些方面，所提供之第四類胜肽具有純胰高血糖素拮抗劑活性。依據某些實施例，胰高血糖素拮抗劑顯現其可降低胰高血糖素受體受胰高血糖素誘發產生 cAMP 最大量之至少 50%，其係在胰高血糖素受體同時處理 0.8nM 之胰高血糖素及胰高血糖素拮抗劑之下，並以體外模式分析而測定 cAMP 產量。 於某些實施例中，胰高血糖素拮抗劑降低胰高血糖素受體受胰高血糖素誘發產生 cAMP 之最大量之至少 80%。

第四類胜肽據信適於任何前述胰高血糖素拮抗劑之任何用途。因此，如本文所述之第四類胜肽可用於治療高血糖症，或其他導因於血液中高胰高血糖素或血液中葡萄糖過高之代謝疾病。依據某些實施例，如本文所述之以第四類胜肽治療之病患係為一馴養動物，且於另一實施例中係為人類。研究指

出，缺乏抑制胰高血糖素之糖尿病患者，有部分藉由加速肝醣分解作用導致餐後高血糖。由口服葡萄糖耐受試驗(Oral Glucose Tolerance Test,OGTT)之血糖分析，且於有或沒有體抑素誘導（somatostatin-induced）之胰高血糖素抑制下，其顯示於較高胰高血糖素時，血糖亦顯著增加。因此，本發明之第四類胜肽係可用於治療高血糖症，且預期對治療各種不同類型之糖尿病有效，包括第一型、第二型或妊娠性糖尿病（gestational diabetes），或是胰島素依賴性、非胰島素依賴性糖尿病，且降低糖尿病併發症例如腎疾病、視網膜病變及血管疾病。

於某些實施例中，Exendin-4 之末端 10 個序列(例如序列編號第 1319 號(GPSSGAPPPS))係連接至第四類胜肽之羧基端。此種融合蛋白質預期對於抑制食慾、導致體重降低及/或體重維持具有藥理活性。依據某些實施例，如本文所述之第四類胜肽係可進一步修飾，而包括：序列編號第 1319 號(GPSSGAPPPS)，其係連接至序列編號第 1342 號之第四類胜肽之第 24 號位置胺基酸，並施予個體以降低或維持體重。更具體地說，該第四類胜肽包含序列，係選自於由序列編號第 1302、1303、1304、1305、1306、1307、1308、1336、1339、1340、1341、1342、1343 及 1344 號所組成之群，且進一步包括序列編號第 1319 (GPSSGAPPPS)之胺基酸序列，其係連接至該第四類胜肽之第 24 號位置胺基酸，以抑制食慾、導致體

重降低及維持體重。於某些實施例中，該施予之第四類胜肽包含序列編號第 1346 或 1347 號之序列。

此等用以減少食慾及促進體重流失之方法亦預期望可用於減輕體重，避免體重增加，或是治療各種原因之肥胖，包括：藥物引起之肥胖，並減少因肥胖引起之併發症，包括：血管疾病(冠狀動脈疾病、心臟病、週邊血管疾病、缺血再灌流（ischemia reperfusion）等)、高血壓、第二型糖尿病之發生、高血脂及肌肉骨骼疾病。

該第四類胜肽係可單獨使用，或與其他抗糖尿病或抗肥胖藥劑合併用藥。該領域所熟知或正在研究中之抗糖尿病藥物包括：胰島素，磺醯　類（sulfonylureas），例如：甲苯磺丁（tolbutamide)(Orinase)、乙醯苯磺醯環己　（acetohexamide）(Dymelor)、杜拉唑胺（tolazamide）　(Tolinase)、氯磺丙（chlorpropamide)(Diabinese)、克　（glipizide)(Glucotrol)、甘布若（glyburide）(Diabeta, Micronase, Glynase)、格列美（glimepiride)(Amaryl)、或格列齊特(gliclazide)(Diamicron); 氯茴苯酸類（meglitinides），例如：瑞格列耐（repaglinide）(Prandin)或拿貼葛奈（nateglinide　）(Starlix)；雙胍類（biguanides），例如：二甲雙胍（metformin）　(Glucophage)或苯乙雙胍（phenformin）；硫偶氮啶二酮類（thiazolidinediones），例如：羅西塔松（rosiglitazone）(Avandia)、皮格塔松（pioglitazone）(Actos)、或曲格塔松

（troglitazone）(Rezulin)，或其他 PPARγ 抑制劑；抑制碳水化合物消化之 葡萄糖—酶抑制劑，例如：米格列醇（miglitol）(Glyset)、阿卡波糖（acarbose） (Precose/Glucobay)；依森泰德（exenatide）(Byetta) 或普拉立替（pramlintide）；第四型雙胜肽蛋白水解酶抑制劑，例如：維達格利普丁（vildagliptin）或西塔葛菌素（sitagliptin）；鈉離子依賴型葡萄糖轉運蛋白(sodium-dependent glucose transporter 1 ,SGLT)抑制劑；或果糖-1, 6-雙磷酸酶(fructose 1,6-bisphosphatase ,FBPase) 抑制劑。

該領域所熟知或正在研究中之抗肥胖藥劑包括：食慾抑制劑，包括：苯乙胺（phentermine）型興奮劑、吩特明（phentermine）(視情況為芬氟拉明（enfluramine）或右芬氟拉明（dexfenfluramine））、二乙基丙酸（diethylpropion）(Tenuate®)、芬二美曲秦（phendimetrazine）(Prelu-2®, Bontril®), 非他命（benzphetamine）(Didrex®), 西布他命（sibutramine）(Meridia®, Reductil®)；莫利那班（rimonabant）(Acomplia®)、其他類大麻（cannabinoid）受體拮抗劑；調酸素；鹽酸氟希定（fluoxetine hydrochloride） (Prozac); 奎克司（Qnexa）(托 酯（topiramate）加吩特明)、依賽利爾（Excalia）(安非他酮(bupropion)加抗癌學劑唑尼沙胺(zonisaminde))或康曲維（Contrave） (安非他酮加鴉片拮抗劑納曲酮(naltrexone)) ；或脂酶抑制劑，類似奧麗斯特（Orlistat）

(xenical®)或西替利司他（Cetilistat）(亦稱 ATL-962)，或 GT 389-255。

本發明揭示之第四類胜肽亦可施予罹患分解代謝消瘦（catabolic wasting）之病患上。估計超過一半之癌症患者遭受分解代謝消瘦之情形，即漸進式體重下降、虛弱，且體脂肪及肌肉降低。該症狀同樣出現在愛滋病患者身上，且亦表現於細菌及寄生蟲疾病患者，風濕性關節炎患者，及慢性之腸、肝臟、肺臟及心臟疾病患者。其係通常與厭食症有關，以及出現於老化或是生理創傷之結果。分解代謝消瘦係為一種會降低生活品質之症狀，係使已知情況更加惡化，甚至會致死。發明人預期於此所述之第四類胜肽係可施予罹患分解代謝消瘦（catabolic wasting）之病患上。

包含第四類胜肽之藥學組合物，係可使用標準藥學可接受載體及已為本領域之人所熟知之施予路徑而製造且施予於患者。因此，本發明亦包括藥學組合物，該藥學組成物包括一或多個如本文所述之第四類胜肽與藥學可接受載體之組合。該藥學組成物係可包括第四類胜肽作為單一藥學活性成份，或將第四類胜肽與一或多種添加之活性劑組合。依據某些實施例，提供一種組合物包括本發明之第四類胜肽以及一活化胰高血糖素樣肽-1 受體之化合物(例如：胰高血糖素樣肽-1、胰高血糖素樣肽-1 類似物、促胰島素分泌素-4 類似物，或其衍生物)。依據某些實施例，提供一種組合物包括本發明之第四類胜肽及

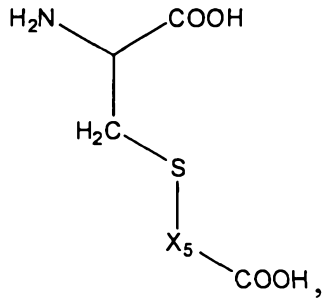
胰島素或胰島素類似物。另外，提供一組合物，其係可導致體重降低或防止體重增加，包括序列編號第 1342 號之序列，進一步包括將序列編號第 1319 號 (GPSSGAPPPS)之胺基酸序列連接至序列編號第 1342 號之第 24 號位置胺基酸，以及抗肥胖胜肽。適當之抗肥胖胜肽包括美國專利第 5,691,309 號、6,436,435 號或是美國申請第 20050176643 號所揭露者，包含但不限於：胰高血糖素樣肽-1、胃抑胜肽、MP1、PYY、MC-4、瘦體素（Leptin）。

第四類胜肽結構

於某些實施例中，提供一種第四類胰高血糖素相關胜肽，其中第九號位置自然生成之胰高血糖素之天冬胺酸（序列編號第 1301 號）係取代為麩胺酸或半胱胺酸為主之衍生物。更具體地說，刪除第 1 號位置之胺基酸(des-His)，且將第 9 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸，於某些方面，產生第四類胜肽。將第 9 號位置之胺基酸取代為具有硫酸取代基之第四類胰高血糖素相關胜肽，係可有類似羧酸為主之胺基酸之表現，但於物理特性方面仍具有部分關鍵性差異，例如：溶解度。傳統 des-His,Glu9 第四類胜肽於第 9 號位置之同胱胺酸(Homocysteic acid,hCysSO_3)取代為電子等排（isosteric）之麩胺酸後，仍保留有部份拮抗劑及少許之促效劑特性。

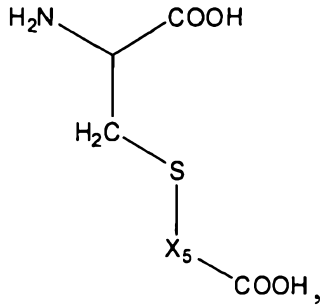
於某些實施例中，提供一種第四類胜肽，其中移除前 2 至 5 個胺基酸，及第 9 號位置（依據序列編號第 1301 號之編

號）取代為同胱胺酸（hCys(SO_3)）、同麩胺酸、β-同麩胺酸，或一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之羧基烷衍生物：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基，以提供一化合物，其可表現出具高度專一性、有效的、且摻雜促效劑活性之荷爾蒙拮抗劑特性。

依據某些實施例，提供一種第四類胜肽，包含有相對於序列編號第 1301 號之野生型序列為經修飾之胰高血糖素胜肽， 藉由刪除胺基端前 2 至 5 個胺基酸，取代第 9 號位置之天冬胺酸殘基取代為麩胺酸、同麩胺酸、β-同麩胺酸，半胱胺酸之磺酸衍生物或一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之羧基烷衍生物：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基。

於一特定實施例中，該第四類胜肽包含有胰高血糖素胜

肽，其中前 2 至 5 個胺基酸殘基自胺基端移除，且取代天然胰高血糖素之第 9 號位置之天冬胺酸，進一步包含高達三個胺基酸修飾。舉例來說，第四類胜肽係可包含一個、兩個或三個保留性胺基酸修飾。該第四類胜肽係以取代或添加方式包含一或多個保留性胺基酸修飾，其係選自於由下列所組成之群組：

A.取代第 10、20 及 24 號位置胺基酸（依據序列編號第 1301 號之編號）中之一或二，或於第四類胜肽之胺基端或羧基端胺基酸透過酯類、醚類、硫醚、胺類或烷基胺鍵結而共價性連接；

B.取代第 16、17、20、21 及 24 號位置胺基酸（依據序列編號第 1301 號之編號）中之一或二，或於第四類胜肽之胺基端或羧基端胺基酸取代為選自於由：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸及乙醯基丙胺酸所組成之群，其中群組中之胺基酸係共價性鍵結於親水性之基團；

C.添加一共價鍵結至親水性基團之胺基酸於第四類胜肽之胺基端或羧基端；

D.第 15 號位置天冬胺酸(對應序列編號第 1301 號之編號）取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸；

E.第 16 號位置絲胺酸（對應序列編號第 1301 號之編號）取代為半胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸；

F.將第 16、20、21 及 24 號位置之一或多個位置取代為胺基異丁酸（AIB），對應序列編號第 1301 號之胺基酸編碼；

G.刪除第 29 號位置或第 28 及 29 號位置胺基酸，對應序列編號第 1301 號之胺基酸編碼；

H.將第 28 號位置之天冬醯胺酸及第 29 號位置之蘇胺酸(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編碼)之一或兩者同時取代為帶電荷胺基酸及/或於序列編號第 1301 號之羧基端添加一至二個帶電荷胺基酸；

I.將第 27 號位置之甲硫胺酸(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編碼)取代為白胺酸或正白胺酸；

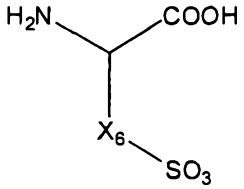
J.添加一胜肽，其胺基酸序列具有序列編號第 1301 號中第 19-21 號位置及第 53 號位置至羧基端，其中第 29 號位置(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編碼)係為蘇胺酸或甘胺酸；以及

K.將羧基端羧基取代為醯胺或酯。

於一特定實施例中，第四類胜肽包含一前述之A、B或C之胺基酸修飾作用之一或其組合。　於又另一特定實施例中，第四類胜肽進一步包含一前述之D至K之胺基酸修飾作用之一或其組合，同時包括A、B及/或C之胺基酸修飾作用。

於某些實施例中，第四類胜肽包括一胰高血糖素胜肽，其中胺基端前5個胺基酸刪除，且剩餘之胺基端之胺基取代為羥基（"PLA6類似物"），以產生序列編號第1339號之胜肽。發明人發現將前5個胺基酸刪除且取代第9號位置麩胺酸之第四類胜肽類似物(與天然胰高血糖素相比)，其苯丙胺酸取代為苯乳酸（phenyl-lactic acid, PLA）後，係可進一步增強第四類胜肽類似物相似物之效能。

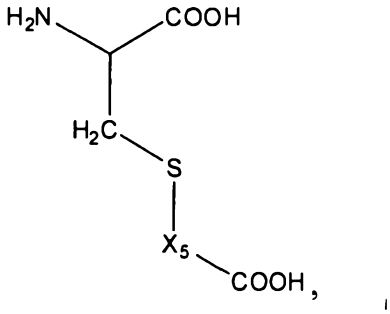
於某些實施例中，序列編號第1339號之第四類胜肽係可進一步藉由將第4號位置(天然胰高血糖素之第9號位置)之天冬胺酸取代為具有下列一般性結構之胺基酸：



其中X_6係為C_1-C_3烷基、C_2-C_3烯類或C_2-C_3炔基，及於某些實施例中X_6係為C_1-C_3烷基，以及於另一實施例中X_6係為C_2烷基。於某些實施例中，該第四類胜肽包含有胰高血糖素胜肽，其中前5個胺基酸自胺基端移除，且第4號位置(天然胰

高血糖素之第 9 號位置)之天冬胺酸殘基取代為胱胺酸或同胱胺酸（homocysteic acid）。於某些實施例中，該第四類胜肽包含有胰高血糖素胜肽，該胰高血糖素胜肽包含胺基酸序列，其係選自於由：序列編號第 1339、1307 及 1308 號所組成之群。於某些實施例中，該第四類胜肽包含胺基酸序列，其係選自於由：序列編號第 1308 號所組成之群，其中第 4 號位置之胺基酸為同胱胺酸（homocysteic acid）。

於某些實施例中，序列編號第 1339 號之第四類胜肽係可進一步藉由將第 4 號位置(天然胰高血糖素之第 9 號位置)之天冬胺酸取代為麩胺酸、,同麩胺酸、β-同麩胺酸，或一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之羧基烷衍生物：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基。於特定實施例中，X_5係為C_1或C_2烷基。

然而，發明人發現將des1-5 胰高血糖素類似物(例如：前 5 個胺基酸被刪除之胰高血糖素類似物)之胺基端苯丙胺酸取代為苯乳酸，而進一步將第 4 號位置(天然胰高血糖素之第 9 號位置)天冬胺酸取代，對於產生一具有純粹拮抗作用之類似物是非必要的。此結果相當令人驚訝，其係因習知技術中，將

第 4 號位置之天冬胺酸殘基取代對生高度親和力及效能之胰高血糖素相似物拮抗劑而言是必要的。利用苯乳酸之取代而相較麩胺酸 9（Glu9）及同半胱胺酸 (SO_3H)9（hCys(SO_3H)9）相似物，係改善天冬胺酸 9（Asp9）相似物之相對效能。

以苯丙胺酸相似物取代苯丙胺酸，包括 3,4-2F-苯丙胺酸 (3,4-2F-phenylalnine, 3,4-2F-Phe)、2-萘基丙胺酸 (2-naphthyalanine, 2-Nal)、N-乙醯基苯丙胺酸 (N-acyl-phenylalanine, Ac-Phe)、α-甲基氫基桂皮酸 (alpha-methylhydrocinnamic acid, MCA) 以及苄基丙二酸 (benzylmalonic acid, BMA)，並無法表現如苯乳酸取代作用之效果。

若以苯乳酸取代於第 6 號位置(依據天然胰高血糖素之順序)以外之其他位置，包括第 4 及 5 號位置，其係顯示該苯乳酸 6（PLA6）相似物，相較於胺基端些微延伸之胰高血糖素類似物，為更有效能之拮抗劑。本發明亦包括有類似物，其胺基端胺基係以醯基化及烷基化之「O 端」胜肽所取代。

更甚者，苯乳酸 6（PLA6）取代作用不僅增加拮抗效能，亦於聚乙二醇化中扮演重要角色。苯乳酸 6（PLA6）類似物係可於未回復胰高血糖素促效作用下，選擇性聚乙二醇化。無苯乳酸 6（PLA6）取代時，類似物之聚乙二醇化驚奇地可誘導胰高血糖素促效作用。此胰高血糖素促效作用於聚乙二醇化苯乳酸 6（PLA6）類似物中不會出現。某些聚乙二醇化之位

置已被研究，包含：第 3、6 及 19 號位置(天然胰高血糖素之第 8、11 及 19 號位置)以及胺基端胺基酸殘基。於某些實施例中，第 19 號位置(天然胰高血糖素之第 24 號位置)進行聚乙二醇化，係可顯現出最具效能及選擇性之胰高血糖素拮抗作用。

於某些實施例中，該第四類胜肽包含 A-B-C 之一般性結構，其中 A 係選自於下列所組成之群：

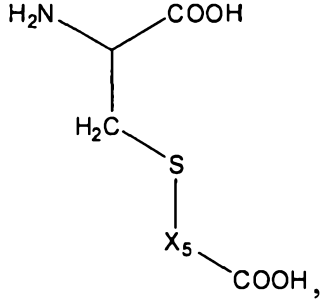
(i) 苯乳酸(PLA)；

(ii) 苯乳酸之氧化衍生物；

(iii) 一種 2 至 6 個胺基酸之胜肽，其中該胜肽之兩連續胺基酸透過酯鍵或醚鍵而連接；

B 代表序列編號第 1301 號之胺基酸 i 至 26，其中 i 係為 3、4、5、6 或 7 之中，視情況包含由一或多個胺基酸修飾，係選自於下列所組成之群：

(iv) 第 9 號位置之天冬胺酸(對應序列編號第 701 號之胺基酸編碼)取代為麩胺酸、半胱胺酸之磺酸衍生物、同麩胺酸、β-同麩胺酸或一種半胱胺酸之羧基烷衍生物，其係具有下列結構：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基。

(v) 取代第 10、20 及 24 號位置(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編號)胺基酸中之一或二個胺基酸，其係以一共價性連接於酯、醚、硫醚、醯胺或烷基胺鍵結之胺基酸取代；

(vi) 取代第 16、17、20、21 及 24 號位置(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編號)胺基酸中之一或二個胺基酸，其係以選自於由下列胺基酸所組成之群組而取代：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸以及乙醯基苯丙胺酸(Ac-Phe)，其中群組之胺基酸係共價結合性連接至親水性之基團；

(vii) 第 15 號位置之天冬胺酸(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編號)取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸以及同胱胺酸（homocysteic acid）；

(viii)將第 16 號位置之絲胺酸(對應序列編號第 1301 號之胺基酸編號)取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸以及同胱胺酸（homocysteic acid）；

(ix) 將第 16、20、21 及 24 號位置之一或多個

位置取代為胺基異丁酸，對應序列編號第1301號之胺基酸編號；

以及C係為選自於由下列所組成之群：

(x) X；

(xi) X-Y；

(xii) X-Y-Z；以及

(xiii)X-Y-Z-R10,

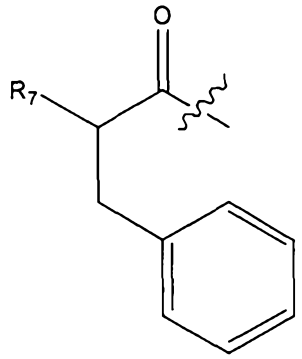
其中X係為甲硫胺酸、白胺酸，或正白胺酸；Y係為天冬醯胺酸或帶電荷之胺基酸；Z係為蘇胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸(Orn)、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸(Ac-Phe)，或帶電荷之胺基酸；其中R10係選自於由序列編號第1319至1321及1353號所組成之群組，以及

(xiv) 任何(x)到(xiii)其中羧基端羧基取代為醯胺；

於特定方面，該第四類胜肽包括苯乳酸之氧化衍生物。如本文所述之「苯基乳酸之氧化衍生物」係指包括有苯乳酸修飾結構之化合物，其氫氧基取代為O-R_{11}，其中R_{11}係為一化學基團。就此點而言，苯乳酸之氧化衍生物係可為，例如：苯乳酸之酯或醚。

製造苯乳酸之氧化衍生物係為該領域所熟習之技術。舉例來說，苯乳酸之氧化衍生物為苯乳酸之酯時，酯基係可藉由苯乳酸之羥基與具有親核性之羰基反應形成。親核反應係可為經由任何適當親核劑，包括但不限於胺類或羥基。因此，苯乳酸之酯係可

包括化學式 IV 之結構：



化學式 IV

其中 R7 係為藉由苯乳酸之羥基與具有親核性之羰基反應形成之酯。

具有親核性之羰基(與苯乳酸之羥基反應以形成酯)係可為，例如：羧酸，羧酸衍生物，或羧酸之活化酯。羧酸衍生物係可為，但不限於：醯氯化物、酸酐化物（acid anhydride）、醯胺、酯或亞硝酸鹽。羧酸之活化酯係可為例如：N-羥基琥珀硫亞氨(N-hydroxysuccinimide, NHS)，甲苯磺酸鹽(tosylate, Tos)，碳二醯胺（carbodiimide）或六氟磷酸鹽（hexafluorophosphate）。於某些實施例中，該碳二醯胺係為 1,3-二環己基碳二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole, CDI)，1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二醯胺氫氯化鹽(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, EDC)或 1,3-雙異丙基碳二醯胺 (1,3-diisopropylcarbodiimide, DICD)。於某些實施例中，六氟磷酸鹽係選自於由下列之所組

成之群組：六氟磷酸鹽、苯甲醯三唑-1 基-氧基-三(二甲基胺)-磷六氟磷酸鹽（benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, BOP）、(苯并三唑-1-基-氧基)-三- 咯烷基膦六氟磷酸鹽（benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, PyBOP）、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸鹽（2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate , HATU），以及 O-苯並三唑-N,N,N',N'-四甲基 六氟磷酸鹽（o-benzotriazole-N, N, N,N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate(HBTU)）。

以羥基參與反應製造醚之方法係為該領域之習知技術(例如苯乳酸之羥基)。舉例來說，係可利用苯乳酸之羥基與鹵化烷基或甲苯磺酸烷醇以形成酯鍵。

一般而言，R_{11}之化學基團不會降低第四類胜肽之活性。於某些實施例中，該化學基團會增加第四類胜肽之活性、穩定性，以及/或溶解度。

於一特定實施例中，透過一含氧鍵結連接至苯乳酸(例如：透過酯或醚鍵)之化學基團係為聚合物(例如聚烯烴基二醇)、碳水化合物、胺基酸、胜肽、或脂質，例如脂肪酸或類固醇。

於一特定實施例中，其化學基團係為胺基酸，視情況可為胜肽之一部份，例如在化學式 IV 中為縮酯環肽（depsipeptide）。就此點而言，苯乳酸可能位於第四類胜肽之胺基端胺基酸殘基以外之位置，以使第四類胜肽對苯乳酸殘基包括一或多個(例如 1、2、3、4、5、6，或更多)胺基端胺基酸。舉例來說，第四類胜肽可包括苯乳酸在位置 n，其中 n 為第四類胜肽之第 2、3、4、5，或 6 號位置。

胺基酸之胺基端連接至苯乳酸殘基係可以經由合成或自然發生。於一特定實施例中，該胺基端連接至苯乳酸殘基之胺基酸係為自然發生之胺基酸。於某些實施例中，該胺基端連接至苯乳酸殘基之胺基酸係為天然胰高血糖素之胺基端胺基酸。舉例來說，該第四類胜肽可於胺基端包括序列編號第 1354 至 1358 之任何胺基酸序列，其中苯乳酸（PLA）係透過酯鍵連接至蘇胺酸：

序列編號第 1354 號　His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1355 號　Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1356 號　Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1357 號　Gly-Thr-PLA

序列編號第 1358 號　Thr-PLA

於另一實施例中，胺基端其中之一或多個胺基酸係可以取代為天然胰高血糖素所包含之其他胺基酸。舉例來說，當該第四類胜肽於第 5 或 6 號位置為苯乳酸時，係可降低其第 1

及/或 2 號位置之胺基酸對於第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性。更具體地說，於某些實施例中，該第四類胜肽第 1 號位置取代為胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。更具體地說，於某些實施例中，該拮抗劑胜肽之第 2 號位置係為一胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。同時，舉例來說，當該第四類胜肽於第 4、5 或 6 號位置為苯乳酸時，該第四類胜肽之第 3 號位置係為麩胺酸，和天然胰高血糖素於該位置為麩醯胺酸之情形相反。於本發明之例示實施例中，該第四類胜肽包含序列編號為第 1359 至 1361 號之胺基端胺基酸序列。

當該第四類胜肽包括化學式 IV 之結構時，此聚合物係可為任何可與苯乳酸之羥基反應之聚合物。該聚合物可以為一自然或正常包含有一親核劑之羰基。另外，該聚合物亦可由衍生地包含具有親核劑之羰基。該聚合物係可為下列任一之衍生聚合物：聚烯烴基二醇、聚烯烴基氧化物、聚烯烴基對酞酸酯，丙烯酸或甲基丙基酸之酯類，包括：聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二酯)、聚(甲基苯丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚

(異丙基丙烯酸酯)、聚(異丁基丙烯酸酯)，及聚(丙烯酸十八酯)；聚乙烯化合物，包括：聚乙烯醇、聚乙烯酯、聚乙烯醚、聚乙烯鹵化物、聚(乙酸乙烯)、聚乙烯氫吡咯酮、聚葡萄糖苷、聚矽氧烷、聚胺甲酸酯及其共聚物，纖維素包括烷基纖維素、羥烷基纖維素、纖維素酯、纖維素醚、硝基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲纖維素、羥丁基甲纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、醋酸鄰苯二甲酸纖維素羧乙基纖維素、三醋酸纖維素、磺酸鈉鹽纖維素、聚丙烯、聚乙烯包括：聚(乙二醇)、聚(環氧乙烯)，聚(對苯二甲酸乙二酯)及聚苯乙烯。

該聚合物係可為一生物可降解之聚合物，包括一合成性生物可降解之聚合物(例如乳酸及乙醇酸之聚合物、聚酸酐、聚(正)酯、聚胺甲酸酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)，以及聚（乳酸-己內酯共聚物)（poly(lactide-cocaprolactone)），以及一種自然生物可降解之聚合物(例如藻酸及其他多醣類，包括：聚葡萄糖、纖維素、膠原蛋白)，及其化學衍生物(化學基團之取代、添加，例如烷基、烯烴基、氫氧化、氧化，及其他該領域具有通常知識者所熟知之修飾作用)，血清白蛋白及其他親水性蛋白質(例如：玉蜀黍及其他醇溶蛋白（prolamine）以及疏水性蛋白質))，及其共聚物或混合物。一般而言，此類材料係可經由酵素水解或經由體內水分，藉由表面或整體侵蝕而分解。

該聚合物可以是一具生物黏附性之聚合物，例如於 H. S.

Sawhney, C. P. Pathak and J. A. Hubbell in Macromolecules, 1993, 26, 581-587 所述，其教學於此引用作為本說明書之參考資料：聚透明質酸、酪蛋白、明膠、明膠蛋白（glutin）、聚酸酐、聚丙烯酸、藻酸、幾丁質、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚 (甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二酯)、聚(甲基苯丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(異丙基丙烯酸酯)、聚(異丁基丙烯酸酯)，及聚(丙烯酸十八酯)。

於某些實施例中，該聚合物係為水溶性聚合物。適當之水溶性聚合物包括在該領域熟習此技藝者所知，例如聚乙烯氫咯酮、羥丙基纖維素(HPC; Klucel)、羥丙基甲基纖維素(HPMC; Methocel)、硝基纖維素、羥丙基乙基纖維素、羥丙基丁基纖維素、羥丙基戊基纖維素、羥丙基乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素 (Ethocel)、羥乙基纖維素，各種烷化纖維素、羥烷化纖維素，各種酯纖維素、羧基纖維素、羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基纖維素鈣鹽、醋酸乙烯/巴豆酸共聚物，聚羥烷甲基丙烯酸、羥甲基甲基丙烯酸、甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酸甲酯、順丁烯二酸酐/甲基乙烯酯共聚物、聚烯醇、聚丙烯酸鈉鹽及鈣鹽、聚丙烯酸、酸性羧基聚合物、羧酸聚甲烷、羧酸烯聚合物、聚氧乙烯、聚氧丙烯共聚物、甲基乙烯基醚-順丁烯二酸酐共聚物、羧甲基醯胺、甲基丙烯酯

鉀鹽-二烯苯共聚物、聚氧乙烯乙二醇、聚環氧乙烷，及其衍生物、鹽類及其組合。

於一特定實施例中，該聚合物係為一聚烯烴二醇，包括，例如：聚乙二醇(PEG)。

該碳水化合物係可為任何提供之碳水化合物，其係包含或製造而包括羰基與α離去基。該碳水化合物，舉例來說係可為一經衍生化而包含羰基與α離去基者。就此點而言，此碳水化合物係可為下列衍生形式：單醣(例如：葡萄糖、半乳糖、果糖)，單醣(例如：蔗糖、乳糖、麥芽糖)，寡醣(例如棉子糖、水蘇糖（stachyose）)，多醣(例如澱粉、澱粉酵素、支鏈澱粉、纖維素、幾丁質、癒創聚葡糖（callose），海帶聚糖，木聚糖，甘露聚糖，褐藻多醣（fucoidan），半乳糖甘露聚糖)。

當該第四類胜肽包括化學式IV之結構時，其脂質可以是任何脂質，係包含包含羰基與α離去基。該脂質，舉例來說，係可經衍生而包含羰基。就此而言，此脂質係可為脂肪酸之衍生物(例如：C4-C30 之脂肪酸、二十酸、前列腺素、白三烯素、凝血脂素、N-醯基膽胺)，甘油脂(例如：單、雙、三取代甘油)，甘油磷脂(磷脂醯膽鹼、磷脂醯肌醇、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸)，神經鞘脂質(例如：神經胺醇、腦醯胺)，固醇類(例如：類固醇、膽固醇)，戊烯醇，糖脂質，聚酮化合物。油、臘質、膽固醇、固醇、脂溶性維他命、單酸甘油、二酸甘油、三酸甘油、磷脂質。

於某些實施例中，R7之分子量約100kDa或更少，例如：約90kDa、80kDa、70kDa、60kDa、50kDa、40kDa或更少。因此，R7之分子量約35kDa或更少，例如：約30kDa、25kDa、20kDa、15kDa、10kDa、5kDa或更少、或約1kDa。

於另一實施例中，該第四類胜肽包括如A，其2至6個胺基酸其中兩連續胺基酸係由酯鍵或醚鍵所連接。酯或醚鍵結係可為，例如：於第2及3號、第3及4號、第4及5號、第5及6號胺基酸之間。該第四類胜肽係可進一步地修飾，藉由共價鍵結於另一化學官能基，包括：連接至一聚合物(例如親水性聚合物)、烷基化或醯基化。

關於該第四類胜肽，其係包含一般性結構A-B-C，B代表序列編號第1301號之胺基酸，例如：序列編號第1301號之i至26，其中i係為3、4、5、6或7之中，視情況包含一或多個胺基酸修飾。於一特定實施例中，B代表序列編號第1301號之胺基酸7至26，視情況進一步修飾。

於某些實施例中，B有高達三個胺基酸修飾。舉例來說，B代表於序列編號第1301號之天然胺基酸序列有至少一或更多之保留性胺基酸修飾。

於另一實施例中，B包括一或多個胺基酸修飾，其係選自於由如本文所述之(iv)至(ix)所組成之群組。於一特定實施例中，B包括如本文所述之(v)及(vi)之一或二者之胺基酸修飾。

於一進一步實施例中，B 包括選自於由(iv)、(vii) 、(viii) 、及(ix)，同時包括(v)及(vi)之胺基酸修飾所組成之群組之一或其組合。

於另一實施例中，該第四類胜肽包含羧基端之一或多個帶電荷胺基酸。舉例來說，Y 及/或 Z 係可為帶電荷胺基酸，例如：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸。於又一實施例中，該第四類胜肽包括 1 至 2 個帶電荷之胺基酸(例如：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸)，由羧基端往 Z。於特定方面，Z 伴隨 1 至 2 個帶電荷之胺基酸且不包括 R10。

該第四類胜肽，於某些實施例中，包括有一親水性基團，其係共價鍵結至第四類胜肽之胺基酸殘基，如本文所述。舉例來說，該第四類胜肽包括有一親水性基團，其係共價鍵結至第四類胜肽之第 1、16、20、21 或 24 號位置，對應序列編號第 1301 號之編號。於另一實施例中，親水性基團係結合於第四類胜肽之羧基端胺基酸，於某些例子中，係為由羧基端往 Z 第 1 或 11 號位置胺基酸。於又一實施例中，親水性基團係結合於苯乳酸，當 A 為苯乳酸、苯乳酸-苯丙胺酸或苯乳酸-蘇胺酸-苯丙胺酸，其中苯乳酸係經過修飾以包括親水性基團。於另一實施例中，一包含有親水性基團之胺基酸，其係添加於第四類胜肽之胺基端或羧基端。於另一實施例中，該第四類胜肽包含如本文所述之醯基或烷基。舉例來說，該醯基化或烷基發生於第 10、20 或 24 號位置胺基酸，依據序列編號第 1301 號

之編號。於另一實施例中，該醯基化或烷基化發生於第四類胜肽之羧基端胺基酸側鏈，於某些例子中，係為由羧基端往 Z 第 1 或 11 號位置胺基酸。於又一實施例中，親水性基團係結合於苯乳酸，當 A 為苯乳酸、苯乳酸-苯丙胺酸或苯乳酸-蘇胺酸-苯丙胺酸，其中苯乳酸係經過修飾以包括醯基或烷基。

例示實施例

該第四類胜肽係可包括任何經由合成或自然生成之胺基酸，其中至少兩連續胺基酸透過酯鍵或醚鍵連接。於一特定實施例中，該胜肽包括天然胰高血糖素之胺基酸。舉例來說，該胜肽包含天然胰高血糖素之 j 至 6(序列編號第 1301 號)，其中 j 為 1、2、3、4 或 5。或者，該胜肽係可包含基於序列編號第 1301 號胺基端之胺基酸序列並具有一或多個胺基酸修飾。第 1 或 2 號位置處之胺基酸係為一胺基酸，其係可降低被第四型雙胜肽蛋白水解酶 (第四型雙胜肽蛋白水解酶)切割之敏感性。舉例來說，該胜肽係可包含第四類胜肽第 1 號位置之胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸(imidazole acetic acid)、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。更具體地說，於某些實施例中，該拮抗劑胜肽之第 2 號位置係為一胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。同時，舉例來說，該第四類胜肽之第 3 號位置係為麩胺酸，

和天然胰高血糖素為麩醯胺酸之情形相反。因此，該第四類胜肽係可包含下列之胺基酸序列：

Xaa_1-Xaa_2-Xaa_3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1368 號)；

Xaa_2-Xaa_3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1369 號)；或

Xaa_3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1370 號)；

其中Xaa_1選自於由下列所組成之群：組胺酸、D-組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸；Xaa_2選自於由下列所組成之群：絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈氨酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸以及胺基異丁酸(AIB)；以及Xaa_3係為麩醯胺酸或麩胺酸。

本發明亦包含第四類胜肽之羧基端胺基酸，其存在於天然胺基酸羧酸基被取代為醯胺基之實施例。

於某些實施例中，其第四類胜肽係為聚乙二醇化，該第四類胜肽包括縮短之胰高血糖素胜肽，特別於「胺基端」第 6 至 29 號位置之胺基酸為苯乳酸(phenyl-lactic acid)。此等胰高血糖素衍生物顯現獨特優點。相較於胺基端為苯丙胺酸之天然胰高血糖素，此等胰高血糖素衍生物係為具有較佳效能之胜肽，且由於聚乙二醇化，某些未見於天然苯丙胺酸之部份，故可抑制任何胰高血糖素促效作用。最後，當現今文獻證實於第 9 號位置胺基酸之取代係為拮抗劑活性所需，發明人則發現驚

人結果，即於苯乳酸^{6}-(6-29)（PLA^{6}-(6-29)）胰高血糖素類似物中不再需要此種取代作用。

於某些實施例中，第四類胜肽之胺基酸至少取代為半胱胺酸，其中半胱胺酸之側鏈殘基更進一步以硫醇反應劑修飾，包括例如：馬來醯亞胺基、乙烯基碸（vinyl sulfone）、2-吡啶二硫化物（2-pyridylthio），鹵化烷基（haloalkyl），以及鹵化醯基（haloacyl）。此等硫醇反應劑可包括羧基、酮基、氫氧基及醚基等，且親水性基團係為例如聚乙二醇單元。於另一實施例中，第四類胜肽之胺基酸取代為離胺酸，且其取代之離胺酸側鏈更進一步以胺類反應劑，例如：羧酸之活性酯(例如琥珀醯亞胺基（succinimido）、酐（anhydride）等)進行修飾，或是親水性基團之醛，例如聚乙二醇。依據某些實施例，對應於天然胜肽第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸，及單一取代之離胺酸插入至天然胜肽第 1、16、17、20、21、24 或 29 號位置，或離胺酸添加至第四類胜肽之 N 端或 C 端。

於另一實施例中，天然胜肽第 27 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸以防止胜肽之氧化降解。

於某些實施例中，如本文所述之第四類胜肽係可以進一步地以截斷、刪除一或二個 C 端之胺基酸而修飾(例如，截斷天然胰高血糖素第 29 號位置或第 28 及 29 號位置之胺基酸)，且不影響對於胰高血糖素受體之活性及/或效能。就此點而言，如本文所述之第四類胜肽係可基本上包括或包括天然胰高血

糖素肽(序列編號第 1301 號)1 至 27、1 至 28、2 至 27、2 至 28、3 至 27、3 至 28、4 至 27、4 至 28、5 至 27、5 至 28、6 至 27、或 6 至 28 胺基酸，且具有一或多個修飾作用以達到本文所述之第四類胜肽活性。

本發明所揭示之第四類胜肽亦包含於某些位置之胺基酸取代，且該些位置在原本之胰高血糖素胜肽中認為不重要。於某些實施例中，取代作用係為一、二或三個位置之保留性胺基酸取代作用，該位置係選自於由序列編號第 1339 號中第 2、5、6、7、8、9、12、13、14、15、16、19、22、23 及 24 號位置所組成之群組。於某些實施例中，第四類胜肽包括序列編號第 1342 號之衍生胜肽，其中胰高血糖素胜肽包括進一步胺基酸取代作用，位於相對於序列編號第 1342 號中一至三個位置之胺基酸，該位置係選自包含：序列編號第 1342 號中第 2、5、6、8、9、12、13 及 14 號位置所組成之群組。於某些實施例中，序列編號第 1342 號中第 2、5、6、8、9、12、13 或 14 號位置之取代係為保留性胺基酸取代。於某些實施例中，對應於天然胰高血糖素胜肽之第 16、17、20、21、24 或 29 號位置，且更具體地說，於第 21 及/或 24 號位置取代為半胱胺酸或離胺酸，其中聚乙二烯鏈係共價性連接於該經取代之半胱胺酸或離胺酸。

依據某些實施例，經修飾之第四類胜肽包括二或多個聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至該胜肽，其中胰高血糖素鏈之整體

分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該第四類胜肽包含有胜肽，該胜肽係選自包含：序列編號第 1312 及 1322 號所組成之群組，其中該胜肽包括聚乙二醇鏈，其係連接至第 11 及 19 號位置之胺基酸，且兩聚乙二醇鏈之結合分子量係為約 1,000 至 5,000 道耳吞。

依據某些實施例，提供一種第四類胜肽，其包含有經修飾之胰高血糖素胜肽，係選自於由下列序列所組成之群：

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R_2 (序列編號第 1309 號)，

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R_2 (序列編號第 1310 號)，

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R_2 (序列編號第 1311 號)以及，

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R_2 (序列編號第 1312 號)，

其中：第 4 號位置之Xaa=天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸或同胱胺酸，第 7 號位置之Xaa=離胺酸或精胺酸，第 10 號位置之Xaa=天冬胺酸、胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、同胱胺酸，

第 11 號位置之Xaa=絲胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸，第 16 號位置之Xaa=天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸，第 19 號位置之Xaa=麩醯胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯化苯丙胺酸，第 22 號位置之Xaa=甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸，R_1係為OH或NH_2，且R_2係為COOH或$CONH_2$，其中該胜肽係於序列編號第 1309 號之第 11 號位置、序列編號第 1310 號之第 16 號位置、序列編號第 1311 號之第 19 號位置、序列編號第 1312 號之第 16 及 19 號位置聚乙二醇化，其附加條件為當第 4 號位置之Xaa=天冬胺酸，則 R_1為OH。依據某些實施例，該胜肽包含序列編號第 1309、1310 或 1311 號之序列，其中R_1 為OH且R_2為$CONH_2$。於某些實施例中，該胜肽包含序列編號第 1309、1310 或 1311 號之序列，其中R_1為OH且R_2為$CONH_2$，第 4 號位置之胺基酸為天冬胺酸，且於一進一步實施例中，此胜肽包含羧基端延伸，該羧基端延伸包含序列編號第 1319 之序列。

於某些實施例中，該胜肽包含序列，其係選自於由序列編號第 1309、1310、1313、1314 或 1316 號所組成之群，其中該胜肽係於序列編號第 1309 及 1313 號之第 11 號位置、序列編號第 1310 號之第 16 號位置、序列編號第 1310 及 1314 號之第 19 號位置聚乙二醇化。於某些實施例中，該胰高血糖素促效劑包含序列編號第 1313 或 1314 號之胜肽。於某些實施例

中，於本文揭示之第四類胜肽之羧基端胺基酸具有醯胺基，其係以存在於天然胺基酸羧酸基取代為醯胺基。依據某些實施例，該第四類胜肽包含序列編號第 1318 之序列。

依據某些實施例，提供一該第四類胜肽，其中一血漿蛋白共價性鍵結至胜肽之胺基酸之側鏈，以改善其溶解度、穩定度及/或胰高血糖素胜肽之藥物動力學。舉例來說，血清蛋白係可共價鍵結於如本文所述之第四類胜肽。於某些實施例中，血漿蛋白共價鍵結至胺基酸，該胺基酸位置係為相對於天然胰高血糖素胜肽之第 16、17、20、21、24 或 29 號位置。更具體地說，於某些實施例中，血漿蛋白共價鍵結至胺基酸，該胺基酸位置係為相對於天然胰高血糖素胜肽之第 16 或 24 號位置，其中該第四類胜肽包含序列編號第 1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1311、1312、1322、1323、1324、1325、1326、1327、1328、1336 及 1339 號之序列。於某些實施例中，該第四類胜肽包含有胜肽，該胜肽係選自包含：序列編號第 1309、1310、1311 及 1312 號所組成之群組。

依據某些實施例，提供一該第四類胜肽，其中線性胺基酸序列代表免疫球蛋白分子之 Fc 部位，其係共價性鍵結至本文所述之第四類胜肽胺基酸之側鏈，以改善其溶解度、穩定度及/或胰高血糖素胜肽之藥物動力學。舉例來說，代表免疫球蛋白分子 Fc 部位之胺基酸序列可共價鍵結於序列編號第 1307、1309 號之胰高血糖素胜肽之第 11、12、15、16、19、

21 或 24 號位置，或其胰高血糖素相似物。於某些實施例中，在一實施例中，Fc 胜肽係共價鍵結於序列編號第 1306、1307、1308 或 1336 號之第四類胜肽中第 11 或 19 號位置。通常 Fc 部位係由 IgG 分離出來，但由任何免疫球蛋白分離出來之 Fc 片段應具有相同功效。於某些實施例中，該胰高血糖素胜肽係選自包含：序列編號第 1303、 1304、 1305、 1307、 1308 及 1309 號所組成之群，其中，Fc 部位連接至相對於天然胰高血糖素胜肽之第 16、17、20、21、24 或 29 號位置。於某些實施例中，該第四類胜肽包含有胰高血糖素胜肽，其係選自包含：序列編號第 1309、1310、1311 及 1312 號所組成之群組，其中 Fc 部位係分別連接至序列編號第 1309、1310、1311 號之第 11、16 或 19 號位置，且同時結合於序列編號第 1312 之第 11 及 19 號位置。

於特定實施例中，該第四類胜肽包含序列編號為第 1362、1364 至 1367 號及 1371 號之任何胺基酸序列。

改進溶解度之修飾

該第四類胜肽係可進一步修飾以增加於生理 pH 值水溶液中溶解度，而於某些方面可保留胰高血糖素拮抗劑活性。於天然胜肽之第 1、16、17、20、21、24 及 29 號位置，或於 C 端的對應位置導入親水性基團，係可以增加於具生理 pH 值之溶液中溶解度，而保留原化合物拮抗劑活性。因此，於某些實施例中，本發明揭示之該第四類胜肽係可進一步修飾而包括一

或多個親水性基團，其係共價鍵結於胺基酸側鏈，該胺基酸側鏈係對應於天然胜肽 N 端或 C 端胺基酸之第 1、16、17、20、21、24 及 29 號位置。於一進一步實施例中，該胺基酸側鏈係對應於天然胰高血糖素胜肽之第 16 及 24 號位置，並共價鍵結至親水性基團，且於某些實施例中，親水性基團係為聚乙二醇(PEG)。

發明人亦發現，天然胰高血糖素係可藉由於羧基端導入電荷而修飾以增加該胜肽之溶解度。而保留該胜肽之促效劑性質。增加其溶解度係使胰高血糖素溶液製備或保存於近中性 pH 下。於相對中性 pH 值(例如：pH 值約在 6.0 至 8.0 之間)之溶液中製備胰高血糖素係可改善第四類胜肽之長期穩定性。

又，本發明人預期，如本文所述之第四類胜肽係可藉由相似修飾作用其於相對中性 pH 值(例如 pH 值約在 6.0 至 8.0 之間)溶液中之溶解度，而保留原蛋白質之拮抗劑性質。因此，本發明某些實施例指出，序列編號第 1339 號之第四類胜肽經進一步修飾，係於相對於野生型胰高血糖素(序列編號第 1301 號)之第 6 至 29 號位置藉由將天然不帶電荷之胺基酸取代為帶電荷之胺基酸以增加電荷至胜肽，或於羧基端添加帶有電荷之胺基酸。　依據某些實施例，在一實施例中，序列編號第 1339 號之第四類胜肽之 1 至 3 個不帶電荷之胺基酸被取代為帶電荷之胺基酸。於某些實施例中，帶電荷之胺基酸係選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸所組成之群。更具

體地說，發明人發現，對應於第 28 及/或 29 號位置（相對於天然胰高血糖素之）天然形成之胺基酸取代為帶電荷之胺基酸，及/或於第四類胜肽羧基端添加 1 至 2 個帶電荷胺基酸之胜肽，係可增加第四類胜肽於生理相對 pH 值(即：pH 約 6.5 至 7.5)水溶液中溶解度及穩定度。 因此，如本文所述第四類胜肽之此等修飾作用預期於水溶液中亦具有相似功效，特別在 pH 值範圍從約 5.5 至 8.0 條件下，而天然胜肽之生物活性可保留。

依據某些實施例，序列編號第 1339 號之第四類胜肽經修飾，其係藉由於此類序列第 28 及/或 29 號位置之天然胺基酸取代為帶負電荷胺基酸(例如：天冬胺酸或麩胺酸)，以及視情況添加帶負電荷胺基酸至胜肽之羧基端。於另一實施例中，序列編號第 1339 號之第四類胜肽經修飾，其係藉由於第 29 號位置之天然胺基酸取代為帶正電荷胺基酸 (例如：離胺酸、精胺酸或組胺酸)，以及視情況添加一或二個帶正電荷胺基酸(例如：離胺酸、精胺酸或組胺酸)至胜肽之羧基端。依據某些實施例，提供具有改善溶解度及穩定度之第四類胜肽，其中該胜肽包括序列編號第 1341 號之胺基酸序列，附加條件為序列編號第 1341 號第 23 或 24 號位置之至少一胺基酸被取代為酸性胺基酸，及/或於序列編號第 1341 號之羧基端添加一額外的酸性胺基酸。於某些實施例中，酸性胺基酸係分別選自包含天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群。

依據某些實施例，提供具有改善溶解度及穩定性之第四類胜肽，其中該拮抗劑包括序列編號第 1341、1342、1343 或 1344 號之胺基酸序列，其中第 23 或 24 號位置之至少一胺基酸被取代為非天然胺基酸殘基。（即：該類似物第 23 或 24 號位置之至少一胺基酸被取代為酸性胺基酸，該酸性胺基酸係與存在於對應序列編號第 1307 號位置之胺基酸不同）。依據某些實施例，提供一種胰高血糖素促效劑，其係包含序列編號第 1341 或 1342 號之序列，附加條件是當第 23 號位置之胺基酸為天冬醯胺酸且第 24 號位置之胺基酸為蘇胺酸，則該胜肽進一步包含一或二個胺基酸，分別選自於由：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸或麩胺酸所組成之群，其係添加至第四類胜肽之羧基端。

於另一實施例中，序列編號第 1342 號之第四類胜肽溶解度係可改善，係藉由將親水性基團共價鍵結於胺基酸殘基，其係對應於第 11、12、15、16、19 及 24 號位置，且於某些實施例中，親水性基團係連接至第 11、16 或 19 號位置之胺基酸，且於進一步實施例中，親水性基團係連接至第 19 號位置之胺基酸。於某些實施例中，親水性基團係為血漿蛋白或是免疫球蛋白之 Fc 部位，且於另一實施例中，親水性基團係為碳氧化合物鏈。於某些實施例中，親水性基團係為聚乙二醇，其分子量係選自約 1,000 至 5,000 道耳吞之範圍。於另一實施例中，親水性基團係聚乙二醇，具至少約 20,000 道耳吞（Daltons）

之分子量。於某些實施例中，該經聚乙烯化修飾之第四類胜肽包括序列編號第 1309、1310、1311、1312、1343、1344 或 1345 號之胺基酸序列。

改進穩定度之修飾

天然胰高血糖素之第 15 至 16 號位置之天冬胺酸-絲胺酸已證實係可作為一獨特且不穩定之雙肽，可導致天然荷爾蒙於水性緩衝液中過早化學性切割。舉例來說，當維持於 0.01N HCl，37℃經兩星期，超過 50%之天然胰高血糖素係可切割成片段。兩分解之胜肽第 1 至 15 及 16 至 29 號係缺乏類胰高血糖素生物活性且限制於水溶液中胰高血糖素及其類似物之預先形成。經觀察天然胰高血糖素胜肽第 15 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸之選擇性取代，實際上係排除於第 15-16 號位置胜肽鍵之化學性切割。

因此，可預期本發明之第四類胜肽係可相似地修飾以降低於水性緩衝液中，第四類胜肽對過早化學性切割之敏感性。依據某些實施例，如本文所述之第四類胜肽係可進一步修飾，將於天然胰高血糖素胜肽第 15 號位置之天然天冬胺酸取代為一胺基酸，其係選自於由：胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，以增加於水溶液中之穩定度。依據某些實施例，序列編號第 1339 號之第四類胜肽，其第 10 號位置之天冬胺酸殘基取代為一胺基酸，其係選自包含胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸

（homoglutamic acid）及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，於某些實施例中，序列編號第 1339 號第 10 號位置之天然天冬胺酸取代為麩胺酸。依據某些實施例，提供一種於水溶液中具有改善溶解度之第四類胜肽，其中拮抗劑包括有序列，係選自於由序列編號第 1336、1340 及 1342 號所組成之群組。於進一步實施例中，該第四類胜肽係為醯胺化。

依據某些實施例，增加穩定度係藉由降低如本文所述之第四類胜肽降解而達成，亦可藉由將第 16 號位置(對應天然胰高血糖素之編號)之絲胺酸取代為麩胺酸、胱胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）或同胱胺酸（homo-cysteic acid）而達成。於一特定實施例中，第 16 號位置(對應天然胰高血糖素之編號)之絲胺酸取代為麩胺酸。於更特定方面，該第四類胜肽包括此等修飾，其係包含一 C 端羧酸且非醯胺化。

依據某些實施例，提供一種第四類胜肽，其包含有胰高血糖素胜肽，係選自於由下列序列所組成之群：序列編號第 1307、1336、1339、1340、1341、1342、1343 及 1344 號，進一步以在對應天然胰高血糖素胜肽的第 11, 12, 15, 16, 19 及/或 24 號位置處的一或多個添加的胺基酸而修飾，其中，該胺基酸取代包含一取代，其係以具有適合與親水性基團交聯之側鏈之胺基酸而取代，包括，例如：聚乙二醇。該胜肽係取代為自然生成之胺基酸或合成（非自然）胺基酸。合成或非自然胺基酸係指不會於體外自然生成之胺基酸，然而可納入如本文所

述之胜肽結構。於某些實施例中，提供一種第四類胜肽，其中該胜肽包括序列編號第 1307、1336、1339、1340、1341、1342、1343 及 1344 號之序列，且進一步包括聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至對應天然胰高血糖素胜肽之第 21 或 24 號位置。於進一步實施例中，第四類胜肽之羧基端經修飾而將其羧酸基取代為醯胺基。

融合胜肽及結合物

本發明亦包含第四類胜肽融合胜肽，其中一第二胜肽係融合至第四類胜肽之羧基端。更具體地說，該融合胜肽係包含序列編號第 1344 號之第四類胜肽，其係可進一步包含序列編號第 1319 號 (GPSSGAPPPS)、第 1320 號(Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala)或第 1321 號 (Lys Arg Asn Arg) 之胺基酸序列，其係連接至第四類胜肽之 C 端胺基酸。於某些實施例中，序列編號第 1319 號 (GPSSGAPPPS)之胺基酸序列，係透過胜肽鍵連接至序列編號第 1342 號之第四類胜肽中第 24 號位置胺基酸。於另一實施例中，該融合胜肽係包含序列編號第 1307、1336、1339、1340、1341 或 1343 號之第四類胜肽，其係可進一步包含序列編號第 1319 號 (GPSSGAPPPS)之胺基酸序列，係連接至第四類胜肽中第 24 號位置胺基酸。於另一實施例中，該融合胜肽係包含序列編號第 1307、1336、1337、1338、1339、1341 或 1343 號之第四類胜肽，其係可進一步包含序列編號第 1320、1321 或 1353 號之胺基酸序列，係連接至第四類

胜肽中第 24 號位置胺基酸。於某些實施例中，該第四類胜肽融合胜肽包含有係選自：序列編號第 1346 及 1347 號所組成之群組。 於進一步實施例中，融合胜肽之羧基端經修飾而將其羧酸基取代為醯胺基。

於某些實施例中，提供一種第四類胜肽融合胜肽，其中該融合胜肽之第四類部分係選自於由序列編號第 1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1311、1312、1313、1314、1315、1310、1316、1317、1318 及 1339 號所組成之群，且序列編號第 1319 號之序列融合於第四類部分之羧基端，且其中存在有聚乙二醇鏈，係選自於範圍約 500 至 40,000 道耳吞（Daltons）。 更具體地說，於某些實施例中，該第四類胜肽片段，係選自於由序列編號第 1313、1314、1315、1316、1346 及 1347 號所組成之群，其中該聚乙二醇鏈之範圍選自於約 500 至 5,000 道耳吞（Daltons），且更具體地說，於某些實施例中，該聚乙二醇鏈係約 1,000 道耳吞（Daltons）。於進一步實施例中，該 C 端經修飾而將其羧酸基取代為醯胺基。

該第四類胜肽係可進一步包含添加至羧基端之一或二個帶電荷胺基酸。於某些實施例中，其中該一或二個帶電荷胺基酸係添加至序列編號第 1344 號之羧基端，該胺基酸係帶負電之胺基酸，包含，例如：麩胺酸或天冬胺酸。於某些實施例中，該第四類胜肽包含序列編號第 1342 號之序列，其中至對應天然胰高血糖素胜肽第 27 及 28 號位置中至少一胺基酸選自於

由：天冬胺酸及麩胺酸所組成之群，且其中序列編號第 1342 號視情況經修飾而包括：添加至羧基端之一或二個帶負電荷胺基酸。於某些實施例中，該帶負電胺基酸係麩胺酸或天冬胺酸。

如本文所述之第四類胜肽係可與其他活性劑組合使用，包括，例如：胰島素，以治療因過度胰高血糖素活性導致之疾病或症狀。　於某些實施例中，第四類胜肽經修飾而共價鍵結至一分子量約大於 10,000 道耳吞之聚乙二醇鏈，係可用以配合胰島素之施予，以幫助糖尿病患者維持穩定之血糖濃度。於此所揭露之第四類胜肽係可與胰島素作為單一組合物共同施予，作為不同溶液同時間施予，或另外地，係可將第四類胜肽與胰島素於不同時間施予。於某些實施例中，一組合物包括胰島素且另一組合物包括第四類胜肽，分別於 12 小時內施予。第四類胜肽與胰島素施予之正確比例應視糖尿病患者之血糖濃度而定，以及由經驗累積進行判斷。

二聚體胜肽

本發明所揭露亦包含本文所述之經修飾之第四類胜肽多聚體。兩個以上之第四類胜肽可利用該領域所熟知之連接劑及程序予以連接。舉例來說，二聚體係可於兩個經修飾之第四類胜肽之間利用雙功能硫醇交聯劑或雙功能胺類交聯劑之使用而形成，特別是第四類胜肽(於第 11、16 或 19 號位置)以半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸(例如：序列編號第 1309、1310、1311 及 1312 號)所取代。該二聚體

係可為同二聚體或異二聚體。於某些實施例中，該二聚體係形成於兩個第四類胜肽間，其中該第四類胜肽係分別選自於由：序列編號第 1308、1309、1310、1311、1312、1345、1346 及 1347 號所組成之群組， 其中兩胜肽係透過一連接物將每一胜肽之第 11、16、19 號位置之一或其任何組合予以連結。於某些實施例中，該連接係為一雙硫鍵，分別形成於第四類胜肽之半胱胺酸 11 到半胱胺酸 11，或半胱胺酸 19 到半胱胺酸 19，或半胱胺酸 11 到半胱胺酸 19 殘基之間。

同樣地，該二聚體係形成於兩個第四類胜肽間，其中該第四類胜肽係分別選自於由：序列編號第 1303、1304、1305、1306、1307、1308、1309、1310、1311、1312、1336、1337、1338、1339 及 1342 號所組成之群組，其中連接之胺基酸位置係分別選自於由：相對於天然胰高血糖素胜肽之第 16、21 及 24 號位置。

依據某些實施例，提供一種第四類胜肽之二聚體，包含有兩個第四類胜肽，每一第四類胜肽包括序列編號第 1346 號之序列，其中兩拮抗劑係透過雙硫鍵將兩者之第 25 號位置胺基酸予以連結。於另一實施例中，提供一種第四類胜肽之二聚體，包含有兩個第四類胜肽，每一第四類胜肽包括序列編號第 1347 號之序列，其中兩拮抗劑係透過雙硫鍵將兩者之第 35 號位置胺基酸予以連結。於某些實施例中，該二聚體，係分別由序列編號第 1346 及 1347 號之第四類胜肽所形成，其中序列編

號第 1347 號之第 10 號位置胺基酸係為麩胺酸。

於某些實施例中，該二聚體係為同二聚體，其係包括第四類胜肽融合蛋白，其中第四類胜肽融合蛋白係選自於由：序列編號第 1307、1308、1336、1337、1340、1339、1340、1341 及 1342 號所組成之群組，以及該第四類胜肽融合蛋白之藥學上可接受鹽類。依據某些實施例，提供一種二聚體，該二聚體係由一第一第四類胜肽與一第二第四類胜肽透過連接物連接而成，係分別選自於由：序列編號第 1307、1308、1336、1337、1339、1340、1341 及 1342 號所組成之群組，以及該胰高血糖素多肽之藥學上可接受鹽類。於另一實施例中，該二聚體之第一及第二第四類胜肽間，係分別選自於由：序列編號第 1307、1308、1336 及 1339 號所組成之群組。

於另一實施例中，該二聚體係為同二聚體，其係包括第四類胜肽，其中第四類胜肽係選自於由：序列編號第 1323、1324、1325、1326、1327、1328、1329、1330 及 1331 號所組成之群組。於另一實施例中，提供一種第四類胜肽二聚體，其中該二聚體之第一及第二胜肽，包含有胺基酸序列，其係分別選自於由：序列編號第 1323、1324、1325、1326、1327 及 1328 號所組成之群組。 於另一實施例中，該二聚體係為同二聚體，其係包括第四類胜肽，其中第四類胜肽係選自於由：序列編號第 1309、1311 及 1312 號所組成之群組，其中該胜肽進一步包括聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至胰高血糖素胜肽之第 11

或 19 號位置。

該第四類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號為第 1301 至 1371 號之任何胺基酸序列，視情況具有多達 1、2、3、4、或 5 個進一步修飾，其係可保留胰高血糖素促效劑活性。

第五類胰高血糖素相關胜肽

於特定實施例中，該胰高血糖素相關胜肽係第五類胰高血糖素相關胜肽，（請參見國際(PCT)專利申請案第 PCT US2008/081333 號，其內容均全體皆引用作為本發明之參考資料。）

關於下列章節之生物序列（序列編號第 1401-1518 號）其係對應於國際專利申請案第 PCT US2008/081333 號之序列編號第 1-118 號。

活性

於特定方面，第五類胰高血糖素相關胜肽（其後係稱做「第五類胜肽」）係可為胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑。胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑成份係用於抑制任何欲抑制胰高血糖素促效作用，而胰高血糖素樣肽-1 活性之同步刺激亦適用。舉例來說，與胰高血糖素樣肽-1 刺激相關之胰高血糖素拮抗劑活性係可用於治療糖尿病，其胰高血糖素拮抗作用已於高血糖症之前臨床模式中證實會導致血糖降低及與胰島素產生相關之胰高血糖素樣肽-1 活性。證

實胰高血糖素樣肽-1 活性之化合物亦已知係可用於治療肥胖及防止體重增加。

於特定實施例中，第五類胜肽據信適於前述胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑之任何用途。此兩種活性分別顯示對於治療代謝疾病具有高度適合性，特別是糖尿病及肥胖症。胰高血糖素拮抗劑活性係用於抑制任何欲抑制胰高血糖素促效作用之環境。當刺激胰島素生成及分泌時，表現胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性可進一步抑制胰高血糖素之內分泌。該兩種藥理作用係具有協同作用以使代謝異常症狀正常化。因此，該第五類胜肽可用於治療高血糖症，或其他導因於血液中高胰高血糖素或血液中葡萄糖過高之代謝疾病。依據某些實施例，利用胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑，例如本文所述之第五類胜肽治療之病患係為一馴養動物，且於另一實施例中係為人類。研究指出，缺乏抑制胰高血糖素之糖尿病患者，有部分藉由加速肝醣分解作用導致餐後高血糖。由口服葡萄糖耐受試驗(Oral Glucose Tolerance Test,OGTT)之血糖分析，且於有或沒有體抑素誘導（somatostatin-induced）之胰高血糖素抑制下，其顯示於較高胰高血糖素時，血糖亦顯著增加。因此，胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑，或如本文所述之第五類胜肽係可用於治療高血糖症，且預期對治療各種不同類型之糖尿病有效，包括第一型、第二型或妊娠性糖尿病（gestational diabetes），或是胰島素依賴性、非胰島

素依賴性糖尿病，且降低糖尿病併發症例如腎疾病、視網膜病變及血管疾病。

此等用以減少食慾及促進體重流失之方法亦預期望可用於減輕體重，避免體重增加，或是治療各種原因之肥胖，包括：藥物引起之肥胖，並減少因肥胖引起之併發症，包括：血管疾病(冠狀動脈疾病、心臟病、週邊血管疾病、缺血再灌流（ischemia reperfusion）等)、高血壓、第二型糖尿病之發生、高血脂及肌肉骨骼疾病。

包含第五類胜肽之藥學組合物，係可使用標準藥學可接受載體及已為本領域之人所熟知之施予路徑而製造且施予於患者。因此，本發明亦包括藥學組合物，該藥學組成物包括一或多個如本文所述之第五類胜肽與藥學可接受載體之組合。該藥學組成物係可包括五類胜肽作為單一藥學活性成份，或將第五類胜肽與一或多種添加之活性劑組合。依據某些實施例，提供一種藥學組合物包括第五類胜肽及胰島素或胰島素類似物。另外，提供一組合物，其係可導致體重降低或防止體重增加，包括序列編號第 1415 或 1451 號之序列，進一步包括將序列編號第 1421 (GPSSGAPPPS)或 1450 號之胺基酸序列連接至序列編號第 1415 或 1451 號之第 24 號位置胺基酸，以及抗肥胖胜肽。適當之抗肥胖胜肽包括美國專利第 5,691,309 號、6,436,435 號或是美國申請第 20050176643 號所揭露者。

第五類胜肽結構

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，包含有胰高血糖素胜肽，該胜肽係藉由刪除胺基端 1 至 5 個胺基酸殘基而修飾(例如，第 1 個胺基酸、前 2 個胺基酸、前 3 個胺基酸、前 4 個胺基酸、前 5 個胺基酸)，且穩定其羧基端部分之 α 螺旋結構(第 12-29 號位置胺基酸，對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號，序列編號第 1401 號)，例如：藉由連接胺基酸對之間側鏈，該胺基酸對係選自包含：第 12 及 16，第 16 及 20、第 20 及 24，第 24 及 28 號位置組成之群組(相對於天然胰高血糖素胜肽序列)，其藉由氫鍵或離子交互作用連接，例如：鹽橋之形成，或共價鍵。此外，第 12-29 號位置胺基酸附近 α 螺旋結構之穩定可藉由於該位置導入一或多個 α,α-雙取代胺基酸以保留所需活性。於某些實施例中，第五類胜肽或其類似物之第 16、17、18、19、20、21、24 或 29 號位置中一、二、三、四或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為 α,α-雙取代胺基酸。舉例來說，第五類胜肽或其類似物之第 16 號位置中一、二、三、四或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為胺基異丁酸，以於沒有鹽橋或內醯胺架橋存在時，提供穩定之 α 螺旋。於某些實施例中，第 16、20、21、或 24 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)中一、二、三或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為胺基異丁酸。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，該胜肽顯示出天然胰高血糖素樣肽-1 於胰高血糖素樣肽-1 受體之最大促效作用之至少 80%，並顯現胰高血糖素拮抗劑活性，其可降低於胰高血糖素受體受胰高血糖素誘發產生 cAMP 最大量之至少 50%，其係以體外模式分析而測定 cAMP 產量。 於某些實施例中，該第五類胜肽於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 90% 之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，且顯現胰高血糖素拮抗劑活性，其可降低於胰高血糖素受體受胰高血糖素誘發產生 cAMP 最大量之至少 80%。

依據某些實施例，第五類胜肽包括序列編號第 1402 號之衍生胜肽，其中該胜肽包括進一步胺基酸取代作用，其中該胰高血糖素胜肽包括於對應序列編號第 1402 號之 1 至 3 個胺基酸之進一步修飾，該胺基酸位置係選自於由第：1、2、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、19、22 及 24 號位置所組成之群組，且於胰高血糖素樣肽-1 受體顯現至少 90%之天然胰高血糖素樣肽-1 活性，且顯現胰高血糖素拮抗劑活性，其可降低於胰高血糖素受體受胰高血糖素誘發產生 cAMP 最大量之至少 80%。

於某些實施例中，穩定第五類胜肽 C 端部分之 α 螺旋結構(第 12-29 號位置胺基酸，對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，其係可藉由，例如：共價性或非共價性架橋之形成，或於第 12 至 29 號位置取代及/或插入 α 螺旋穩定胺基酸，(例

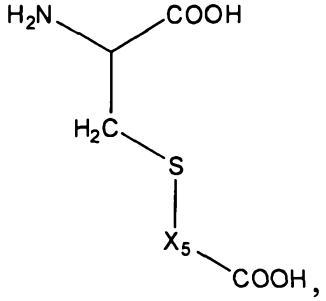
如，α,α-雙取代胺基酸)。於某些實施例中，第五類胜肽或其類似物之第 16、17、18、19、20、21、24 或 29 號位置中一、二、三、四或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為 α,α-雙取代胺基酸，例如：胺基異丁酸(AIB)。舉例來說，第五類胜肽或其類似物之第 16 號位置中一、二、三、四或多個位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為胺基異丁酸，以於沒有鹽橋或內醯胺架橋存在時，提供穩定之 α 螺旋。

於某些實施例中，該第五類胜肽包含序列編號第 1415 或 1451 號，且更具體地說，該序列係選自於由：序列編號第 1405、1406、1407、1408、1409、1416、1417、1418、1419、1422、1423、1424 及 1425 號所組成之群組。於某些實施例中，第五類胜肽包括序列編號第 1415 或 1451 號之衍生胜肽，其中該胜肽包括進一步胺基酸取代作用，位於相對於序列編號第 1415 或 1451 號中一至三個位置之胺基酸，該位置係選自包含第 1、2、5、6、8、9、12、13 及 14 號位置所組成之群組。於某些實施例中，第 1、2、5、6、8、9、12、13 及 14 號位置之取代係為保留性胺基酸取代。於某些實施例中，序列編號第 1405 或 1406 號之第 24 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸。

依據某些實施例中，該第五類胜肽代表一經過進一步修飾之胜肽，其中除了胺基端之刪除之外，係於天然胰高血糖素胜肽之第 6 號位置之苯丙胺酸經修飾，例如，包括於胺基端之

胺基取代為羥基。於進一步實施例中，C 端胺基酸之自然羧酸替代為電中性基團，諸如醯胺或酯。

依據某些實施例中，準備第五類胜肽，其中刪除天然胰高血糖素前 3 至 5 個胺基酸，取代第 9 號位置之（相對於天然胰高血糖素胜肽）胺基酸取代為麩胺酸、同麩胺酸、β-同麩胺酸，半胱胺酸之磺酸衍生物或一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之羧基烷衍生物：



其中 X_5 係為 C_1-C_4 烷基、C_2-C_4 烯基或 C_2-C_4 炔基，且穩定胰高血糖素C端部分之α螺旋結構(第 12-29 號位置胺基酸，對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，其係可藉由，例如：透過一內醯胺架橋，其係介於相對於天然胰高血糖素胜肽之第 12 至 16 號或第 16 至 20 號胺基酸側鏈間。可共價性鍵結形成 7 個原子之連接架橋之胺基酸對例子係於本發明中詳細揭露。於某些實施例中，半胱胺酸之磺酸衍生物係為胱胺酸或同胱胺酸（homocysteic acid）。

於某些實施例中，提供一種該第五類胜肽包含胺基酸序列，其係選自於由：序列編號第 1405、1406、1407 及 14081425 號所組成之群組，其中該胜肽包含有內醯胺橋，係形成於序列

編號第 1405 號之第 7 及 11 號位置，序列編號第 1406 號之第 11 及 15 號位置，序列編號第 1407 號之第 15 及 19 號位置，序列編號第 1408 號之第 19 及 24 號位置，每一序列係進一步修飾而包含一共價性連接至該胜肽之親水性基團。　更具體地說，於某些實施例中，每一具內醯胺之第五類胜肽係可藉由聚乙二醇之共價連接而修飾。舉例來說，包括序列編號第 1405 號之第五類胜肽係可聚乙二醇化於選自於由第 12、15、16、19 及 24 號位置所組成之群；包括序列編號第 1406 號之第五類胜肽係可聚乙二醇化於選自於由第 12、16、19 及 24 號位置所組成之群；包括序列編號第 1407 號之第五類胜肽係可聚乙二醇化於選自於由第 11、12、16 及 24 號位置所組成之群；包括序列編號第 1408 號之第五類胜肽係可聚乙二醇化於選自於由第 11、12、15 及 16 號位置所組成之群。依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，包括序列編號第 1447 或 1448 號，其中胜肽係聚乙二醇化於選自於由第 12、16、19 及 24 號位置所組成之群，相對於序列編號第 1447 或 1448 號之序列。於進一步實施例中，序列編號第 1447 或 1448 號之胜肽係進一步修飾，其係藉由添加序列編號第 1421 號之序列至胜肽之羧基端。

如上述，於某些方面，係提供第五類胜肽，其中天然胰高血糖素之前 5 個胺基酸刪除，胺基端胺基酸(苯丙胺酸)之胺基取代為羥基(例如，第 1 個胺基酸係為苯乳酸)，且一或多個胺基酸對之側鏈彼此連結以穩定期 alpha 螺旋結構，該胺基酸

對係選自於由：第 12 及 16、第 16 及 20、第 20 及 24、及第 24 及 28 號位置所組成之群組，其係相互連接，因此穩定第五類胜肽之 α 螺旋。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，包括序列編號第 1402 號之序列，其係將其第 11 號位置之絲胺酸(對應於天然胰高血糖素之胺基酸編號中第 16 號位置)取代修飾為選自下列胺基酸組成之群組：麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸、同胱胺酸（homocysteic acid），蘇胺酸及甘胺酸。依據某些實施例，序列編號第 1402 號之第 11 號位置絲胺酸取代為選自下列胺基酸組成之群組者：麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸，且於某些實施例中，絲胺酸殘基取代為麩胺酸。依據某些實施例，該第五類胜肽包含序列編號第 1438 之序列。

於某些實施例中，提供一種第五類胜肽，其中兩胺基酸之側鏈間形成有分子內橋以穩定其序列編號第 1402 號胜肽羧基端之三維結構。更具體地說，一或多個胺基酸之側鏈係選自於由下列位置胺基酸對組成之群組：序列編號第 1402 號之第 7 及 11、第 11 及 15、第 15 及 19、第 19 及 23 號位置，其係互相連接，以於 C 端部分穩定 α 螺旋。該兩側鏈可經由氫鍵、離子交互作用（例如：形成鹽橋），或藉由共價鍵連接。 依據某些實施例，連接物之大小為 7 至 9 個原子，且於某些實施例中，連接物之大小為 8 個原子。於某些實施例中，該第五類胜肽係選自包含：序列編號第 1405、1406、1407 及 1408 號所

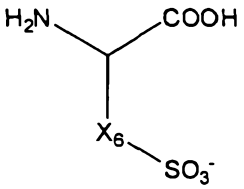
組成之群組。於某些實施例中，該第五類胜肽之羧基端胺基酸具有醯胺基，其係取代存在於天然胺基酸羧酸基。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，其中該類似物包括序列編號第 1409 號之胺基酸序列。於某些實施例中，序列編號第 1409 號胜肽羧基端之三維結構係藉由於胜肽側鏈間形成有共價鍵而穩定。於某些實施例中，該兩胺基酸側鏈係互相鍵結以形成內醯胺環。內醯胺環之大小係可隨其胺基酸側鏈長度而變，於某些實施例中，內醯胺係藉由離胺酸側鏈連接至麩胺酸側鏈而形成。於某些實施例中，該第五類胜肽之羧基端胺基酸具有醯胺基，其係取代存在於天然胺基酸羧酸基。

內醯胺環之醯胺鍵順序可相反(例如內醯胺環可形成於第 12 號位置離胺酸與第 16 號位置麩胺酸，或第 12 號位置麩胺酸與第 16 號位置離胺酸)。依據某些實施例，提供一種序列編號第 1409 號之胰高血糖素類似物，其中至少一個內醯胺環，係形成於胺基酸對之側鏈間，該胺基酸對係選自於由：序列編號第 1409 號中第 7 及 11、第 11 及 15、第 15 及 19 及第 19 及 23 號位置所組成之群組。於某些實施例中，提供一種第五類胜肽包括序列編號第 1410 號之序列，該序列進一步包含有一分子內內醯胺架橋，其係形成於序列編號第 1410 號之第 7 及 11、第 11 及 15 或第 15 及 19 號位置間。於某些實施例中，提供一種第五類胜肽包括序列編號第 1411 號之序列，該序列進一步包含有一分子內內醯胺架橋，其係形成於序列編號第

1411 號之第 7 及 11 或第 11 及 15 號位置間。於某些實施例中，該第五類胜肽包含序列編號第 1417 號之序列。

提供一種額外之第五類胜肽，包括序列編號第 1405 號之衍生物，其中序列編號第 1405 號第 10 號位置之天冬胺酸（天然胰高血糖素之第 15 號位置）取代為麩胺酸，一般性結構之胺基酸如下：



其中 X_6 係為 C_1-C_3 烷基、C_2-C_3 烯類或 C_2-C_3 炔基，及於某些實施例中 X_6 係為 C_1-C_3 烷基，以及於另一實施例中 X_6 係為 C_2 烷基。於某些實施例中，供一種序列編號第 1409 號之第五類胜肽衍生物，其中序列編號第 1409 號第 10 號位置之胺基酸（天然胰高血糖素之第 15 號位置）取代為係選自於由：麩胺酸、胱胺酸、同胱胺酸（homocysteic acid）及同麩胺酸所組成之群。於進一步實施例中，序列編號第 1409 號第 10 號位置之胺基酸（天然胰高血糖素之第 15 號位置）取代為係選自於由：胱胺酸及同胱胺酸所組成之群。於某些實施例中，供一種序列編號第 1406、1407 或 1408 號之第五類胜肽衍生物，其第 10 號位置之胺基酸取代為係選自於由：麩胺酸、胱胺酸、同胱胺酸（homocysteic acid）及同麩胺酸所組成之群。於某些實施例中，該第五類胜肽之羧基端胺基酸具有醯胺基，其係取代存

在於天然胺基酸羧酸基。

於某些實施例中，第五類胜肽之胺基酸至少取代為半胱胺酸，其中半胱胺酸之側鏈殘基更進一步以硫醇反應劑修飾，包括例如：馬來醯亞胺基、乙烯基 （vinyl sulfone）、2-啶二硫化物（2-pyridylthio），鹵化烷基（haloalkyl），以及鹵化醯基（haloacyl）。此等硫醇反應劑可包括羧基、酮基、氫氧基及醚基等，且親水性基團係為例如聚乙二醇單元。於另一實施例中，第五類胜肽之胺基酸取代為離胺酸，且其取代之離胺酸側鏈更進一步以胺類反應劑，例如：羧酸之活性酯(例如琥珀醯亞胺基（succinimido）、酐（anhydride）等)進行修飾，或是親水性基團之醚，例如聚乙二醇。依據某些實施例，相對於序列編號第 1405 號胜肽第 7 號位置之離胺酸取代為精胺酸，及單一取代之離胺酸插入至序列編號第 1405 號第 12、15、16、19 或 24 號位置。

於另一實施例中，如本文所述之第五類胜肽第 22 號位置之甲硫胺酸取代為白胺酸或正白胺酸以防止胜肽之氧化降解。

再者，第五類胜肽，於某些方面亦包含於某些位置之胺基酸取代，且該些位置在胰高血糖素類似物中認為不重要。於某些實施例中，該取代作用係為於一、二或三個位置之保留性胺基酸取代作用，該位置係包括選自於由第 2、5、6、7、8、9、12、13、14、15、16、19、22、23 及 24 號位置所組成之群組。於某些實施例中，該胺基酸係對應於天然胰高血糖素胜

肽之第 16、17、20、21、24 或 29 號位置，且更具體地說，於第 21 及/或 24 號位置取代為半胱胺酸或離胺酸，其中聚乙二醇鏈係共價性連接於該經取代之半胱胺酸或離胺酸。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽包括序列編號第 1409 號之序列，其進一步包含一或多個位於對應於胜肽（包含例如：取代為半胱胺酸）之第 11、12、15、16、19 及/或 24 號位置之額外修飾，其中，該胺基酸取代包含一胺基酸，其係具有適合與親水性基團交聯之側鏈，包括例如：聚乙二醇。該天然胰高血糖素係取代為自然生成之胺基酸或合成（非自然）胺基酸。合成或非自然胺基酸係指不會於體外自然生成之胺基酸，然而可納入如本文所述之胜肽結構。於某些實施例中，提供一種第五類胜肽包括序列編號第 1409 號之序列，其進一步包含有聚乙二醇鏈連接至胜肽之第 16 或 19 號位置。於其他實施例中，胰高血糖素類似物之 C 端經修飾而以將其羧酸基取代為醯胺基。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽，其包含有胰高血糖素類似物，係選自於由下列序列所組成之群：

R_1-Phe-

Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn- Thr-R_2(序列編號第 1439 號)，

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg

-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Xaa-Asn-Thr-R_2 (序列編號第 1413 號)，

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn- Thr -R_2 (序列編號第 1414 號)以及

R_1-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu- Xaa-Asn- Thr -R_2 (序列編號第 1412 號)，

其中：第 4 號位置之Xaa=天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸或同胱胺酸（homocysteic acid），第 10 號位置之Xaa=天冬胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid），第 16 號位置之Xaa=天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸，以及第 19 號位置之Xaa=麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸，第 22 號位置之Xaa=甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸，R_1係為OH或NH_2，且R_2係為Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (序列編號第 1421 號)，Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa (序列編號第 1450 號；其中Xaa=半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸)，COOH或$CONH_2$，其中該胜肽係視情況於序列編號第 1413 號之第 16 號位置、序列編號第 1414 號之第 19 號位置以及序列編號第 1412 號之第 16 及 19 號位置聚乙二醇

化。於某些實施例中，序列編號第 1412 至 1414 及 1439 號之第 24 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸。依據某些實施例，該胜肽包含序列編號第 13 或 1414 號之序列，其中R_1為OH。依據某些實施例，該胜肽包含序列編號第 1413 或 1414 號之序列，其中R_1為OH且R_2為$CONH_2$。依據某些實施例，該胜肽包含序列編號第 1413 或 1414 號之序列，其中R_1為OH，R_2為$CONH_2$，且第 24 號位置之蘇胺酸取代為甘胺酸。

於某些實施例中，第五類胜肽係可進一步修飾，藉由於對應天然胰高血糖素之胺基酸位置進行取代，而包括一或多個天然胰高血糖素樣肽-1 殘基之胺基酸。舉例來說，該第五類胜肽係可包括一或多個之胺基酸取代，其係位於第 2、3、17、18、21、23、及 24 號位置中任何位置 (對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)。於特定實施例中，該第五類胜肽藉由一個或多個下列胺基酸取代而修飾：第 2 號位置絲胺酸取代為丙胺酸，第 3 號位置麩醯胺酸取代為麩胺酸，第 17 號位置精胺酸取代為麩醯胺酸，第 18 號位置精胺酸取代為丙胺酸，第 21 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸，第 23 號位置纈胺酸取代為異白胺酸，以及第 24 號位置麩醯胺酸取代為丙胺酸(胺基酸位置係對應於天然胰高血糖素之序列)。於特定實施例中，該第五類胜肽藉由第 2 號位置絲胺酸取代為丙胺酸及第 3 號位置麩醯胺酸取代為麩胺酸而修飾。於另一特定實施例中，該第五類胜肽藉由下列所有胺基酸取代而修飾：第 17 號位置精胺酸取代

為麩醯胺酸，第 18 號位置精胺酸取代為丙胺酸，第 21 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸，第 23 號位置纈胺酸取代為異白胺酸，以及第 24 號位置麩醯胺酸取代為丙胺酸(胺基酸編號對應天然胰高血糖素)。於又一特定實施例中，該第五類胜肽經修飾而僅包含第 21 號位置之麩胺酸(對應序列編號第 1401 號之編號）。因此，該第五類胜肽係可包含序列編號第 1460 至 1470、1473 至 1478、1480 至 1488、1490 至 1496、1503、1504、1506 以及 1514 至 1518 之任何胺基酸序列。

於此亦提供一種第五類胜肽或其結合物包括(1)透過本文所述之方法形成之穩定 α 螺旋，（例如：透過分子內架橋，或一或多個 α,α-雙取代胺基酸之結合，或第 16 號位置之酸性胺基酸（對應序列編號第 1401 號之編號），或其組合；(2) C 端羧基取代為 C 端醯胺或酯，以及(3) A-B-C 之一般性結構，

其中 A 係選自於由下列所組成之群：

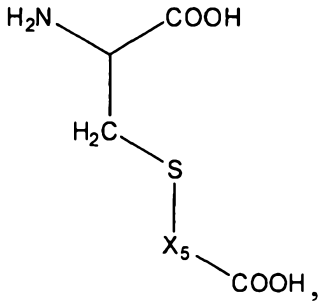
(i) 苯乳酸(PLA)；

(ii) 苯乳酸之氧化衍生物；以及

(iii) 一種 2 至 6 個胺基酸之胜肽，其中該胜肽之兩連續胺基酸透過酯鍵或醚鍵而連接；

B 代表序列編號第 1401 號之胺基酸 p 至 26，其中 p 係為 3、4、5、6 或 7，視情況包含由一或多個胺基酸修飾，如本文所述，任何述及第五類胜肽之修飾。舉例來說，該一或多個胺基酸修飾係選自於由下列所組成之群：

(iv) 第 9 號位置之天冬胺酸(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)取代為麩胺酸，半胱胺酸之硫酸化衍生物、同麩胺酸、β-同麩胺酸或一種半胱胺酸之烷羧化衍生物、或一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之羧基烷衍生物：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基；

(v) 取代第 10、20 及 24 號位置(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)胺基酸中之一或二個胺基酸，其係以一共價性連接於酯、醚、硫醚、醯胺或烷基胺鍵結之胺基酸取代；

(vi) 取代第 16、17、20、21 及 24 號位置(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)胺基酸中之一或二個胺基酸，其係以選自於由下列胺基酸所組成之群組而取代：半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸以及乙醯基苯丙胺酸(Ac-Phe)，其中群組之胺基酸係共價性連接至親水性基團；

(vii) 第 15 號位置之天冬胺酸(對應序列編號第 1401

號之胺基酸編號)取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸以及同胱胺酸（homocysteic acid）；

(viii) 將第 16 號位置之絲胺酸(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸以及同胱胺酸（homocysteic acid）；

(ix) 第 17 號位置精胺酸取代為麩醯胺酸，第 18 號位置精胺酸取代為丙胺酸，第 21 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸，第 23 號位置纈胺酸取代為異白胺酸，以及第 24 號位置麩醯胺酸取代為丙胺酸(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)；

(x) 第 16 號位置絲胺酸取代為麩胺酸，第 20 號位置麩醯胺酸取代為麩胺酸，或第 24 號位置麩醯胺酸取代為麩胺酸(對應序列編號第 1401 號之胺基酸編號)；其中 C(於 A-B-C 之一般性結構)係為選自於由下列所組成之群：

(vii) X;

(viii) X-Y;

(ix) X-Y-Z;

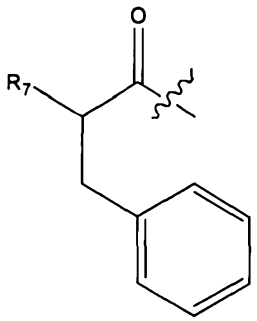
(x) X-Y-Z-R10;

其中 X 係為甲硫胺酸、白胺酸，或正白胺酸；Y 係為天冬醯胺酸或帶電荷之胺基酸；Z 係為蘇胺酸、甘胺酸、半胱胺酸、離胺酸、鳥胺酸(Orn)、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

(Ac-Phe)，或帶電荷之胺基酸；其中 R10 係選自於由序列編號第 1421、1426、1427 及 1450 號所組成之群組。

於特定方面，該類胜肽包括苯乳酸之氧化衍生物。 如本文所述之「苯基乳酸之氧化衍生物」係指包括有苯乳酸修飾結構之化合物，其氫氧基取代為O-R_{11}，其中R_{11}係為一化學基團。就此點而言，苯乳酸之氧化衍生物係可為，例如：苯乳酸之酯或醚。

製造苯乳酸之氧化衍生物係為該領域所熟習之技術。舉例來說，苯乳酸之氧化衍生物為苯乳酸之酯時，酯基係可藉由苯乳酸之羥基與具有親核性之羰基反應形成。親核反應係可為經由任何適當親核劑，包括但不限於胺類或羥基。因此，苯乳酸之酯係可包括化學式 IV 之結構：



化學式 IV

其中 R7 係為藉由苯乳酸之羥基與具有親核性之羰基反應形成之酯。

具有親核性之羰基(與苯乳酸之羥基反應以形成酯)係可為，例如：羧酸，羧酸衍生物，或羧酸之活化酯。羧酸衍生物係可為，但不限於：醯氯化物、酸酐化物（acid anhydride）、

醯胺、酯或亞硝酸鹽。羧酸之活化酯係可為例如：N-羥基琥珀硫亞氨(N-hydroxysuccinimide, NHS)，甲苯磺酸鹽(tosylate, Tos)，碳二醯胺（carbodiimide）或六氟磷酸鹽（hexafluorophosphate）。於某些實施例中，該碳二醯胺係為1,3-二環己基碳二亞胺 (1,3-dicyclohexylcarbodiimide, DCC)、1,1'-羰基二咪唑(1,1'-carbonyldiimidazole, CDI)，1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二醯胺氫氯化鹽(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride, EDC)或 1,3-雙異丙基碳二醯胺 (1,3-diisopropylcarbodiimide, DICD)。於某些實施例中，六氟磷酸鹽係選自於由下列之所組成之群組：六氟磷酸鹽、苯甲醯三唑-1基-氧基-三(二甲基胺)-磷六氟磷酸鹽（benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, BOP）、(苯并三唑-1-基-氧基)-三-咯烷基膦六氟磷酸鹽（benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate, PyBOP）、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸鹽（2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate , HATU），以及 O-苯並三唑-N,N,N',N'-四甲基 六氟磷酸鹽（o-benzotriazole-N, N, N,N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-phosphate(HBTU)）。

以羥基參與反應製造醚之方法係為該領域之習知技術(例如苯乳酸之羥基)。舉例來說，係可利用苯乳酸之羥基與鹵化烷基或甲苯磺酸烷醇以形成酯鍵。

於一特定實施例中，透過一含氧鍵結連接至苯乳酸(例如：透過酯或醚鍵)之化學基團係為聚合物(例如聚烯烴基二醇)、碳水化合物、胺基酸、胜肽、或脂質，例如脂肪酸或類固醇。

於一特定實施例中，其化學基團係為胺基酸，視情況可為胜肽之一部份，例如在化學式 IV 中為縮酯環肽（depsipeptide）。就此點而言，苯乳酸可能位於該胜肽之胺基端胺基酸殘基以外之位置，此等胜肽對苯乳酸殘基包括一或多個(例如 1、2、3、4、5、6，或更多)胺基端胺基酸。舉例來說，該胜肽係可包括於位置 n 之苯乳酸，其中 n 為該胜肽之第 2、3、4、5，或 6 號位置。

胺基酸之胺基端連接至苯乳酸殘基係可以經由合成或自然發生。於一特定實施例中，該胺基端連接至苯乳酸殘基之胺基酸係為自然發生之胺基酸。於某些實施例中，該胺基端連接至苯乳酸殘基之胺基酸係為天然胰高血糖素之胺基端胺基酸。舉例來說，該胜肽可於胺基端包括：序列編號第 1452 至 1456 之任何胺基酸序列，其中苯乳酸係透過酯鍵連接至蘇胺酸：

序列編號第 1452 號 His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1453 號 Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1454 號 Gln-Gly-Thr-PLA

序列編號第 1455 號 Gly-Thr-PLA

序列編號第 1456 號 Thr-PLA

於另一實施例中，胺基端其中之一或多個胺基酸係可以取代為天然胰高血糖素所包含之其他胺基酸。舉例來說，當該胜肽於第 5 或 6 號位置為苯乳酸時，係可降低其第 1 及/或 2 號位置之胺基酸對於第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之敏感性。More particularly, in some embodiments, position 1 of the peptide is an amino acid selected from the group consisting of D-histidine, alpha, alpha-dimethyl imidiazole acetic acid (DMIA), N-methyl histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid, desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and homo-histidine.更具體地說，於某些實施例中，該胜肽第 1 號位置取代為胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。同時，舉例來說，當該胜肽於第 4、5 或 6 號位置為苯乳酸時，該胜肽之第 3 號位置係為麩胺酸，和天然胰高血糖素於該位置為麩醯胺酸之情形相反。於本發明之例示實施例中，該胜肽包含序列編號為第 1457 至 1459 號之胺基端胺基酸序列。

當該胜肽包括化學式IV之結構時，此聚合物係可為任何可與苯乳酸之羥基反應之聚合物。該聚合物可以為一自然或正常包含有一親核劑之羰基。另外，該聚合物亦可由衍生地包含具有親核劑之羰基。該聚合物係可為下列任一之衍生聚合物：聚烯烴基二醇、聚烯烴基氧化物、聚烯烴基對酞酸酯，丙烯酸或甲基丙基酸之酯類，包括：聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二酯)、聚(甲基苯丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(異丙基丙烯酸酯)、聚(異丁基丙烯酸酯)，及聚(丙烯酸十八酯)；聚乙烯化合物，包括：聚乙烯醇、聚乙烯酯、聚乙烯醚、聚乙烯鹵化物、聚(乙酸乙烯)、聚乙烯氫吡咯酮、聚葡萄糖苷、聚矽氧烷、聚胺甲酸酯及其共聚物，纖維素包括烷基纖維素、羥烷基纖維素、纖維素酯、纖維素醚、硝基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲纖維素、羥丁基甲纖維素、乙酸纖維素、丙酸纖維素、乙酸丁酸纖維素、醋酸鄰苯二甲酸纖維素羧乙基纖維素、三醋酸纖維素、磺酸鈉鹽纖維素、聚丙烯、聚乙烯包括：聚(乙二醇)、聚(環氧乙烯)，聚(對苯二甲酸乙二酯)及聚苯乙烯。

該聚合物係可為一生物可降解之聚合物，包括一合成性生物可降解之聚合物(例如乳酸及乙醇酸之聚合物、聚酸酐、聚(正)酯、聚胺甲酸酯、聚(丁酸)、聚(戊酸)，以及聚（乳酸-

己內酯共聚物)（poly(lactide-cocaprolactone)），以及一種自然生物可降解之聚合物(例如藻酸及其他多醣類，包括：聚葡萄糖、纖維素、膠原蛋白)，及其化學衍生物(化學基團之取代、添加，例如烷基、烯烴基、氫氧化、氧化，及其他該領域具有通常知識者所熟知之修飾作用)，血清白蛋白及其他親水性蛋白質(例如：玉蜀黍及其他醇溶蛋白（prolamine）以及疏水性蛋白質))，及其共聚物或混合物。一般而言，此類材料係可經由酵素水解或經由體內水分，藉由表面或整體侵蝕而分解。

該聚合物可以是一具生物黏附性之聚合物，例如於 H. S. Sawhney, C. P. Pathak and J. A. Hubbell in Macromolecules, 1993, 26, 581-587 所述，其教學於此引用作為本說明書之參考資料：聚透明質酸、酪蛋白、明膠、明膠蛋白（glutin）、聚酸酐、聚丙烯酸、藻酸、幾丁質、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚（甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸異丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸異癸酯)、聚(甲基丙烯酸十二酯)、聚(甲基苯丙烯酸酯)、聚(甲基丙烯酸酯)、聚(異丙基丙烯酸酯)、聚(異丁基丙烯酸酯)，及聚(丙烯酸十八酯)。

於某些實施例中，該聚合物係為水溶性聚合物。適當之水溶性聚合物包括在該領域熟習此技藝者所知，例如聚乙烯氫咯酮、羥丙基纖維素(HPC; Klucel)、羥丙基甲基纖維素(HPMC; Methocel)、硝基纖維素、羥丙基乙基纖維素、羥丙基

丁基纖維素、羥丙基戊基纖維素、羥丙基乙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素 (Ethocel)、羥乙基纖維素，各種烷化纖維素、羥烷化纖維素，各種酯纖維素、羧基纖維素、羧甲基纖維素鈉鹽、羧甲基纖維素鈣鹽、醋酸乙烯/巴豆酸共聚物，聚羥烷甲基丙烯酸、羥甲基甲基丙烯酸、甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸、聚丙烯酸甲酯、順丁烯二酸酐/甲基乙烯酯共聚物、聚烯醇、聚丙烯酸鈉鹽及鈣鹽、聚丙烯酸、酸性羧基聚合物、羧酸聚甲烷、羧酸烯聚合物、聚氧乙烯、聚氧丙烯共聚物、甲基乙烯基醚-順丁烯二酸酐共聚物、羧甲基醯胺、甲基丙烯酯鉀鹽-二烯苯共聚物、聚氧乙烯乙二醇、聚環氧乙烷，及其衍生物、鹽類及其組合。

於一特定實施例中，該聚合物係為一聚烯烴二醇，包括，例如：聚乙二醇(PEG)。

該碳水化合物係可為任何提供之碳水化合物，其係包含或製造而包括羰基與α離去基。該碳水化合物，舉例來說係可為一經衍生化而包含羰基與α離去基者。就此點而言，此碳水化合物係可為下列衍生形式：單醣(例如：葡萄糖、半乳糖、果糖)，單醣(例如：蔗糖、乳糖、麥芽糖)，寡醣(例如棉子糖、水蘇糖（stachyose）)，多醣(例如澱粉、澱粉酵素、支鏈澱粉、纖維素、幾丁質、癒創聚葡糖（callose），海帶聚糖，木聚糖，甘露聚糖，褐藻多醣（fucoidan），半乳糖甘露聚糖)。

該脂質可以是任何脂質，係包含包含羰基與 α 離去基。

該脂質，舉例來說，係可經衍生而包含羰基。就此而言，此脂質係可為脂肪酸之衍生物(例如：C4-C30 之脂肪酸、二十酸、前列腺素、白三烯素、凝血脂素、N-醯基膽胺)，甘油脂(例如：單、雙、三取代甘油)，甘油磷脂(磷脂醯膽鹼、磷脂醯肌醇、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯絲胺酸)，神經鞘脂質(例如：神經胺醇、腦醯胺)，固醇類(例如：類固醇、膽固醇)，戊烯醇，糖脂質，聚酮化合物。油、臘質、膽固醇、固醇、脂溶性維他命、單酸甘油、二酸甘油、三酸甘油、磷脂質。

於某些實施例中，R7 之分子量約 100kDa 或更少，例如：約 90kDa、80kDa、70kDa、60kDa、50kDa、40kDa 或更少。因此，R7 之分子量約 35kDa 或更少，例如：約 30kDa、25kDa、20kDa、15kDa、10kDa、5kDa 或更少、或約 1kDa。

於另一實施例中，該胜肽包含 A-B-C 之一般性結構，當為 A 時，該胜肽 A 中 2 至 6 個胺基酸，其中兩連續胺基酸係由酯鍵或醚鍵所連接。酯或醚鍵結係可為，例如：於第 2 及 3 號、第 3 及 4 號、第 4 及 5 號、第 5 及 6 號胺基酸之間。該胜肽 A 係可視情況進一步地修飾，藉由共價鍵結於另一化學官能基，包括：連接至一聚合物(例如親水性聚合物)、烷基化或醯基化。

於特定實施例中，上述包含苯乳酸之第五類胜肽經修飾而包含苯乳酸之氧化衍生物，例如，苯乳酸之酯類或醚類。舉例來說，該第五類胜肽係可包含序列編號第 1402、1405 至

1420、1422 至 1425、1432 至 1436、1438 至 1439、1445 以及 1451 號之任何胺基酸序列，其中苯乳酸係透過一酯鍵或醚鍵連接至胺基酸、胜肽、聚合物、醯基，或烷基。該胺基酸、胜肽、聚合物、醯基，或烷基係為任何如本文所述者。於此情形中，該苯乳酸透過酯鍵連接至胺基酸或胜肽，則該第五類胜肽被視為縮酯環肽。

同時，於另一特定實施例中，前述缺少苯基乳酸之第五類胜肽係可經修飾以於二連續胺基酸之間包含至少一酯鍵或醚鍵，該二連續胺基酸係介於 N 端到第 7 號位置間(對應天然胰高血糖素之編號)。於特定實施例中，該第五類胜肽於兩連續胺基酸間至少包含一酯鍵或一醚鍵。於一更具體之實施例中，該第五類胜肽包含序列編號第 1401 號之 N 端 6 個胺基酸及 N 端 6 個胺基酸中兩連續胺基酸，其係透過酯或醚鍵連接。

該 A 胜肽係可包括任何經由合成或自然生成之胺基酸，其中至少兩連續胺基酸透過酯鍵或醚鍵連接。於一特定實施例中，該 A 胜肽包括天然胰高血糖素之胺基酸。第 1 或 2 號位置處之胺基酸係為一胺基酸，其係可降低被第四型雙胜肽蛋白水解酶 (第四型雙胜肽蛋白水解酶)切割之敏感性。舉例來說，該 A 胜肽係可包含第 1 號位置之胺基酸，其係選自於由：D -組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸所組成之群。更

具體地說，於某些實施例中，該 A 胜肽之第 2 號位置係為一胺基酸，其係選自於由 D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸及胺基異丁酸 (AIB)所組成之群。同時，舉例來說，該 A 胜肽之第 3 號位置係為麩胺酸，和天然胰高血糖素為麩醯胺酸之情形相反。因此，具有 A-B-C 一般性結構之胜肽包含胺基酸序列如下：

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1507 號)；

Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1508 號)；或

Xaa3-Thr-Gly-Phe (序列編號第 1509 號)；

其中Xaa_1選自於由下列所組成之群：組胺酸、D-組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸、咪唑乙酸（imidazole acetic acid）、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、及同組胺酸；Xaa_2選自於由下列所組成之群：絲胺酸、D-絲胺酸、D-丙胺酸、纈氨酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、N-甲基丙胺酸以及胺基異丁酸(AIB)；以及Xaa_3係為麩醯胺酸或麩胺酸。

於某些實施例中，B 有高達三個胺基酸修飾。舉例來說，B 代表於序列編號第 1401 號之天然胺基酸序列有至少一或更多之保留性胺基酸修飾。

於另一實施例中，B 包括一或多個胺基酸修飾，其係選自於由如本文所述之(iv)至(x)所組成之群組。於一特定實施例中，B 包括如本文所述之(v)及(vi)之一或二者之胺基酸修飾。

於一進一步實施例中，B 包括選自於由(iv)、(vii) 、(viii) 、及(x)，同時包括(v)及(vi)之胺基酸修飾所組成之群組之一或其組合。

如本文所述，包含一般性結構 A-B-C 之胜肽係可包括於羧基端之一或多個帶電荷胺基酸。例如，如本文所述之 Y 及/或 Z。該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽係可以添加或取代方式進一步當 C 包括 X-Y-Z 時，包括有：由羧基端往 Z 之 1 至 2 個帶電荷胺基酸(例如：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸)。於一特定實施例中，Y 係為天冬胺酸。

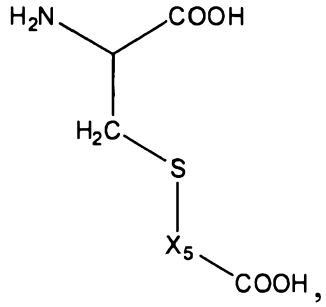
於某些實施例中，該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽係包含有親水性基團，其係共價性鍵結於該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽中第 1、16、20、21 或 24 號位置（對應序列編號第 1401 號之編號）或其 N 或 C 端殘基。於一特定實施例中，親水性基團係連接至該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽之半胱胺酸殘基。就此點而言，天然胰高血糖素(序列編號第 1401 號)第 1、16、20、21 或 24 號位置係可取代為半胱胺酸殘基。此外，包括有親水性基團之半胱胺酸殘基係可添加至該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽之羧基端中於第 30 或 40 號位置，例如：當該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽包含羧基端延伸時（其位置對應序列編號第 1401 號之編號）。此外，親水性基團係可透過羥基基團結合於該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽之苯乳酸。其中親水性基團係可為任何如本文所述者，例如：聚乙二醇。

於一特定方面，該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽包括有穩定 α 螺旋，其係藉由分子內架橋結合而成。 於一特定方面，該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽包括有穩定 α 螺旋，其係藉由分子內架橋結合而成。 該內醯胺架橋係介於第 9 及 12 號位置胺基酸間、第 12 及 16 號位置胺基酸 間、第 12 及 16 號位置胺基酸間、第 16 及 20 號位置胺基酸間、第 20 及 24 位置胺基酸間，或第 24 及 28 號位置胺基酸間（對應序列編號第 1401 號之編號）。於一特定實施例中，第 12 及 16 號位置胺基酸間、第 16 及 20 號位置胺基酸間（對應序列編號第 1401 號之編號）透過內醯胺架橋而連接。其他位置之內醯胺橋係依此類推。

於某些實施例中，該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽係可以添加或取代方式包含有 α,α-雙取代胺基酸，例如：位於第 16、20、21 或 24 號位置中任何位置（對應序列編號第 1401 號之編號）。某些實施例中，該 α,α-雙取代胺基酸為胺基異丁酸。於一特定實施例中，該胺基異丁酸（AIB）位於第 16 號位置（對應序列編號第 1401 號之編號）。

於某些實施例中，該包含一般性結構 A-B-C 之胜肽係可以添加或取代方式包含有 α,α-雙取代胺基酸，例如：位於第 16、20、21 或 24 號位置中任何位置（對應序列編號第 1401 號之編號）。該酸性胺基酸，於某些實施例中，係為包括磺酸之側鏈或羧酸側鏈之胺基酸。於一更具體實施例中，該酸性胺基酸

係選自於由：麩胺酸、天冬胺酸、同麩胺酸、一半胱胺酸之磺酸衍生物、胱胺酸（cysteic acid）、同胱胺酸及一種由半胱胺酸衍生出且包含下列化學結構之烷基化衍生物：



其中X_5係為C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基或C_2-C_4炔基。

於一特定實施例中，該第五類胜肽係可包括胺基酸序列，係選自包含序列編號第 1460 至 1470、1473 至 1478、1480 至 1488、1490 至 1496、1503、1504、1506，以及 1514 至 1518 號所組成之群組中，或包括表 13 中胜肽 2 至 6、表 14 中 胜肽 1 至 8、表 15 中胜肽 2 至 6 及表 15 中胜肽 8 至 9 中任何之胺基酸序列。

表 13:內醯胺、Cex 胰高血糖素(6-39)胜肽及胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性

			GLP-1 (nM)	Glu (nM)
1	E9, K12,E16	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTG PSSGAPPPS	14 51	76 2
2	E9, K12E16(lactam)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTG PSSGAPPPS	63	2008
3	E9, E16K20(lactam)	FTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNTG PSSGAPPPS	36	42
4	D9, K12E16(Lactam)	FTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTG PSSGAPPPS	11 8.7	828
5	[PLA6, E9, K12E16(Lactam)	PLA-TSEYSKYLDERRAQDFVQWLMN TGPSSGAPPPS	6	72
6	[PLA6, E9, E16K20(Lactam)]	PLA-TSEYSKYLDERRAKDFVQWLMN TGPSSGAPPPS	20	20

表 14:內醯胺胰高血糖素(第 1 至 29、2 至 29、4 至 29 及 6 至 29 號位置)胜肽及其胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性 (PA =部分拮抗劑)

		胰高血糖素樣肽-1 EC50 (nM)	胰高血糖素 IC50 (nM)
	胰高血糖素 HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT		0.2~1.0 *
	胰高血糖素樣肽-1 (aa 1-30) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWlVKGR	0.02~0.1	
1	[PLA6, D9, E16K20(lactam), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	5~25	10~30

2	[PLA6, D9, K12E16(Lactam), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAQDFVQWLM DT	177	63
3	[PLA6, D9, E16, K20E24(Lactam), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAKDFVEWLM DT	239	74
4	[PLA6, D9, E16, E24K28(lactam)]G(6~29) PLA TSDYSKYLDERRAQDFVEWLM KT	289	22
5	[E9, E16K20(lactam), D28]G(4~29) GTFTSEYSKYLDERRAKDFVQW LMDT	151	10~30
6	[E9, E16K20(lactam), D28]G(2~29) SQGTFTSEYSKYLDERRAKDFV	203	49 (PA)

	QWLMDT		
7	[A2E3, E16K20(Lactam),D28]G(2~29) AEGTFTSEYSKYLDERRAKDFV QWLMDT	175	63
8	[A2E3, E16K20(Lactam), D28]G(1~29) HAEGTFTSEYSKYLDERRAKDF VQWLMDT	0.2	130 (PA)
9	ANK2 (Bayer 胜肽) HSQGTFTSDY ARYLDARRAREFIKWL VRGRG	0.28	促效劑

* * EC50 於胰高血糖素受體

表 15:混合促效劑/拮抗劑之資料

胰高血糖素 (6-CEX) 類似物				
1	E9, K12,E16	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNT GPSSGAPPPS	1451	762

2	E9, K12E16(lactam)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNT GPSSGAPPPS	63	2008
3	E9, E16K20(lactam)	FTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNT GPSSGAPPPS	36	42
4	D9, K12E20(lactam)	FTSDYSKYLDERRAQDFVQWLlMN TGPSSGAPPPS	18	828
5	[PLA6, E9, K12E20(lactam)	PLA-TSEYSKYLDERRAQDFVQWL MNTGPSSGAPPPS	6	72
6	[PLA6, E9, E16K20(Lactam)]	PLA-TSEYSKYLDERRAKDFVQWL MNTGPSSGAPPPS	20	20

胰高血糖素 D^9(6-29) 類似物

			GLP-1 EC50 (nM)	Glucagon IC50 (nM)
7	PLA 6, D9, D28	PLA-TSDYSKYLDSRRAQD FVQWLMDT	-700	tbd
8	PLA6, D9, K12E20(Lactam)	PLA-TSDYSKYLDERRAQD FVQWLMDT	21	13
9	PLA6, D9, E16K20(lactam)	PLA-TSDYSKYLDERRAKD FVQWLMDT	4	6

於某些實施例中，該包含 A-B-C 之一般性結構之胜肽，係為一第五類胜肽。於某些實施例中，該胜肽顯現出天然胰高血糖素樣肽-1 於胰高血糖素樣肽-1 受體之最大促效作用為至少 50%，以及天然胰高血糖素於胰高血糖素受體之最大反應抑制作用為至少 50%。 於某些實施例中，該胜肽顯現出天然胰高血糖素樣肽-1 於胰高血糖素樣肽-1 受體之最大促效作用為至少 55%、60%、70%、80%、90%、95%或約 100%。 該胜肽以取代或添加方式係可顯現出天然胰高血糖素於胰高血糖素受體之最大反應抑制作用為至少 55%、60%、70%、80%、90%、95%或約 100%。

於某些實施例中，提供一種具有第五類胜肽或其類似物之胜肽，其係包含：

(1) 賦予胰高血糖素拮抗劑活性之修飾，包括但不限於：

(a) 將第 6 號位置之苯丙胺酸取代為苯乳酸(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，其係包括胺基端之刪除，視情況刪除野生型胰高血糖素胺基端第 1 至 5 個胺基酸；或

(b) 刪除野生型胰高血糖素胺基端第 2 至 5 個胺基酸；視情況將第 9 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸，麩胺酸、同麩胺酸或半胱胺酸之磺酸衍生物(對應於野

生型胰高血糖素之胺基酸編號)；

以及

(2)賦予胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性之修飾，包括但不限於：

(a)於野生型胰高血糖素之第 12 至 29 號位置胺基酸間取代或插入 α,α-雙取代胺基酸，例如：於第 16、17、18、19、20、21、24 或 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之一、二、三、四或更多；

(b)於野生型胰高血糖素之第 12 至 29 號胺基酸加入一分子內架橋，例如：鹽橋、內醯胺橋或另一種共價鍵結；或

(c)於對應於胰高血糖素樣肽-1 之位置進行一或多個位置之胺基酸取代，包括第 2、3、17、18、21、23 及 24 號位置(對應於天然胰高血糖素之胺基酸編號)，包括例如：第 2 號位置絲胺酸取代為丙胺酸，第 3 號位置麩醯胺酸取代為麩胺酸，第 17 號位置精胺酸取代為麩醯胺酸，第 18 號位置精胺酸取代為丙胺酸，第 21 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸，第 23 號位置纈胺酸取代為異白

胺酸，及/或第 24 號位置麩醯胺酸取代為丙胺酸；或

(d)其他用以穩定第 12 至 29 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)之 α 螺旋結構之修飾作用；

以及

(3)其他增強胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性之修飾，例如：

(a)將羧基端羧基取代為醯胺或酯；

且視情況

(4)具有下列之一或多種修飾：

(a)共價連接於一親水性基團，例如：聚乙二醇，如於胺基端，或第 6、16、17、20、21、24、29、40 號位置，或在羧基端胺基酸；及/或

(b) 醯基化及烷基化；且視情況

(5)具有下列之一或多種額外修飾：

(a) 胺基酸之共價連接，係連接至其胺基端，例如：1 至 5 個胺基酸連接至胺基端，視情況透過一酯鍵鍵結於第 6 號位置之苯乳酸(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)，視情況於第 1 或 2 號位置修飾，如本文所述，以改善對

第四型雙胜肽蛋白水解酶切割之抗性；

(b) 刪除第 29 及/或 28 號位置胺基酸，及視情況於第 27 位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)；

(c) 胺基酸共價連接至其羧基端；

(d) 保留性或非保留性取代、添加或刪除而保留所需活性，舉例來說，於第 2、5、7、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、21、24、27、28 或 29 號位置中一或多個保留性取代，第 10 號位置之酪胺酸取代為纈胺酸或苯丙胺酸，第 12 號位置之離胺酸取代為精胺酸，一或多個位置取代為丙胺酸；

(e) 第 15 號位置之天冬胺酸取代為麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸（cysteic acid）或同胱胺酸，其係可減少降解；或修飾第 16 號位置之絲胺酸，舉例來說，取代為蘇胺酸、胺基異丁酸、麩胺酸或其他帶負電荷胺基酸，其係具有 4 個原子長度側鏈，或任何麩胺酸、同麩胺酸、同半胱胺酸之取代，其係亦可減少因切割天冬胺酸 15-絲胺酸 16

（Asp15-Ser16）胜肽鍵所造成之降解；

(f) 第 27 號位置之甲硫胺酸之修飾而達成，例如：取代為白胺酸或正白胺酸，以減少氧化性降解；

(g) 修飾第 20 或 24 號位置之麩醯胺酸，例如取代為丙胺酸或胺基異丁酸（AIB）以降低因麩醯胺酸脫胺化導致之降解；

(h) 第 21 號位置天冬胺酸進行修飾，例如，取代為麩胺酸，其係可減少透過天冬胺酸之脫水作用而發生之降解，該天冬胺酸之脫水作用係形成環化琥珀醯亞胺，其後藉異構化反應產生異天冬胺酸（iso-aspartate）；

(j) 如本文所述之同二聚體化或異二聚體化；以及

(k) 上述之組合。

應當瞭解於同類之任何修飾作用皆可及/或與不同類之修飾作用組合使用。應當瞭解於同類之任何修飾作用皆可及/或與不同類之修飾作用組合使用。例如，(1)(a)之修飾作用係可與(2)(a)及(3)組合；(1)(a)之修飾作用係可與(2)(b)組合，例如，內醯胺架橋或鹽橋，及(3)；(1)(a)之修飾作用係可與(2)(c)及(3)組合；(1)(b)之修飾作用係可與

(2)(a)及(3)組合；(1)(b)之修飾作用係可與(2)(b)組合，例如內醯胺架橋或鹽橋，及(3)；(1)(b)之修飾作用係可與(2)(c)及(3)組合；前述之任一係可與(4)(a)及/或(4)(b)組合；前述之任一係可與(5)(a)至(5)(k)組合。

於例示實施例中，第 16、20、21、或 24 號位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號) 中一、二、三或所有位置(對應於野生型胰高血糖素之胺基酸編號)取代為胺基異丁酸(AIB)。

於例示實施例中，分子內架橋係鹽橋。

於其他例示實施例中，分子內架橋係共價鍵，例如：內醯胺架橋。於某些實施例中，該內醯胺架橋係介於第 9 及 12 號位置胺基酸間、第 12 及 16 號位置胺基酸 間、第 12 及 16 號位置胺基酸間、第 16 及 20 號位置胺基酸間、第 20 及 24 位置胺基酸間，或第 24 及 28 號位置胺基酸間（對應序列編號第 1401 號之編號）。

於某些實施例中，醯基化係位於第 6、10、20、或 24 號位置或胺基端或羧基端（對應序列編號第 1401 號之編號）。

於例示實施例中，該修飾包含：

(i) 第 15 號位置天冬胺酸（對應序列編號第 1401 號之編號）取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸；

(ii) 第 16 號位置絲胺酸（對應序列編號第 1401 號之編號）取代為胱胺酸、麩胺酸、同麩胺

酸及同胱胺酸（homocysteic acid）；

(iii) 於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸；

(iv) 於第 28 號位置之天冬醯胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；

(v) 於第 28 號位置取代為天冬醯胺酸、天冬胺酸或麩胺酸；

(vi) 於第 28 號位置取代為天冬胺酸；

(vii) 於第 28 號位置取代為麩胺酸；

(viii) 於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸；

(ix) 於第 29 號位置之蘇胺酸取代為帶電荷胺基酸，該帶電荷胺基酸係選自包含離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群；

(x) 於第 29 號位置取代為天冬胺酸、麩胺酸或離胺酸；

(xi) 於第 29 號位置取代為麩胺酸；

(xii) 於第 29 號位置後插入 1 至 3 個帶電荷胺基酸；

(xiii) 於第 29 號位置後插入麩胺酸或離胺酸；

(xiv)於第 29 號位置後插入麩胺酸-離胺酸、或離胺酸-離胺酸；

或其組合。

任何上述關於增加胰高血糖素樣肽-1 受體促效劑活性、胰高血糖素受體拮抗劑活性、胜肽溶解度及/或胜肽穩定性之修飾可被獨自使用或以組合方式使用。

增加穩定度之修飾

依據某些實施例，如本文所述之第五類胜肽係可進一步修飾，而包括：序列編號第 1421 (GPSSGAPPPS)或 1450 號之胺基酸序列，其係連接至該第五類胜肽之羧基端胺基酸（第 24 號位置），並施予個體以降低或維持體重。更具體地說，該第五類胜肽包含序列，係選自於由序列編號第 1405、1406、1407、1408、1409、1412、1413、1414、1416、1417、1418、1419、1422、1423、1424 及 1425 號所組成之群，且進一步包括序列編號第 1421(GPSSGAPPPS)或 1450 號之胺基酸序列，其係連接至該第五類胜肽之羧基端胺基酸（第 24 號位置），以抑制食慾、導致體重降低及維持體重。於某些實施例中，施予之胜肽或該第五類胜肽包含序列，係選自於由序列編號第 1416、1417、1418 及 1419 號所組成之群組，且進一步包括序列編號第 1421(GPSSGAPPPS)之胺基酸序列，其係連接至該第五類胜肽之羧基端胺基酸（第 24 號位置）。於

某些實施例中，包含施予一胜肽或第五類胜肽之方法，其包含序列編號第 1445 及 1446 號之序列。

因此，可預期如本文所述之第五類胜肽係可相似地修飾以降低於水性緩衝液中，第五類胜肽對過早化學性切割之敏感性。依據某些實施例，如本文所述之五類胜肽係可進一步修飾，將於天然胰高血糖素第 5 號位置之天然天冬胺酸取代為一胺基酸，其係選自於由胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸（homoglutamic acid）、同胱胺酸（homocysteic acid）蘇胺酸及甘胺酸所組成之群，以增加於水溶液中之穩定度。依據某些實施例，序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號之第五類胜肽，其第 10 號位置之天冬胺酸殘基取代為一胺基酸，其係選自包含胱胺酸、麩胺酸、同麩胺酸及同胱胺酸（homocysteic acid）所組成之群，且於某些實施例中，序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號第 10 號位置之天然天冬胺酸取代為麩胺酸。依據某些實施例，提供一種於水溶液中具有改善溶解度之第五類胜肽，其中拮抗劑係包括經修飾過之序列編號第 1409 號序列，該修飾包含序列編號第 1409 號之第 10 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸。於某些實施例中，提供一種第五類胜肽，包括有序列，係選自於由序列編號第 1422、1423、1424 及 1425 號所組成之群組。於某些實施例中，該第五類胜肽係為醯胺化。

天然胰高血糖素之第 15 至 16 號位置之天冬胺酸-絲胺

酸已證實係可作為一獨特且不穩定之雙肽，可導致天然荷爾蒙於水性緩衝液中過早化學性切割。舉例來說，當維持於 0.01N HCl，37℃經兩星期，超過 50%之天然胰高血糖素係可切割成片段。兩分解之胜肽第 1 至 15 及 16 至 29 號係缺乏類胰高血糖素生物活性且限制於水溶液中胰高血糖素及其類似物之預先形成。經觀察天然胰高血糖素第 15 號位置天冬胺酸取代為麩胺酸之選擇性取代，實際上係排除於第 15-16 號位置胜肽鍵之化學性切割。

於又一例示實施例，任何前述化合物係可進一步修飾，其係藉由對應天然胰高血糖素編號之第 1 或 16 號位置處胺基酸而改善穩定性，以隨時間流逝減少胜肽降解，特別是於酸性或鹼性緩衝液中。

增加溶解度之修飾

該第五類胜肽係可進一步修飾以改善於生理 pH 值水溶液中胜肽溶解度，而於某些方面可保留胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性。於對應序列編號第 1405 號胜肽中第 12、15、16、19 及 24 號位置，或於序列編號第 1405 號胜肽中第 12、16、19 或 24 號位置導入親水性基團，係可改善於生理 pH 值溶液中胜肽溶解度，而保留胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性。因此，於某些實施例中，本發明揭示之該第五類胜肽係可進一步修飾而包括一或多個親水性基團，其係共價鍵結於胺基酸側鏈，該胺基酸側鏈係對應於序列編號第 1405 或 1406

號胜肽之第 12、15、16、19 及 24 號位置。於一進一步實施例中，該胺基酸側鏈係對應於序列編號第 1405 或 1406 號之第 16 及 19 號位置胺基酸，並共價鍵結至親水性基團，且於某些實施例中，親水性基團係為聚乙二醇(PEG)。

該第五類胰高血糖素相關胜肽係可藉由於羧基端導入電荷而修飾，以增加該胜肽之溶解度，而可保留該胜肽之促效劑性質。增加其溶解度係使胰高血糖素溶液製備或保存於近中性 pH 下。於相對中性 pH 值(例如：pH 值約在 6.0 至 8.0 之間)之溶液中製備胰高血糖素係可改善第五類胜肽之長期穩定性。

又，本發明人預期，如本文所述之第五類胜肽係可藉由相似修飾作用其於相對中性 pH 值(例如 pH 值約在 6.0 至 8.0 之間)溶液中之溶解度，於某些情況，則可保留胰高血糖素拮抗劑及胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性。因此，本發明某些實施例指出，序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號之胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑經進一步修飾，係於相對於野生型胰高血糖素(序列編號第 1401 號)之第 6 至 29 號位置藉由將天然不帶電荷之胺基酸取代為帶電荷之胺基酸以增加電荷至胜肽，或於羧基端添加帶有電荷之胺基酸。依據某些實施例，如本文所述第五類胜肽之 1 至 3 個不帶電荷之天然胺基酸取代為帶電荷之胺基酸。於某些實施例中，帶電荷之胺基酸係選自包含：離胺酸、精胺酸、組胺酸、天冬胺酸及麩胺酸所組成之群。

更具體地說，發明人發現，對應於第 28 及/或 29 號位置（相對於天然胰高血糖素之）天然形成之胺基酸取代為帶電荷之胺基酸，及/或在羧基端添加 1 至 2 個帶電荷胺基酸之胜肽，係可增加第五類胜肽於生理相對 pH 值(即：pH 約 6.5 至 7.5)水溶液中溶解度及穩定度。　因此，如本文所述第五類胜肽之此等修飾作用預期於水溶液中亦具有相似功效，特別在 pH 值範圍從約 5.5 至 8.0 條件下，而天然胜肽之生物活性可保留。

依據某些實施例，序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號之第五類胜肽經修飾，其係藉由於此類序列第 23 及/或 24 號位置之天然胺基酸取代為帶負電荷胺基酸(例如：天冬胺酸或麩胺酸)，以及視情況添加帶負電荷胺基酸至胜肽之羧基端。於另一實施例中，一種包含序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號之第五類胜肽經修飾，其係藉由於序列編號第 1405、1406、1407 或 1408 號第 24 號位置之天然胺基酸取代為帶正電荷胺基酸 (例如：離胺酸，精胺酸或組胺酸)，以及視情況添加一或二個帶正電荷胺基酸(例如：離胺酸，精胺酸或組胺酸)至胜肽之羧基端。依據某些實施例，提供具有改善溶解度及穩定度之第五類胜肽，其中該類似物包括序列編號第 1415 或 1451 號之胺基酸序列，其中第 23 或 24 號位置之至少一胺基酸被取代為酸性胺基酸及/或添加一酸性胺基酸至序列編號第 1415 或 1451 號之羧基端。於某些實施例中，酸性胺基酸係分別選

自包含天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸所組成之群。

依據某些實施例，提供具有改善溶解度及穩定性之第五類胜肽，其中該拮抗劑包括序列編號第 1416、1417、1418 或 1419 號之胺基酸序列。依據某些實施例，提供一種胰高血糖促效劑包括序列編號第 1416 或 1417 號之序列。於某些實施例中，該第五類胜肽包含序列編號第 1420 號之序列。

依據某些實施例，提供一種第五類胜肽包括序列編號第 1415 或 1451 號之序列。於某些實施例中，序列編號第 1415 或 1451 號第 4 號位置之胺基酸為天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、胱胺酸或同胱胺酸，且於某些實施例中，第 4 號位置為天冬胺酸、麩胺酸、胱胺酸及同胱胺酸，且於進一步實施例中，序列編號第 1415 或 1451 號第 4 號位置之胺基酸為天冬胺酸。於某些實施例中，提供一種包含序列編號第 1415 或 1451 號序列之第五類胜肽，其中序列編號第 1415 號之第 4 號位置為天冬胺酸，且第 10 號位置為麩胺酸。於進一步實施例中，序列編號第 1415 或 1451 號序列之羧基端胺基酸經修飾而將其羧基取代電中性基團，例如醯胺或酯。

第五類胜肽融合

於進一步實施例中，如本文所述之第五類胜肽之羧基端係共價鍵結至一第二胜肽，該胜肽包含序列，其係選自於由由序列編號第 1421、1426、1427 及 1450 號所組成之

群組。　舉例來說，該序列編號第 1415、1451、1405、1406、1407、1408、1412、1413、1414、1416、1417、1418、1419、1422、1423、1424 及 1425 號之第五類胜肽，係共價鍵結至一第二胜肽，該胜肽包含序列，其係選自於由由序列編號第 1421 (GPSSGAPPPS)、1426(KRNRNNIA)、1427(KRNR)及 1450 號(GPSSGAPPPSX)所組成之群組。

於某些實施例中，提供一種第五類胜肽二聚體，其係包括兩序列係分別選自於由：1405、1406、1407、1408、1409、1422、1423、1424 及 1425 號之所組成之群組，且進一步包括一序列編號第 1421 號(GPSSGAPPPS)之胺基酸序列，其係連接至該第五類胜肽之羧基端胺基酸。

於某些實施例中，該第五類胜肽係可以進一步地以截斷、刪除一或二個羧基端之胺基酸而修飾(即，截斷天然胰高血糖素第 29 號位置或第 28 及 29 號位置之胺基酸)。較佳地截斷不影響第五類胜肽之活性。（例如：胰高血糖素拮抗作用/胰高血糖素樣肽-1 促效作用）。

第五類胜肽結合物

亦提供第五類胜肽之結合物，其中胰高血糖素胜肽視情況透過共價性鍵結並視情況透過連接物鍵結至結合物基團。

於此類實施例中，其中該第五類胜肽包含一聚乙二醇鏈，該聚乙二醇鏈係可為直鏈或支鏈之形式。依據某些實施例，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 500 至 10,000 道

耳吞之範圍。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 1,000 至 5,000 道耳吞之範圍。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 1,000 至 5,000 道耳吞之範圍。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係選自約 1,000 至 2,000 道耳吞。於某些實施例中，聚乙二醇鏈之平均分子量係約 1,000 道耳吞。

於某些實施例中，該聚乙二醇化之第五類胜肽包含有胜肽，該胜肽係選自包含：序列編號第 1415 及 1451 號所組成之群組，其中該聚乙二醇鏈，其係連接至序列編號第 1415 及 1451 號中第 11、12、15、16、19 及 24 號位置之胺基酸，且該聚乙二醇鏈之分子量係約 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該聚乙二醇化之第五類胜肽包含有胜肽，該胜肽係選自包含：序列編號第 1415 及 1451 號所組成之群組，其中該聚乙二醇鏈係連接至序列編號第 1415 及 1451 號中第 16 或 19 號位置之胺基酸，且該聚乙二醇鏈之分子量係約 1,000 至 5,000 道耳吞。　依據某些實施例，經修飾之第五類胜肽包括二或多個聚乙二醇鏈，其係共價鍵結至該胜肽，其中胰高血糖素鏈之整體分子量約為 1,000 至 5,000 道耳吞。於某些實施例中，該第五類胜肽包含有序列編號第 1415 及 1451 號之序列，其中該聚乙二醇鏈，其係連接至序列編號第 1415 及 1451 號中第 16 或 19 號位置之胺基酸，且該兩聚乙二醇鏈之結合分子量係約 1,000 至 5,000 道耳吞。

該第五類胰高血糖素相關胜肽包含序列編號為第 1401 至 1518 號之任何胺基酸序列，視情況具有多達 1、2、3、4、或 5 個進一步修飾，其係可保留胰高血糖素拮抗劑/胰高血糖素樣肽-1 促效劑活性。

雙肽前驅藥成份在切割速率上的效果

如前所述，來自胰高血糖素超級家族胜肽的雙肽前驅藥成份A-B的切割速率及因此造成的前驅藥活化取決於雙肽前驅藥成份中胺基酸的結構（包括：N-烷基化、取代基的數目、長度或者膨脹度）以及立體化學。自胰高血糖素超級家族胜肽的雙肽前驅藥成份A-B的切割速率亦取決於二酮培拉秦（diketopiperazine）形成期間，Q的離去基的立體障礙、親核性以及穩定性。部分此些結構特徵描述於如下述的類別I、II及III，其形成本發明之一部分。明確排除任何這些類別為揭示於 2009 年 12 月 18 日申請的國際申請號PCT/US2009/68745 的胜肽序列或其序列表，以及揭示於 2009 年 12 月 18 日申請的國際申請號 PCT/US2009/68745 的（1）雙肽前驅藥成份、（2）胺基酸A及/或（3）胺基酸B，以達其完全落入內部及/或重疊的任一子類之一部分的程度，且只有在必要程度，對所主張之標的賦予新穎性。

類別 *I*:雙肽前驅藥成份之胺基酸 B 之組成

於某些實施例中，前驅藥之半生期，如：由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週，取決於胺基酸B上N-烷基取代基之存在與長度。例如：一前驅藥其在胺基酸B上具有一較短的N-烷基取代基（如：Gly(N-甲基），將進行切割A-B之一較短速率，且較在胺基酸B上具有一較長的N-烷基取代基者（如：Gly(N-己基），具有一較長的半生期。

於某些實施例中，前驅藥之半生期取決於位在雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 之 β 位置的取代程度。例如，一前驅藥其具有一在 β 位置經雙取代的一胺基酸 B（如：N-烷基化異白胺酸），將進行較短的 A-B 切割且較一前驅藥在 β 位置經單一取代的一胺基酸 B（如：N-烷基化白胺酸）者，具有一較長的半生期。而且，一前驅藥其具有一在 β 位置經單一取代的一胺基酸 B（如：N-烷基化異白胺酸），將進行較短的 A-B 切割且較一前驅藥在 β 位置經未取代的一胺基酸 B（如：N-烷基化丙胺酸）者，具有一較長的半生期。而且，一前驅藥其具有一在 β 位置有碳的一胺基酸 B（如：N-烷基化丙胺酸），將進行較短的 A-B 切割且較一前驅藥其具有甘胺酸作為胺基酸 B 者，具有一較長的半生期。

於某些實施例中，前驅藥的半生期取決於胺基酸 B 側鏈之膨脹度。例如：一前驅藥其在胺基酸 B 上具有一較為體積較大的側鏈（如：N-烷基化苯丙胺酸），將進行較短

的 A-B 切割，且較一前驅藥其在胺基酸 B 上具有一體積較小的側鏈者（如：N-烷基化丙胺酸），具有一較長的半生期。

雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 之組成可分類為以下 IA、IB 及 IC 三個子類。一般而言，子類 IA 中的雙肽前驅藥成份進行切割最快且子類 IC 中的雙肽前驅藥成份進行切割最慢。

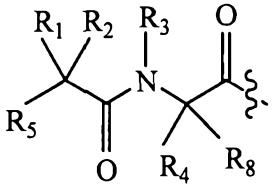
子類 IA：雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為 N-烷基化甘胺酸

於某些實施例中，該前驅藥包括結構：

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基

(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；

R_5為NHR_6；

R_6為氫、C_1-C_4烷基，或R_5及R_2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群。

於某些實施例中，其中 胺基酸 B 選自於由甘胺酸(N-甲基)，甘胺酸(N-乙基)，甘胺酸(N-丙基)，甘胺酸(N-丁基)，甘胺酸(N-戊基)，甘胺酸(N-己基)，甘胺酸(N-庚基)，以及甘胺酸(N-辛基)所組成之群。例如， 胺基酸 B 可為甘胺酸(N-甲基)或甘胺酸(N-己基)。

於某些實施例中，當R_1及R_2均為氫，R_3為C_1-C_4 烷基，例如，當A-B連接一脂肪族胺時。於某些實施例中，當R_1及R_2均為氫，R_3為C_5-C_8 烷基，例如，當A-B連接一脂肪族胺時。於某些實施例中，當R_1或R_2並非氫時，R_3為C_1-C_4烷基，例如，當A-B連接一脂肪族胺時。於某些實施例中，當R_1或R_2並非氫時，R_3為C_5-C_8烷基，例如，當A-B連接一脂肪族胺時。

於某些實施例中，當R_1或R_2均為氫時，R_3為甲基，A-B並非連接至F^7胰高血糖素樣肽-1(8-37)之α胺基。

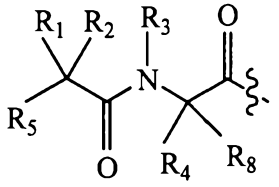
子類 IB：雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置未取代或單 一取代者

於某些實施例中，該前驅藥包括結構：

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4選自於包含：CH_3、$CH_2(C_1\text{-}C_{10}$ 烷基)、$CH_2(C_2\text{-}C_{10}$ 烯基)、$CH_2(C_0\text{-}C_{10}$ 烷基)OH、$CH_2(C_0\text{-}C_{10}$ 烷基)SH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)SCH_3、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$CONH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)COOH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)NH_2、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_3\text{-}C_6$ 環烷基)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_2\text{-}C_5$ 雜環)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_6\text{-}C_{10}$芳香族羥基)R_7、$CH_2(C_1\text{-}C_3$烷基)($C_3\text{-}C_9$雜環芳香基)、及$CH_2(C_0\text{-}C_{12}$ 烷基)(W_1)$C_1\text{-}C_{12}$烷基所組成之群（其中W_1為異質原子選自於N、S及O）；或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_8為H，

R_5為NHR_6,、或R_5及R_2和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_6為H或$C_1\text{-}C_4$烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、($C_1\text{-}C_7$ 烷基)、($C_2\text{-}C_7$ 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O($C_1\text{-}C_7$ 烷基)、CO_2H, CO_2($C_1\text{-}C_7$烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群。

於某些實施例中，其中R_4 選自於由CH_3、$CH_2(C_1\text{-}C_4$ 烷基)、$CH_2(C_1\text{-}C_4)$ 烯基、$CH_2(C_0\text{-}C_4$ 烷基)OH、$CH_2(C_0\text{-}C_4$ 烷基)SH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)SCH_3、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$CONH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)COOH、$CH_2(C_0\text{-}C_4$ 烷基)NH_2及$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$所組成之群。

此些實施例中胺基酸B的非限定例子包括：丙胺酸

(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、組胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、離胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、精胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)。

於某些實施例中，其中胺基酸B選自於由丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_6烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、組胺酸(N-C_1-C_6烷基)、離胺酸(N-C_1-C_6烷基)、精胺酸(N-C_1-C_6烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_6烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_6烷基)所組成之群。

例如，胺基酸 B 可包括丙胺酸(N-甲基)、白胺酸(N-甲基)、甲硫胺酸(N-甲基)、天冬醯胺酸(N-甲基)、麩胺酸(N-甲基)、天冬胺酸(N-甲基)、麩醯胺酸(N-甲基)、組胺酸(N-甲基)、離胺酸(N-甲基)、精胺酸(N-甲基)、絲胺酸(N-甲基)及半胱胺酸(N-甲基)。

於某些實施例中，R_4選自於由CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_3-C_6環烷基)、CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_2-C_5 雜環)、CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、CH_2(C_1-C_3烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及CH_2(C_0-C_{12} 烷基)(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為異質原子選自於N、S及O所組成之群，且其中R_7選

自於由H及OH所組成之群。

此些實施例中胺基酸B的非限定例子包括：苯丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、酪胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)以及色胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)所組成之群。於某些實施例中，胺基酸B選自於由苯丙胺酸(N-C_1-C_6烷基)，酪胺酸(N-C_1-C_6烷基)以及色胺酸(N-C_1-C_6烷基)所組成之群。例如，胺基酸B可包括苯丙胺酸(N-甲基)，酪胺酸(N-甲基)以及色胺酸(N-甲基)。

於某些實施例中，該胺基酸B為脯胺酸。於某些實施例中，脯胺酸被排除於子類IB。

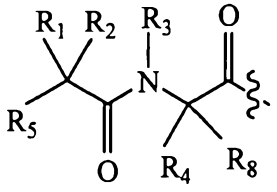
子類IC：雙肽前驅藥成份的胺基酸B為在β位置雙取代者

於某些實施例中，該前驅藥包括結構：

A-B-Q;

其中Q為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中A-B包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於包含：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、

$(C_1\text{-}C_4$烷基$)NHC(NH_2^+)NH_2$、$(C_0\text{-}C_4$烷基$)(C_3\text{-}C_6$環烷基$)$、$(C_0\text{-}C_4$烷基$)(C_2\text{-}C_5$雜環$)$、$(C_0\text{-}C_4$烷基$)(C_6\text{-}C_{10}$芳香族羥基$)R_7$、$(C_1\text{-}C_4$烷基$)(C_3\text{-}C_9$雜環芳香基$)$、及$C_1\text{-}C_{12}$烷基$(W_1)C_1\text{-}C_{12}$烷基所組成之群，其中W_1為異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之$C_3\text{-}C_{12}$環烷基；或R_1及R_2和與其相接原子一起形成之$C_3\text{-}C_{12}$環烷基；

R_3為$C_1\text{-}C_{18}$烷基；

R_4 獨自地選自由$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)_2$、$CH(C_2\text{-}C_8$ 烯基$)_2$、$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)(OH)$、$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)((C_1\text{-}C_8$ 烷基$)SH)$、 $CH(C_1\text{-}C_3$ 烷基$)((C_1\text{-}C_8$ 烷基$)(NH_{2)})$；

R_8為H；

R_5為$NHR_{6,}$、或R5 及R_2和與其相接之原子形成之 4碳、5碳或6碳雜環；

R_6為H或$C_1\text{-}C_4$烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_7$ 烷基$)$、$(C_2\text{-}C_7$ 烯基$)$、OCF_3、NO_2、CN、NC、$O(C_1\text{-}C_7$ 烷基$)$、CO_2H, $CO_2(C_1\text{-}C_7$烷基$)$、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群

於某些實施例中，R_4為$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)_2$或$CH(C_1\text{-}C_8$烷基$)OH$。胺基酸B的非限定例子包括：異白胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_{10}$烷基$)$、纈胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_{10}$烷基$)$以及蘇胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_{10}$烷基$)$。於某些實施例中，胺基酸B選自於由異白胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$)$、纈胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基 $)$以及蘇胺酸$(N\text{-}C_1\text{-}C_6$烷基$)$所組

成之群。例如，胺基酸B可包括異白胺酸(N-甲基)、纈胺酸(N-甲基)以及色胺酸(N-甲基)。

類別 II: 雙肽前驅藥成份之胺基酸 A 之組成

於某些實施例中，前驅藥的半生期取決於胺基酸 A 的 α 位置的取代基數目。例如，一前驅藥其為一 α-單取代胺基酸的一胺基酸 A（如：丙胺酸），將進行更短的 B 切割且較一前驅藥其為一 α,α-雙取代胺基酸的一胺基酸 A（如：胺基異丁酸）者，具有一較長的半生期。

於某些實施例中，前驅藥的半生期取決於胺基酸 A 的 α 位置的烷基化程度。一般而言，較大的烷基化程度，前驅藥有較慢的切割速率以及較長的半生期。例如，具有 N-烷基化丙胺酸的一雙肽前驅藥成份將以較慢的速率切割且較丙胺酸具有一較長的半生期。

雙肽前驅藥成份的胺基酸 A 之組成可分類為以下 IIA 及 IIB 兩個子類。一般而言，在子類 IIA 中的雙肽前驅藥成份切割較在子類 IIB 中的雙肽前驅藥成份為快。

子類 IIA：雙肽前驅藥成份的胺基酸 A 為在 α 位置雙取代者

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸A在α位置經雙取代。於此些實施例中，子類IA、IB及IC中所述結構的R_1及R_2分別選自於由C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}烷基)OH、(C_1-C_{10}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷

基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基，且其中R_7 選自於由H 及OH所組成之群。

例如，胺基酸A可包括胺基異丁酸。

子類IIB：雙肽前驅藥成份的胺基酸A為在α位置未取代或單 一取代者

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸A在α位置未取代或單 一取代。於此些實施例中，子類IA、IB及IC中所述結構的R_1為H且子類IA、IB及IC中所述結構的R_2選自於由：H、C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}烷基)OH、(C_1-C_{10}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4 烷基)COOH、(C_1-C_4 烷基)NH_2、(C_1-C_4 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1 為一異質原子選自於由N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基，或R_2及R_5和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

於某些實施例中，胺基酸 A 具有 d-立體化學。此些實施例中胺基酸 A 的非限定例子包括：離胺酸、半胱胺酸及丙胺酸。例如，d-離胺酸、d-半胱胺酸及 d-丙胺酸。於某些實施例中，d-立體化學可透過前驅物胜肽的蛋白質降解增加半生期。

於某些實施例中，胺基酸A經N-烷基化並具 1 至 4 個碳原子基團，例如：丙胺酸(N-C_1-C_4烷基)、離胺酸(N-C_1-C_4烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_4烷基)。例如，胺基酸A可包括丙胺酸(N-甲基)、離胺酸(N-甲基)以及半胱胺酸(N-甲基)。胺基酸A的N-烷基化減少自Q的雙肽前驅藥成份的切割速率且提供一較長半生期。

類別 III:雙肽前驅藥成份（A-B）對胰高血糖素超級家族胜肽（Q）的結合位置

於某些實施例中，前驅藥的半生期取決於二酮培拉秦（diketopiperazine）形成期間，Q 上離去基的立體障礙、親核性以及穩定性。離去基較小的立體障礙、離去基較小的親核性或在切割後離去基更穩定，則前驅藥半生期更短。在 Q 上離去基的類型以 A-B 與 Q 的一胺基間的連接之類型來測定，如下列子類 IIIA 及 IIIB 所述。一般而言，在子類 IIIA 的雙肽前驅藥成份自 Q 切割較慢且較在子類 IIIB 的雙肽前驅藥成份具有更長的半生期。

子類 IIIA：A-B 連接至 Q 的一脂肪族胺基

於某些實施例中，A-B透過A-B與Q的一脂肪族胺基間之一醯胺鍵而連接以致在一前驅藥中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週，如前所述。

於某些實施例中，A-B透過A-B與Q的N-端胺基酸中一α胺基間之一醯胺鍵而連接至Q。例如，具有來自IA, IB, 及IC中任一子類的胺基酸B與來自IIA及 IIB中任一子類的胺基酸A的一雙肽前驅藥成份可連接至Q的N端胺基酸，導致在一前驅藥中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週。

於某些實施例中，A-B透過A-B與Q的N-端胺基酸中一α胺基間之一醯胺鍵而連接至Q。例如，具有來自IA, IB, 及IC中任一子類的胺基酸B與來自IIA及 IIB中任一子類的胺基酸B的一雙肽前驅藥成份可連接至Q的一胺基酸側鏈之一脂肪族胺基，導致在一前驅藥中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週。

於某些實施例中，當 A-B 透過 A-B 與 Q 的一脂肪族胺基間之一醯胺鍵而連接，A 應為一 α,α-雙取代胺基酸（子類 IIA）或 B 亦應 N-烷基化（子類 IA, IB 或 IC 中任一類），或兩者。例如，當 A 為一 α-單取代胺基酸（如：丙胺酸），B 並未 N-烷基化且 A-B 透過 Q 的一脂肪族胺基連接至 Q，接著將不會有 A-B 間的顯著切割。

於其他實施例中，當A-B連接至F^7胰高血糖素樣肽-1(8-37)的α胺基時，A-B並非Gly-Gly(N-Me)。

在其他選擇性實施例中，當A-B透過A-B與Q的一脂肪族胺基間之一醯胺鍵而連接至Q，且A為在α位置未取代之一胺基酸（如：甘胺酸）且B為來自子類IA（N-烷基化甘胺酸）的一胺基酸時，B胺基酸的N-烷基取代基具有至少5個碳原子的一長度（例如：N-C_5-C_8烷基）。

於又其他實施例中，當A-B透過A-B與Q的一脂肪族胺基間之一醯胺鍵而連接至Q，且A為在α位置未取代或單一取代時（子類IIB），則胺基酸B並非脯胺酸。於某些實施例中，當A-B透過A-B與Q的一脂肪族胺基間之一醯胺鍵而連接至Q，A-B 並非Gly-Pro。於某些實施例中，當胺基酸B為脯胺酸時，胺基酸A來自子類IIA。

子類 IIIB：A-B連接至Q的一芳香族胺基

於某些實施例中，A-B透過A-B與Q的一胺基酸側鏈之一芳香族胺基間之一醯胺鍵而連接至Q，導致在一前驅藥中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約1小時至1週，如前所述。例如，具有來自IA, IB, 及IC中任一子類的胺基酸B與來自IIA及 IIB中任一子類的胺基酸A的一雙肽前驅藥成份可連接至Q的一胺基酸側鏈之一芳香族胺基，導致在一前驅藥中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約1小時至1週。

任何由類別I所定義的胺基酸B可結合任何由類別II所定義的胺基酸A以形成一雙肽前驅藥成份。此雙肽前驅藥成份可連接至由類別II所定義的任何位置。前驅藥的半生期可透過下列選擇調整：

(i) 胺基酸A的α位置之取代基數目；

(ii) 胺基酸A及B的N-烷基化程度；

(iii) 胺基酸B的β位置之取代基數目；

(iv) 胺基酸B側鏈之膨脹度；以及

(iii) 二酮培拉秦（diketopiperazine）形成期間，Q上離去基的立體障礙、親核性以及穩定性。

雙肽前驅藥成份A-B之修飾

上述雙肽前驅藥成份可進一步被修飾以包含一親水性基團、一醯基或一烷基，如前所述。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份包括透過其側鏈胺基連接至一醯基或一烷基之離胺酸。於某些實施例中，雙肽前驅藥成份包括透過側鏈硫氫基連接至一親水性基團（如：40 kD PEG）之半胱胺酸。親水性基團、醯基或烷基可直接地或透過一間隔物連接至雙肽前驅藥成份。於某些例示實施例，親水性基團、烷基及/或醯基連接至雙肽前驅藥成份之胺基酸A。

於某些實施例中，下列雙肽前驅藥成份經聚乙二醇化：dCys-Gly(N-己基) dCys-Gly(N-甲基)以及dCys-Phe(N-甲基)。dCys-Gly(N-己基) dCys-Gly(N-甲基)以及dCys-Phe(N-甲基)。dLys-Gly(N-己基) dLys-Gly(N-甲基)以

及 dLys-Phe(N-甲基)。於某些實施例中，下列雙肽前驅藥成份包括一烷基：dLys-Gly(N-己基) dLys-Gly(N-甲基)以及 dLys-Phe(N-甲基)。

例示實施例

本發明之雙肽前驅藥成份可包括任何來自類別 I 的胺基酸 B 與可任何來自類別 II 的胺基酸 A 之組合。適合作為雙肽前驅藥成份的胺基酸 A 以及胺基酸 B 的非限定例子列於下表。

胺基酸 #	胺基酸'A'	胺基酸 'B'
1	Aib	Gly(N-C_1-C_8烷基)
2	Gly	Ala(N-C_1-C_8烷基)
3	Ala	Leu(N-C_1-C_8烷基)
4	Leu	Met(N-C_1-C_8烷基)
5	Met	Asn(N-C_1-C_8烷基)
6	Asn	Glu(N-C_1-C_8烷基)
7	Glu	Asp(N-C_1-C_8烷基)
8	Asp	Gln(N-C_1-C_8烷基)
9	Gln	His(N-C_1-C_8烷基)
10	His	Lys(N-C_1-C_8烷基)
11	Lys	Arg(N-C_1-C_8烷基)

12	Arg	Ser(N-C_1-C_8烷基)
13	Ser	Cys(N-C_1-C_8烷基)
14	Cys	Pro
15	Pro	Phe(N-C_1-C_8烷基)
16	Phe	Tyr(N-C_1-C_8烷基)
17	Tyr	Trp(N-C_1-C_8烷基)
18	Trp	Ile(N-C_1-C_8烷基)
19	Ile	Val(N-C_1-C_8烷基)
20	Val	Thr(N-C_1-C_8烷基)
21	Thr	d-Ala(N-C_1-C_8烷基)
22	d-Ala	d-Leu(N-C_1-C_8烷基)
23	d-Leu	d-Met(N-C_1-C_8烷基)
24	d-Met	d-Asn(N-C_1-C_8烷基)
25	d-Asn	d-Glu(N-C_1-C_8烷基)
26	d-Glu	d-Asp(N-C_1-C_8烷基)
27	d-Asp	d-Gln(N-C_1-C_8烷基)
28	d-Gln	d-His(N-C_1-C_8烷基)
29	d-His	d-Lys(N-C_1-C_8烷基)
30	d-Lys	d-Arg(N-C_1-C_8烷基)
31	d-Arg	d-Ser(N-C_1-C_8烷基)
32	d-Ser	d-Cys(N-C_1-C_8烷基)
33	d-Cys	d-Pro

34	d-Pro	d-Phe(N-C_1-C_8烷基)
35	d-Phe	d-Tyr(N-C_1-C_8烷基)
36	d-Tyr	d-Trp(N-C_1-C_8烷基)
37	d-Trp	d-Ile(N-C_1-C_8烷基)
38	d-Ile	d-Val(N-C_1-C_8烷基)
39	d-Val	d-Thr(N-C_1-C_8烷基)
40	d-Thr	Gly(N-甲基)
41	Gly(N-甲基)	Ala(N-甲基)
42	Ala(N-甲基)	Leu(N-甲基)
43	Leu(N-甲基)	Met(N-甲基)
44	Met(N-甲基)	Asn(N-甲基)
45	Asn(N-甲基)	Glu(N-甲基)
46	Glu(N-甲基)	Asp(N-甲基)
47	Asp(N-甲基)	Gln(N-甲基)
48	Gln(N-甲基)	His(N-甲基)
49	His(N-甲基)	Lys(N-甲基)
50	Lys(N-甲基)	Arg(N-甲基)
51	Arg(N-甲基)	Ser(N-甲基)
52	Ser(N-甲基)	Cys(N-甲基)
53	Cys(N-甲基)	Phe(N-甲基)
54	Phe(N-甲基)	Tyr(N-甲基)
55	Tyr(N-甲基)	Trp(N-甲基)

56	Trp(N-甲基)	Ile(N-甲基)
57	Ile(N-甲基)	Val(N-甲基)
58	Val(N-甲基)	Thr(N-甲基)
59	Thr(N-甲基)	d-Ala(N-甲基)
60	d-Ala(N-甲基)	d-Leu(N-甲基)
61	d-Leu(N-甲基)	d-Met(N-甲基)
62	d-Met(N-甲基)	d-Asn(N-甲基)
63	d-Asn(N-甲基)	d-Glu(N-甲基)
64	d-Glu(N-甲基)	d-Asp(N-甲基)
65	d-Asp(N-甲基)	d-Gln(N-甲基)
66	d-Gln(N-甲基)	d-His(N-甲基)
67	d-His(N-甲基)	d-Lys(N-甲基)
68	d-Lys(N-甲基)	d-Arg(N-甲基)
69	d-Arg(N-甲基)	d-Ser(N-甲基)
70	d-Ser(N-甲基)	d-Cys(N-甲基)
71	d-Cys(N-甲基)	d-Phe(N-甲基)
72	d-Phe(N-甲基)	d-Tyr(N-甲基)
73	d-Tyr(N-甲基)	d-Trp(N-甲基)
74	d-Trp(N-甲基)	d-Ile(N-甲基)
75	d-Ile(N-甲基)	d-Val(N-甲基)
76	d-Val(N-甲基)	d-Thr(N-甲基)
77	d-Thr(N-甲基)	Gly(N-己基)

78		Ala(N-己基)
79		Leu(N-己基)
80		Met(N-己基)
81		Asn(N-己基)
82		Glu(N-己基)
83		Asp(N-己基)
84		Gln(N-己基)
85		His(N-己基)
86		Lys(N-己基)
87		Arg(N-己基)
88		Ser(N-己基)
89		Cys(N-己基)
90		Phe(N-己基)
91		Tyr(N-己基)
92		Trp(N-己基)
93		Ile(N-己基)
94		Val(N-己基)
95		Thr(N-己基)
96		d-Ala(N-己基)
97		d-Leu(N-己基)
98		d-Met(N-己基)
99		d-Asn(N-己基)

100		d-Glu(N-己基)
101		d-Asp(N-己基)
102		d-Gln(N-己基)
103		d-His(N-己基)
104		d-Lys(N-己基)
105		d-Arg(N-己基)
106		d-Ser(N-己基)
107		d-Cys(N-己基)
108		d-Phe(N-己基)
109		d-Tyr(N-己基)
110		d-Trp(N-己基)
111		d-Ile(N-己基)
112		d-Val(N-己基)
113		d-Thr(N-己基)

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份包括 A1-A77 中任一者與 B1-B113 中任一者之組合。例如，雙肽前驅藥成份的胺基酸 A 以及胺基酸 B 之組合可包括：

A1-B1; A1-B2; A1-B3; A1-B4; A1-B5; A1-B6; A1-B7; A1-B8; A1-B9; A1-B10; A1-B11; A1-B12; A1-B13; A1-B14; A1-B15; A1-B16; A1-B17; A1-B18; A1-B19; A1-B20; A1-B21; A1-B22; A1-B23; A1-B24; A1-B25; A1-B26; A1-B27; A1-B28; A1-B29; A1-B30; A1-B31; A1-B32;

A1-B33; A1-B34; A1-B35; A1-B36; A1-B37; A1-B38; A1-B39; A1-B40; A1-B41; A1-B42; A1-B43; A1-B44; A1-B45; A1-B46; A1-B47; A1-B48; A1-B49; A1-B50; A1-B51; A1-B52; A1-B53; A1-B54; A1-B55; A1-B56; A1-B57; A1-B58; A1-B59; A1-B60; A1-B61; A1-B62; A1-B63; A1-B64; A1-B65; A1-B66; A1-B67; A1-B68; A1-B69; A1-B70; A1-B71; A1-B72; A1-B73; A1-B74; A1-B75; A1-B76; A1-B77; A1-B78; A1-B79; A1-B80; A1-B81; A1-B82; A1-B83; A1-B84; A1-B85; A1-B86; A1-B87; A1-B88; A1-B89; A1-B90; A1-B91; A1-B92; A1-B93; A1-B94; A1-B95; A1-B96; A1-B97; A1-B98; A1-B99; A1-B100; A1-B101; A1-B102; A1-B103; A1-B104; A1-B105; A1-B106; A1-B107; A1-B108; A1-B109; A1-B110; A1-B111; A1-B112; A1-B113;

A2-B1; A2-B2; A2-B3; A2-B4; A2-B5; A2-B6; A2-B7; A2-B8; A2-B9; A2-B10; A2-B11; A2-B12; A2-B13; A2-B14; A2-B15; A2-B16; A2-B17; A2-B18; A2-B19; A2-B20; A2-B21; A2-B22; A2-B23; A2-B24; A2-B25; A2-B26; A2-B27; A2-B28; A2-B29; A2-B30; A2-B31; A2-B32; A2-B33; A2-B34; A2-B35; A2-B36; A2-B37; A2-B38; A2-B39; A2-B40; A2-B41; A2-B42; A2-B43; A2-B44; A2-B45; A2-B46; A2-B47; A2-B48; A2-B49; A2-B50; A2-B51; A2-B52; A2-B53; A2-B54; A2-B55;

A2-B56; A2-B57; A2-B58; A2-B59; A2-B60; A2-B61; A2-B62; A2-B63; A2-B64; A2-B65; A2-B66; A2-B67; A2-B68; A2-B69; A2-B70; A2-B71; A2-B72; A2-B73; A2-B74; A2-B75; A2-B76; A2-B77; A2-B78; A2-B79; A2-B80; A2-B81; A2-B82; A2-B83; A2-B84; A2-B85; A2-B86; A2-B87; A2-B88; A2-B89; A2-B90; A2-B91; A2-B92; A2-B93; A2-B94; A2-B95; A2-B96; A2-B97; A2-B98; A2-B99; A2-B100; A2-B101; A2-B102; A2-B103; A2-B104; A2-B105; A2-B106; A2-B107; A2-B108; A2-B109; A2-B110; A2-B111; A2-B112; A2-B113;

A3-B1; A3-B2; A3-B3; A3-B4; A3-B5; A3-B6; A3-B7; A3-B8; A3-B9; A3-B10; A3-B11; A3-B12; A3-B13; A3-B14; A3-B15; A3-B16; A3-B17; A3-B18; A3-B19; A3-B20; A3-B21; A3-B22; A3-B23; A3-B24; A3-B25; A3-B26; A3-B27; A3-B28; A3-B29; A3-B30; A3-B31; A3-B32; A3-B33; A3-B34; A3-B35; A3-B36; A3-B37; A3-B38; A3-B39; A3-B40; A3-B41; A3-B42; A3-B43; A3-B44; A3-B45; A3-B46; A3-B47; A3-B48; A3-B49; A3-B50; A3-B51; A3-B52; A3-B53; A3-B54; A3-B55; A3-B56; A3-B57; A3-B58; A3-B59; A3-B60; A3-B61; A3-B62; A3-B63; A3-B64; A3-B65; A3-B66; A3-B67; A3-B68; A3-B69; A3-B70; A3-B71; A3-B72; A3-B73; A3-B74; A3-B75; A3-B76; A3-B77; A3-B78; A3-B79; A3-B80;

A3-B81; A3-B82; A3-B83; A3-B84; A3-B85; A3-B86; A3-B87; A3-B88; A3-B89; A3-B90; A3-B91; A3-B92; A3-B93; A3-B94; A3-B95; A3-B96; A3-B97; A3-B98; A3-B99; A3-B100; A3-B101; A3-B102; A3-B103; A3-B104; A3-B105; A3-B106; A3-B107; A3-B108; A3-B109; A3-B110; A3-B111; A3-B112; A3-B113;

A4-B1; A4-B2; A4-B3; A4-B4; A4-B5; A4-B6; A4-B7; A4-B8; A4-B9; A4-B10; A4-B11; A4-B12; A4-B13; A4-B14; A4-B15; A4-B16; A4-B17; A4-B18; A4-B19; A4-B20; A4-B21; A4-B22; A4-B23; A4-B24; A4-B25; A4-B26; A4-B27; A4-B28; A4-B29; A4-B30; A4-B31; A4-B32; A4-B33; A4-B34; A4-B35; A4-B36; A4-B37; A4-B38; A4-B39; A4-B40; A4-B41; A4-B42; A4-B43; A4-B44; A4-B45; A4-B46; A4-B47; A4-B48; A4-B49; A4-B50; A4-B51; A4-B52; A4-B53; A4-B54; A4-B55; A4-B56; A4-B57; A4-B58; A4-B59; A4-B60; A4-B61; A4-B62; A4-B63; A4-B64; A4-B65; A4-B66; A4-B67; A4-B68; A4-B69; A4-B70; A4-B71; A4-B72; A4-B73; A4-B74; A4-B75; A4-B76; A4-B77; A4-B78; A4-B79; A4-B80; A4-B81; A4-B82; A4-B83; A4-B84; A4-B85; A4-B86; A4-B87; A4-B88; A4-B89; A4-B90; A4-B91; A4-B92; A4-B93; A4-B94; A4-B95; A4-B96; A4-B97; A4-B98; A4-B99; A4-B100; A4-B101; A4-B102; A4-B103; A4-B104;

A4-B105; A4-B106; A4-B107; A4-B108; A4-B109; A4-B110; A4-B111; A4-B112; A4-B113;

A5-B1; A5-B2; A5-B3; A5-B4; A5-B5; A5-B6; A5-B7; A5-B8; A5-B9; A5-B10; A5-B11; A5-B12; A5-B13; A5-B14; A5-B15; A5-B16; A5-B17; A5-B18; A5-B19; A5-B20; A5-B21; A5-B22; A5-B23; A5-B24; A5-B25; A5-B26; A5-B27; A5-B28; A5-B29; A5-B30; A5-B31; A5-B32; A5-B33; A5-B34; A5-B35; A5-B36; A5-B37; A5-B38; A5-B39; A5-B40; A5-B41; A5-B42; A5-B43; A5-B44; A5-B45; A5-B46; A5-B47; A5-B48; A5-B49; A5-B50; A5-B51; A5-B52; A5-B53; A5-B54; A5-B55; A5-B56; A5-B57; A5-B58; A5-B59; A5-B60; A5-B61; A5-B62; A5-B63; A5-B64; A5-B65; A5-B66; A5-B67; A5-B68; A5-B69; A5-B70; A5-B71; A5-B72; A5-B73; A5-B74; A5-B75; A5-B76; A5-B77; A5-B78; A5-B79; A5-B80; A5-B81; A5-B82; A5-B83; A5-B84; A5-B85; A5-B86; A5-B87; A5-B88; A5-B89; A5-B90; A5-B91; A5-B92; A5-B93; A5-B94; A5-B95; A5-B96; A5-B97; A5-B98; A5-B99; A5-B100; A5-B101; A5-B102; A5-B103; A5-B104; A5-B105; A5-B106; A5-B107; A5-B108; A5-B109; A5-B110; A5-B111; A5-B112; A5-B113;

A6-B1; A6-B2; A6-B3; A6-B4; A6-B5; A6-B6; A6-B7; A6-B8; A6-B9; A6-B10; A6-B11; A6-B12; A6-B13; A6-B14;

A6-B15; A6-B16; A6-B17; A6-B18; A6-B19; A6-B20; A6-B21; A6-B22; A6-B23; A6-B24; A6-B25; A6-B26; A6-B27; A6-B28; A6-B29; A6-B30; A6-B31; A6-B32; A6-B33; A6-B34; A6-B35; A6-B36; A6-B37; A6-B38; A6-B39; A6-B40; A6-B41; A6-B42; A6-B43; A6-B44; A6-B45; A6-B46; A6-B47; A6-B48; A6-B49; A6-B50; A6-B51; A6-B52; A6-B53; A6-B54; A6-B55; A6-B56; A6-B57; A6-B58; A6-B59; A6-B60; A6-B61; A6-B62; A6-B63; A6-B64; A6-B65; A6-B66; A6-B67; A6-B68; A6-B69; A6-B70; A6-B71; A6-B72; A6-B73; A6-B74; A6-B75; A6-B76; A6-B77; A6-B78; A6-B79; A6-B80; A6-B81; A6-B82; A6-B83; A6-B84; A6-B85; A6-B86; A6-B87; A6-B88; A6-B89; A6-B90; A6-B91; A6-B92; A6-B93; A6-B94; A6-B95; A6-B96; A6-B97; A6-B98; A6-B99; A6-B100; A6-B101; A6-B102; A6-B103; A6-B104; A6-B105; A6-B106; A6-B107; A6-B108; A6-B109; A6-B110; A6-B111; A6-B112; A6-B113;

A7-B1; A7-B2; A7-B3; A7-B4; A7-B5; A7-B6; A7-B7; A7-B8; A7-B9; A7-B10; A7-B11; A7-B12; A7-B13; A7-B14; A7-B15; A7-B16; A7-B17; A7-B18; A7-B19; A7-B20; A7-B21; A7-B22; A7-B23; A7-B24; A7-B25; A7-B26; A7-B27; A7-B28; A7-B29; A7-B30; A7-B31; A7-B32; A7-B33; A7-B34; A7-B35; A7-B36; A7-B37; A7-B38;

A7-B39; A7-B40; A7-B41; A7-B42; A7-B43; A7-B44; A7-B45; A7-B46; A7-B47; A7-B48; A7-B49; A7-B50; A7-B51; A7-B52; A7-B53; A7-B54; A7-B55; A7-B56; A7-B57; A7-B58; A7-B59; A7-B60; A7-B61; A7-B62; A7-B63; A7-B64; A7-B65; A7-B66; A7-B67; A7-B68; A7-B69; A7-B70; A7-B71; A7-B72; A7-B73; A7-B74; A7-B75; A7-B76; A7-B77; A7-B78; A7-B79; A7-B80; A7-B81; A7-B82; A7-B83; A7-B84; A7-B85; A7-B86; A7-B87; A7-B88; A7-B89; A7-B90; A7-B91; A7-B92; A7-B93; A7-B94; A7-B95; A7-B96; A7-B97; A7-B98; A7-B99; A7-B100; A7-B101; A7-B102; A7-B103; A7-B104; A7-B105; A7-B106; A7-B107; A7-B108; A7-B109; A7-B110; A7-B111; A7-B112; A7-B113;

A8-B1; A8-B2; A8-B3; A8-B4; A8-B5; A8-B6; A8-B7; A8-B8; A8-B9; A8-B10; A8-B11; A8-B12; A8-B13; A8-B14; A8-B15; A8-B16; A8-B17; A8-B18; A8-B19; A8-B20; A8-B21; A8-B22; A8-B23; A8-B24; A8-B25; A8-B26; A8-B27; A8-B28; A8-B29; A8-B30; A8-B31; A8-B32; A8-B33; A8-B34; A8-B35; A8-B36; A8-B37; A8-B38; A8-B39; A8-B40; A8-B41; A8-B42; A8-B43; A8-B44; A8-B45; A8-B46; A8-B47; A8-B48; A8-B49; A8-B50; A8-B51; A8-B52; A8-B53; A8-B54; A8-B55; A8-B56; A8-B57; A8-B58; A8-B59; A8-B60; A8-B61; A8-B62;

A8-B63; A8-B64; A8-B65; A8-B66; A8-B67; A8-B68; A8-B69; A8-B70; A8-B71; A8-B72; A8-B73; A8-B74; A8-B75; A8-B76; A8-B77; A8-B78; A8-B79; A8-B80; A8-B81; A8-B82; A8-B83; A8-B84; A8-B85; A8-B86; A8-B87; A8-B88; A8-B89; A8-B90; A8-B91; A8-B92; A8-B93; A8-B94; A8-B95; A8-B96; A8-B97; A8-B98; A8-B99; A8-B100; A8-B101; A8-B102; A8-B103; A8-B104; A8-B105; A8-B106; A8-B107; A8-B108; A8-B109; A8-B110; A8-B111; A8-B112; A8-B113;

A9-B1; A9-B2; A9-B3; A9-B4; A9-B5; A9-B6; A9-B7; A9-B8; A9-B9; A9-B10; A9-B11; A9-B12; A9-B13; A9-B14; A9-B15; A9-B16; A9-B17; A9-B18; A9-B19; A9-B20; A9-B21; A9-B22; A9-B23; A9-B24; A9-B25; A9-B26; A9-B27; A9-B28; A9-B29; A9-B30; A9-B31; A9-B32; A9-B33; A9-B34; A9-B35; A9-B36; A9-B37; A9-B38; A9-B39; A9-B40; A9-B41; A9-B42; A9-B43; A9-B44; A9-B45; A9-B46; A9-B47; A9-B48; A9-B49; A9-B50; A9-B51; A9-B52; A9-B53; A9-B54; A9-B55; A9-B56; A9-B57; A9-B58; A9-B59; A9-B60; A9-B61; A9-B62; A9-B63; A9-B64; A9-B65; A9-B66; A9-B67; A9-B68; A9-B69; A9-B70; A9-B71; A9-B72; A9-B73; A9-B74; A9-B75; A9-B76; A9-B77; A9-B78; A9-B79; A9-B80; A9-B81; A9-B82; A9-B83; A9-B84; A9-B85; A9-B86;

A9-B87; A9-B88; A9-B89; A9-B90; A9-B91; A9-B92; A9-B93; A9-B94; A9-B95; A9-B96; A9-B97; A9-B98; A9-B99; A9-B100; A9-B101; A9-B102; A9-B103; A9-B104; A9-B105; A9-B106; A9-B107; A9-B108; A9-B109; A9-B110; A9-B111; A9-B112; A9-B113;

A10-B1; A10-B2; A10-B3; A10-B4; A10-B5; A10-B6; A10-B7; A10-B8; A10-B9; A10-B10; A10-B11; A10-B12; A10-B13; A10-B14; A10-B15; A10-B16; A10-B17; A10-B18; A10-B19; A10-B20; A10-B21; A10-B22; A10-B23; A10-B24; A10-B25; A10-B26; A10-B27; A10-B28; A10-B29; A10-B30; A10-B31; A10-B32; A10-B33; A10-B34; A10-B35; A10-B36; A10-B37; A10-B38; A10-B39; A10-B40; A10-B41; A10-B42; A10-B43; A10-B44; A10-B45; A10-B46; A10-B47; A10-B48; A10-B49; A10-B50; A10-B51; A10-B52; A10-B53; A10-B54; A10-B55; A10-B56; A10-B57; A10-B58; A10-B59; A10-B60; A10-B61; A10-B62; A10-B63; A10-B64; A10-B65; A10-B66; A10-B67; A10-B68; A10-B69; A10-B70; A10-B71; A10-B72; A10-B73; A10-B74; A10-B75; A10-B76; A10-B77; A10-B78; A10-B79; A10-B80; A10-B81; A10-B82; A10-B83; A10-B84; A10-B85; A10-B86; A10-B87; A10-B88; A10-B89; A10-B90; A10-B91; A10-B92; A10-B93; A10-B94; A10-B95; A10-B96; A10-B97; A10-B98; A10-B99; A10-B100; A10-B101; A10-B102; A10-B103; A10-B104; A10-B105; A10-B106;

A10-B107; A10-B108; A10-B109; A10-B110; A10-B111; A10-B112; A10-B113;

A11-B1; A11-B2; A11-B3; A11-B4; A11-B5; A11-B6; A11-B7; A11-B8; A11-B9; A11-B10; A11-B11; A11-B12; A11-B13; A11-B14; A11-B15; A11-B16; A11-B17; A11-B18; A11-B19; A11-B20; A11-B21; A11-B22; A11-B23; A11-B24; A11-B25; A11-B26; A11-B27; A11-B28; A11-B29; A11-B30; A11-B31; A11-B32; A11-B33; A11-B34; A11-B35; A11-B36; A11-B37; A11-B38; A11-B39; A11-B40; A11-B41; A11-B42; A11-B43; A11-B44; A11-B45; A11-B46; A11-B47; A11-B48; A11-B49; A11-B50; A11-B51; A11-B52; A11-B53; A11-B54; A11-B55; A11-B56; A11-B57; A11-B58; A11-B59; A11-B60; A11-B61; A11-B62; A11-B63; A11-B64; A11-B65; A11-B66; A11-B67; A11-B68; A11-B69; A11-B70; A11-B71; A11-B72; A11-B73; A11-B74; A11-B75; A11-B76; A11-B77; A11-B78; A11-B79; A11-B80; A11-B81; A11-B82; A11-B83; A11-B84; A11-B85; A11-B86; A11-B87; A11-B88; A11-B89; A11-B90; A11-B91; A11-B92; A11-B93; A11-B94; A11-B95; A11-B96; A11-B97; A11-B98; A11-B99; A11-B100; A11-B101; A11-B102; A11-B103; A11-B104; A11-B105; A11-B106; A11-B107; A11-B108; A11-B109; A11-B110; A11-B111; A11-B112; A11-B113;

A12-B1; A12-B2; A12-B3; A12-B4; A12-B5; A12-B6;

A12-B7; A12-B8; A12-B9; A12-B10; A12-B11; A12-B12; A12-B13; A12-B14; A12-B15; A12-B16; A12-B17; A12-B18; A12-B19; A12-B20; A12-B21; A12-B22; A12-B23; A12-B24; A12-B25; A12-B26; A12-B27; A12-B28; A12-B29; A12-B30; A12-B31; A12-B32; A12-B33; A12-B34; A12-B35; A12-B36; A12-B37; A12-B38; A12-B39; A12-B40; A12-B41; A12-B42; A12-B43; A12-B44; A12-B45; A12-B46; A12-B47; A12-B48; A12-B49; A12-B50; A12-B51; A12-B52; A12-B53; A12-B54; A12-B55; A12-B56; A12-B57; A12-B58; A12-B59; A12-B60; A12-B61; A12-B62; A12-B63; A12-B64; A12-B65; A12-B66; A12-B67; A12-B68; A12-B69; A12-B70; A12-B71; A12-B72; A12-B73; A12-B74; A12-B75; A12-B76; A12-B77; A12-B78; A12-B79; A12-B80; A12-B81; A12-B82; A12-B83; A12-B84; A12-B85; A12-B86; A12-B87; A12-B88; A12-B89; A12-B90; A12-B91; A12-B92; A12-B93; A12-B94; A12-B95; A12-B96; A12-B97; A12-B98; A12-B99; A12-B100; A12-B101; A12-B102; A12-B103; A12-B104; A12-B105; A12-B106; A12-B107; A12-B108; A12-B109; A12-B110; A12-B111; A12-B112; A12-B113;

A13-B1; A13-B2; A13-B3; A13-B4; A13-B5; A13-B6; A13-B7; A13-B8; A13-B9; A13-B10; A13-B11; A13-B12; A13-B13; A13-B14; A13-B15; A13-B16; A13-B17; A13-B18; A13-B19; A13-B20; A13-B21; A13-B22; A13-B23; A13-B24;

A13-B25; A13-B26; A13-B27; A13-B28; A13-B29; A13-B30; A13-B31; A13-B32; A13-B33; A13-B34; A13-B35; A13-B36; A13-B37; A13-B38; A13-B39; A13-B40; A13-B41; A13-B42; A13-B43; A13-B44; A13-B45; A13-B46; A13-B47; A13-B48; A13-B49; A13-B50; A13-B51; A13-B52; A13-B53; A13-B54; A13-B55; A13-B56; A13-B57; A13-B58; A13-B59; A13-B60; A13-B61; A13-B62; A13-B63; A13-B64; A13-B65; A13-B66; A13-B67; A13-B68; A13-B69; A13-B70; A13-B71; A13-B72; A13-B73; A13-B74; A13-B75; A13-B76; A13-B77; A13-B78; A13-B79; A13-B80; A13-B81; A13-B82; A13-B83; A13-B84; A13-B85; A13-B86; A13-B87; A13-B88; A13-B89; A13-B90; A13-B91; A13-B92; A13-B93; A13-B94; A13-B95; A13-B96; A13-B97; A13-B98; A13-B99; A13-B100; A13-B101; A13-B102; A13-B103; A13-B104; A13-B105; A13-B106; A13-B107; A13-B108; A13-B109; A13-B110; A13-B111; A13-B112; A13-B113;

A14-B1; A14-B2; A14-B3; A14-B4; A14-B5; A14-B6; A14-B7; A14-B8; A14-B9; A14-B10; A14-B11; A14-B12; A14-B13; A14-B14; A14-B15; A14-B16; A14-B17; A14-B18; A14-B19; A14-B20; A14-B21; A14-B22; A14-B23; A14-B24; A14-B25; A14-B26; A14-B27; A14-B28; A14-B29; A14-B30; A14-B31; A14-B32; A14-B33; A14-B34; A14-B35; A14-B36; A14-B37; A14-B38; A14-B39; A14-B40; A14-B41; A14-B42;

A14-B43; A14-B44; A14-B45; A14-B46; A14-B47; A14-B48; A14-B49; A14-B50; A14-B51; A14-B52; A14-B53; A14-B54; A14-B55; A14-B56; A14-B57; A14-B58; A14-B59; A14-B60; A14-B61; A14-B62; A14-B63; A14-B64; A14-B65; A14-B66; A14-B67; A14-B68; A14-B69; A14-B70; A14-B71; A14-B72; A14-B73; A14-B74; A14-B75; A14-B76; A14-B77; A14-B78; A14-B79; A14-B80; A14-B81; A14-B82; A14-B83; A14-B84; A14-B85; A14-B86; A14-B87; A14-B88; A14-B89; A14-B90; A14-B91; A14-B92; A14-B93; A14-B94; A14-B95; A14-B96; A14-B97; A14-B98; A14-B99; A14-B100; A14-B101; A14-B102; A14-B103; A14-B104; A14-B105; A14-B106; A14-B107; A14-B108; A14-B109; A14-B110; A14-B111; A14-B112; A14-B113;

A15-B1; A15-B2; A15-B3; A15-B4; A15-B5; A15-B6; A15-B7; A15-B8; A15-B9; A15-B10; A15-B11; A15-B12; A15-B13; A15-B14; A15-B15; A15-B16; A15-B17; A15-B18; A15-B19; A15-B20; A15-B21; A15-B22; A15-B23; A15-B24; A15-B25; A15-B26; A15-B27; A15-B28; A15-B29; A15-B30; A15-B31; A15-B32; A15-B33; A15-B34; A15-B35; A15-B36; A15-B37; A15-B38; A15-B39; A15-B40; A15-B41; A15-B42; A15-B43; A15-B44; A15-B45; A15-B46; A15-B47; A15-B48; A15-B49; A15-B50; A15-B51; A15-B52; A15-B53; A15-B54; A15-B55; A15-B56; A15-B57; A15-B58; A15-B59; A15-B60;

A15-B61; A15-B62; A15-B63; A15-B64; A15-B65; A15-B66; A15-B67; A15-B68; A15-B69; A15-B70; A15-B71; A15-B72; A15-B73; A15-B74; A15-B75; A15-B76; A15-B77; A15-B78; A15-B79; A15-B80; A15-B81; A15-B82; A15-B83; A15-B84; A15-B85; A15-B86; A15-B87; A15-B88; A15-B89; A15-B90; A15-B91; A15-B92; A15-B93; A15-B94; A15-B95; A15-B96; A15-B97; A15-B98; A15-B99; A15-B100; A15-B101; A15-B102; A15-B103; A15-B104; A15-B105; A15-B106; A15-B107; A15-B108; A15-B109; A15-B110; A15-B111; A15-B112; A15-B113;

A16-B1; A16-B2; A16-B3; A16-B4; A16-B5; A16-B6; A16-B7; A16-B8; A16-B9; A16-B10; A16-B11; A16-B12; A16-B13; A16-B14; A16-B15; A16-B16; A16-B17; A16-B18; A16-B19; A16-B20; A16-B21; A16-B22; A16-B23; A16-B24; A16-B25; A16-B26; A16-B27; A16-B28; A16-B29; A16-B30; A16-B31; A16-B32; A16-B33; A16-B34; A16-B35; A16-B36; A16-B37; A16-B38; A16-B39; A16-B40; A16-B41; A16-B42; A16-B43; A16-B44; A16-B45; A16-B46; A16-B47; A16-B48; A16-B49; A16-B50; A16-B51; A16-B52; A16-B53; A16-B54; A16-B55; A16-B56; A16-B57; A16-B58; A16-B59; A16-B60; A16-B61; A16-B62; A16-B63; A16-B64; A16-B65; A16-B66; A16-B67; A16-B68; A16-B69; A16-B70; A16-B71; A16-B72; A16-B73; A16-B74; A16-B75; A16-B76; A16-B77; A16-B78;

A16-B79; A16-B80; A16-B81; A16-B82; A16-B83; A16-B84; A16-B85; A16-B86; A16-B87; A16-B88; A16-B89; A16-B90; A16-B91; A16-B92; A16-B93; A16-B94; A16-B95; A16-B96; A16-B97; A16-B98; A16-B99; A16-B100; A16-B101; A16-B102; A16-B103; A16-B104; A16-B105; A16-B106; A16-B107; A16-B108; A16-B109; A16-B110; A16-B111; A16-B112; A16-B113;

A17-B1; A17-B2; A17-B3; A17-B4; A17-B5; A17-B6; A17-B7; A17-B8; A17-B9; A17-B10; A17-B11; A17-B12; A17-B13; A17-B14; A17-B15; A17-B16; A17-B17; A17-B18; A17-B19; A17-B20; A17-B21; A17-B22; A17-B23; A17-B24; A17-B25; A17-B26; A17-B27; A17-B28; A17-B29; A17-B30; A17-B31; A17-B32; A17-B33; A17-B34; A17-B35; A17-B36; A17-B37; A17-B38; A17-B39; A17-B40; A17-B41; A17-B42; A17-B43; A17-B44; A17-B45; A17-B46; A17-B47; A17-B48; A17-B49; A17-B50; A17-B51; A17-B52; A17-B53; A17-B54; A17-B55; A17-B56; A17-B57; A17-B58; A17-B59; A17-B60; A17-B61; A17-B62; A17-B63; A17-B64; A17-B65; A17-B66; A17-B67; A17-B68; A17-B69; A17-B70; A17-B71; A17-B72; A17-B73; A17-B74; A17-B75; A17-B76; A17-B77; A17-B78; A17-B79; A17-B80; A17-B81; A17-B82; A17-B83; A17-B84; A17-B85; A17-B86; A17-B87; A17-B88; A17-B89; A17-B90; A17-B91; A17-B92; A17-B93; A17-B94; A17-B95; A17-B96;

A17-B97; A17-B98; A17-B99; A17-B100; A17-B101; A17-B102; A17-B103; A17-B104; A17-B105; A17-B106; A17-B107; A17-B108; A17-B109; A17-B110; A17-B111; A17-B112; A17-B113;

A18-B1; A18-B2; A18-B3; A18-B4; A18-B5; A18-B6; A18-B7; A18-B8; A18-B9; A18-B10; A18-B11; A18-B12; A18-B13; A18-B14; A18-B15; A18-B16; A18-B17; A18-B18; A18-B19; A18-B20; A18-B21; A18-B22; A18-B23; A18-B24; A18-B25; A18-B26; A18-B27; A18-B28; A18-B29; A18-B30; A18-B31; A18-B32; A18-B33; A18-B34; A18-B35; A18-B36; A18-B37; A18-B38; A18-B39; A18-B40; A18-B41; A18-B42; A18-B43; A18-B44; A18-B45; A18-B46; A18-B47; A18-B48; A18-B49; A18-B50; A18-B51; A18-B52; A18-B53; A18-B54; A18-B55; A18-B56; A18-B57; A18-B58; A18-B59; A18-B60; A18-B61; A18-B62; A18-B63; A18-B64; A18-B65; A18-B66; A18-B67; A18-B68; A18-B69; A18-B70; A18-B71; A18-B72; A18-B73; A18-B74; A18-B75; A18-B76; A18-B77; A18-B78; A18-B79; A18-B80; A18-B81; A18-B82; A18-B83; A18-B84; A18-B85; A18-B86; A18-B87; A18-B88; A18-B89; A18-B90; A18-B91; A18-B92; A18-B93; A18-B94; A18-B95; A18-B96; A18-B97; A18-B98; A18-B99; A18-B100; A18-B101; A18-B102; A18-B103; A18-B104; A18-B105; A18-B106; A18-B107; A18-B108; A18-B109; A18-B110; A18-B111;

A18-B112; A18-B113;

A19-B1; A19-B2; A19-B3; A19-B4; A19-B5; A19-B6; A19-B7; A19-B8; A19-B9; A19-B10; A19-B11; A19-B12; A19-B13; A19-B14; A19-B15; A19-B16; A19-B17; A19-B18; A19-B19; A19-B20; A19-B21; A19-B22; A19-B23; A19-B24; A19-B25; A19-B26; A19-B27; A19-B28; A19-B29; A19-B30; A19-B31; A19-B32; A19-B33; A19-B34; A19-B35; A19-B36; A19-B37; A19-B38; A19-B39; A19-B40; A19-B41; A19-B42; A19-B43; A19-B44; A19-B45; A19-B46; A19-B47; A19-B48; A19-B49; A19-B50; A19-B51; A19-B52; A19-B53; A19-B54; A19-B55; A19-B56; A19-B57; A19-B58; A19-B59; A19-B60; A19-B61; A19-B62; A19-B63; A19-B64; A19-B65; A19-B66; A19-B67; A19-B68; A19-B69; A19-B70; A19-B71; A19-B72; A19-B73; A19-B74; A19-B75; A19-B76; A19-B77; A19-B78; A19-B79; A19-B80; A19-B81; A19-B82; A19-B83; A19-B84; A19-B85; A19-B86; A19-B87; A19-B88; A19-B89; A19-B90; A19-B91; A19-B92; A19-B93; A19-B94; A19-B95; A19-B96; A19-B97; A19-B98; A19-B99; A19-B100; A19-B101; A19-B102; A19-B103; A19-B104; A19-B105; A19-B106; A19-B107; A19-B108; A19-B109; A19-B110; A19-B111; A19-B112; A19-B113;

A20-B1; A20-B2; A20-B3; A20-B4; A20-B5; A20-B6; A20-B7; A20-B8; A20-B9; A20-B10; A20-B11; A20-B12;

A20-B13; A20-B14; A20-B15; A20-B16; A20-B17; A20-B18; A20-B19; A20-B20; A20-B21; A20-B22; A20-B23; A20-B24; A20-B25; A20-B26; A20-B27; A20-B28; A20-B29; A20-B30; A20-B31; A20-B32; A20-B33; A20-B34; A20-B35; A20-B36; A20-B37; A20-B38; A20-B39; A20-B40; A20-B41; A20-B42; A20-B43; A20-B44; A20-B45; A20-B46; A20-B47; A20-B48; A20-B49; A20-B50; A20-B51; A20-B52; A20-B53; A20-B54; A20-B55; A20-B56; A20-B57; A20-B58; A20-B59; A20-B60; A20-B61; A20-B62; A20-B63; A20-B64; A20-B65; A20-B66; A20-B67; A20-B68; A20-B69; A20-B70; A20-B71; A20-B72; A20-B73; A20-B74; A20-B75; A20-B76; A20-B77; A20-B78; A20-B79; A20-B80; A20-B81; A20-B82; A20-B83; A20-B84; A20-B85; A20-B86; A20-B87; A20-B88; A20-B89; A20-B90; A20-B91; A20-B92; A20-B93; A20-B94; A20-B95; A20-B96; A20-B97; A20-B98; A20-B99; A20-B100; A20-B101; A20-B102; A20-B103; A20-B104; A20-B105; A20-B106; A20-B107; A20-B108; A20-B109; A20-B110; A20-B111; A20-B112; A20-B113;

A21-B1; A21-B2; A21-B3; A21-B4; A21-B5; A21-B6; A21-B7; A21-B8; A21-B9; A21-B10; A21-B11; A21-B12; A21-B13; A21-B14; A21-B15; A21-B16; A21-B17; A21-B18; A21-B19; A21-B20; A21-B21; A21-B22; A21-B23; A21-B24; A21-B25; A21-B26; A21-B27; A21-B28; A21-B29; A21-B30;

A21-B31; A21-B32; A21-B33; A21-B34; A21-B35; A21-B36; A21-B37; A21-B38; A21-B39; A21-B40; A21-B41; A21-B42; A21-B43; A21-B44; A21-B45; A21-B46; A21-B47; A21-B48; A21-B49; A21-B50; A21-B51; A21-B52; A21-B53; A21-B54; A21-B55; A21-B56; A21-B57; A21-B58; A21-B59; A21-B60; A21-B61; A21-B62; A21-B63; A21-B64; A21-B65; A21-B66; A21-B67; A21-B68; A21-B69; A21-B70; A21-B71; A21-B72; A21-B73; A21-B74; A21-B75; A21-B76; A21-B77; A21-B78; A21-B79; A21-B80; A21-B81; A21-B82; A21-B83; A21-B84; A21-B85; A21-B86; A21-B87; A21-B88; A21-B89; A21-B90; A21-B91; A21-B92; A21-B93; A21-B94; A21-B95; A21-B96; A21-B97; A21-B98; A21-B99; A21-B100; A21-B101; A21-B102; A21-B103; A21-B104; A21-B105; A21-B106; A21-B107; A21-B108; A21-B109; A21-B110; A21-B111; A21-B112; A21-B113;

A22-B1; A22-B2; A22-B3; A22-B4; A22-B5; A22-B6; A22-B7; A22-B8; A22-B9; A22-B10; A22-B11; A22-B12; A22-B13; A22-B14; A22-B15; A22-B16; A22-B17; A22-B18; A22-B19; A22-B20; A22-B21; A22-B22; A22-B23; A22-B24; A22-B25; A22-B26; A22-B27; A22-B28; A22-B29; A22-B30; A22-B31; A22-B32; A22-B33; A22-B34; A22-B35; A22-B36; A22-B37; A22-B38; A22-B39; A22-B40; A22-B41; A22-B42; A22-B43; A22-B44; A22-B45; A22-B46; A22-B47; A22-B48;

A22-B49; A22-B50; A22-B51; A22-B52; A22-B53; A22-B54; A22-B55; A22-B56; A22-B57; A22-B58; A22-B59; A22-B60; A22-B61; A22-B62; A22-B63; A22-B64; A22-B65; A22-B66; A22-B67; A22-B68; A22-B69; A22-B70; A22-B71; A22-B72; A22-B73; A22-B74; A22-B75; A22-B76; A22-B77; A22-B78; A22-B79; A22-B80; A22-B81; A22-B82; A22-B83; A22-B84; A22-B85; A22-B86; A22-B87; A22-B88; A22-B89; A22-B90; A22-B91; A22-B92; A22-B93; A22-B94; A22-B95; A22-B96; A22-B97; A22-B98; A22-B99; A22-B100; A22-B101; A22-B102; A22-B103; A22-B104; A22-B105; A22-B106; A22-B107; A22-B108; A22-B109; A22-B110; A22-B111; A22-B112; A22-B113;

A23-B1; A23-B2; A23-B3; A23-B4; A23-B5; A23-B6; A23-B7; A23-B8; A23-B9; A23-B10; A23-B11; A23-B12; A23-B13; A23-B14; A23-B15; A23-B16; A23-B17; A23-B18; A23-B19; A23-B20; A23-B21; A23-B22; A23-B23; A23-B24; A23-B25; A23-B26; A23-B27; A23-B28; A23-B29; A23-B30; A23-B31; A23-B32; A23-B33; A23-B34; A23-B35; A23-B36; A23-B37; A23-B38; A23-B39; A23-B40; A23-B41; A23-B42; A23-B43; A23-B44; A23-B45; A23-B46; A23-B47; A23-B48; A23-B49; A23-B50; A23-B51; A23-B52; A23-B53; A23-B54; A23-B55; A23-B56; A23-B57; A23-B58; A23-B59; A23-B60; A23-B61; A23-B62; A23-B63; A23-B64; A23-B65; A23-B66;

A23-B67; A23-B68; A23-B69; A23-B70; A23-B71; A23-B72; A23-B73; A23-B74; A23-B75; A23-B76; A23-B77; A23-B78; A23-B79; A23-B80; A23-B81; A23-B82; A23-B83; A23-B84; A23-B85; A23-B86; A23-B87; A23-B88; A23-B89; A23-B90; A23-B91; A23-B92; A23-B93; A23-B94; A23-B95; A23-B96; A23-B97; A23-B98; A23-B99; A23-B100; A23-B101; A23-B102; A23-B103; A23-B104; A23-B105; A23-B106; A23-B107; A23-B108; A23-B109; A23-B110; A23-B111; A23-B112; A23-B113;

A24-B1; A24-B2; A24-B3; A24-B4; A24-B5; A24-B6; A24-B7; A24-B8; A24-B9; A24-B10; A24-B11; A24-B12; A24-B13; A24-B14; A24-B15; A24-B16; A24-B17; A24-B18; A24-B19; A24-B20; A24-B21; A24-B22; A24-B23; A24-B24; A24-B25; A24-B26; A24-B27; A24-B28; A24-B29; A24-B30; A24-B31; A24-B32; A24-B33; A24-B34; A24-B35; A24-B36; A24-B37; A24-B38; A24-B39; A24-B40; A24-B41; A24-B42; A24-B43; A24-B44; A24-B45; A24-B46; A24-B47; A24-B48; A24-B49; A24-B50; A24-B51; A24-B52; A24-B53; A24-B54; A24-B55; A24-B56; A24-B57; A24-B58; A24-B59; A24-B60; A24-B61; A24-B62; A24-B63; A24-B64; A24-B65; A24-B66; A24-B67; A24-B68; A24-B69; A24-B70; A24-B71; A24-B72; A24-B73; A24-B74; A24-B75; A24-B76; A24-B77; A24-B78; A24-B79; A24-B80; A24-B81; A24-B82; A24-B83; A24-B84;

A24-B85; A24-B86; A24-B87; A24-B88; A24-B89; A24-B90; A24-B91; A24-B92; A24-B93; A24-B94; A24-B95; A24-B96; A24-B97; A24-B98; A24-B99; A24-B100; A24-B101; A24-B102; A24-B103; A24-B104; A24-B105; A24-B106; A24-B107; A24-B108; A24-B109; A24-B110; A24-B111; A24-B112; A24-B113;

A25-B1; A25-B2; A25-B3; A25-B4; A25-B5; A25-B6; A25-B7; A25-B8; A25-B9; A25-B10; A25-B11; A25-B12; A25-B13; A25-B14; A25-B15; A25-B16; A25-B17; A25-B18; A25-B19; A25-B20; A25-B21; A25-B22; A25-B23; A25-B24; A25-B25; A25-B26; A25-B27; A25-B28; A25-B29; A25-B30; A25-B31; A25-B32; A25-B33; A25-B34; A25-B35; A25-B36; A25-B37; A25-B38; A25-B39; A25-B40; A25-B41; A25-B42; A25-B43; A25-B44; A25-B45; A25-B46; A25-B47; A25-B48; A25-B49; A25-B50; A25-B51; A25-B52; A25-B53; A25-B54; A25-B55; A25-B56; A25-B57; A25-B58; A25-B59; A25-B60; A25-B61; A25-B62; A25-B63; A25-B64; A25-B65; A25-B66; A25-B67; A25-B68; A25-B69; A25-B70; A25-B71; A25-B72; A25-B73; A25-B74; A25-B75; A25-B76; A25-B77; A25-B78; A25-B79; A25-B80; A25-B81; A25-B82; A25-B83; A25-B84; A25-B85; A25-B86; A25-B87; A25-B88; A25-B89; A25-B90; A25-B91; A25-B92; A25-B93; A25-B94; A25-B95; A25-B96; A25-B97; A25-B98; A25-B99; A25-B100; A25-B101;

A25-B102; A25-B103; A25-B104; A25-B105; A25-B106; A25-B107; A25-B108; A25-B109; A25-B110; A25-B111; A25-B112; A25-B113;

A26-B1; A26-B2; A26-B3; A26-B4; A26-B5; A26-B6; A26-B7; A26-B8; A26-B9; A26-B10; A26-B11; A26-B12; A26-B13; A26-B14; A26-B15; A26-B16; A26-B17; A26-B18; A26-B19; A26-B20; A26-B21; A26-B22; A26-B23; A26-B24; A26-B25; A26-B26; A26-B27; A26-B28; A26-B29; A26-B30; A26-B31; A26-B32; A26-B33; A26-B34; A26-B35; A26-B36; A26-B37; A26-B38; A26-B39; A26-B40; A26-B41; A26-B42; A26-B43; A26-B44; A26-B45; A26-B46; A26-B47; A26-B48; A26-B49; A26-B50; A26-B51; A26-B52; A26-B53; A26-B54; A26-B55; A26-B56; A26-B57; A26-B58; A26-B59; A26-B60; A26-B61; A26-B62; A26-B63; A26-B64; A26-B65; A26-B66; A26-B67; A26-B68; A26-B69; A26-B70; A26-B71; A26-B72; A26-B73; A26-B74; A26-B75; A26-B76; A26-B77; A26-B78; A26-B79; A26-B80; A26-B81; A26-B82; A26-B83; A26-B84; A26-B85; A26-B86; A26-B87; A26-B88; A26-B89; A26-B90; A26-B91; A26-B92; A26-B93; A26-B94; A26-B95; A26-B96; A26-B97; A26-B98; A26-B99; A26-B100; A26-B101; A26-B102; A26-B103; A26-B104; A26-B105; A26-B106; A26-B107; A26-B108; A26-B109; A26-B110; A26-B111; A26-B112; A26-B113;

A27-B1; A27-B2; A27-B3; A27-B4; A27-B5; A27-B6; A27-B7; A27-B8; A27-B9; A27-B10; A27-B11; A27-B12; A27-B13; A27-B14; A27-B15; A27-B16; A27-B17; A27-B18; A27-B19; A27-B20; A27-B21; A27-B22; A27-B23; A27-B24; A27-B25; A27-B26; A27-B27; A27-B28; A27-B29; A27-B30; A27-B31; A27-B32; A27-B33; A27-B34; A27-B35; A27-B36; A27-B37; A27-B38; A27-B39; A27-B40; A27-B41; A27-B42; A27-B43; A27-B44; A27-B45; A27-B46; A27-B47; A27-B48; A27-B49; A27-B50; A27-B51; A27-B52; A27-B53; A27-B54; A27-B55; A27-B56; A27-B57; A27-B58; A27-B59; A27-B60; A27-B61; A27-B62; A27-B63; A27-B64; A27-B65; A27-B66; A27-B67; A27-B68; A27-B69; A27-B70; A27-B71; A27-B72; A27-B73; A27-B74; A27-B75; A27-B76; A27-B77; A27-B78; A27-B79; A27-B80; A27-B81; A27-B82; A27-B83; A27-B84; A27-B85; A27-B86; A27-B87; A27-B88; A27-B89; A27-B90; A27-B91; A27-B92; A27-B93; A27-B94; A27-B95; A27-B96; A27-B97; A27-B98; A27-B99; A27-B100; A27-B101; A27-B102; A27-B103; A27-B104; A27-B105; A27-B106; A27-B107; A27-B108; A27-B109; A27-B110; A27-B111; A27-B112; A27-B113;

A28-B1; A28-B2; A28-B3; A28-B4; A28-B5; A28-B6; A28-B7; A28-B8; A28-B9; A28-B10; A28-B11; A28-B12; A28-B13; A28-B14; A28-B15; A28-B16; A28-B17; A28-B18;

A28-B19; A28-B20; A28-B21; A28-B22; A28-B23; A28-B24; A28-B25; A28-B26; A28-B27; A28-B28; A28-B29; A28-B30; A28-B31; A28-B32; A28-B33; A28-B34; A28-B35; A28-B36; A28-B37; A28-B38; A28-B39; A28-B40; A28-B41; A28-B42; A28-B43; A28-B44; A28-B45; A28-B46; A28-B47; A28-B48; A28-B49; A28-B50; A28-B51; A28-B52; A28-B53; A28-B54; A28-B55; A28-B56; A28-B57; A28-B58; A28-B59; A28-B60; A28-B61; A28-B62; A28-B63; A28-B64; A28-B65; A28-B66; A28-B67; A28-B68; A28-B69; A28-B70; A28-B71; A28-B72; A28-B73; A28-B74; A28-B75; A28-B76; A28-B77; A28-B78; A28-B79; A28-B80; A28-B81; A28-B82; A28-B83; A28-B84; A28-B85; A28-B86; A28-B87; A28-B88; A28-B89; A28-B90; A28-B91; A28-B92; A28-B93; A28-B94; A28-B95; A28-B96; A28-B97; A28-B98; A28-B99; A28-B100; A28-B101; A28-B102; A28-B103; A28-B104; A28-B105; A28-B106; A28-B107; A28-B108; A28-B109; A28-B110; A28-B111; A28-B112; A28-B113;

A29-B1; A29-B2; A29-B3; A29-B4; A29-B5; A29-B6; A29-B7; A29-B8; A29-B9; A29-B10; A29-B11; A29-B12; A29-B13; A29-B14; A29-B15; A29-B16; A29-B17; A29-B18; A29-B19; A29-B20; A29-B21; A29-B22; A29-B23; A29-B24; A29-B25; A29-B26; A29-B27; A29-B28; A29-B29; A29-B30; A29-B31; A29-B32; A29-B33; A29-B34; A29-B35; A29-B36;

A29-B37; A29-B38; A29-B39; A29-B40; A29-B41; A29-B42; A29-B43; A29-B44; A29-B45; A29-B46; A29-B47; A29-B48; A29-B49; A29-B50; A29-B51; A29-B52; A29-B53; A29-B54; A29-B55; A29-B56; A29-B57; A29-B58; A29-B59; A29-B60; A29-B61; A29-B62; A29-B63; A29-B64; A29-B65; A29-B66; A29-B67; A29-B68; A29-B69; A29-B70; A29-B71; A29-B72; A29-B73; A29-B74; A29-B75; A29-B76; A29-B77; A29-B78; A29-B79; A29-B80; A29-B81; A29-B82; A29-B83; A29-B84; A29-B85; A29-B86; A29-B87; A29-B88; A29-B89; A29-B90; A29-B91; A29-B92; A29-B93; A29-B94; A29-B95; A29-B96; A29-B97; A29-B98; A29-B99; A29-B100; A29-B101; A29-B102; A29-B103; A29-B104; A29-B105; A29-B106; A29-B107; A29-B108; A29-B109; A29-B110; A29-B111; A29-B112; A29-B113;

A30-B1; A30-B2; A30-B3; A30-B4; A30-B5; A30-B6; A30-B7; A30-B8; A30-B9; A30-B10; A30-B11; A30-B12; A30-B13; A30-B14; A30-B15; A30-B16; A30-B17; A30-B18; A30-B19; A30-B20; A30-B21; A30-B22; A30-B23; A30-B24; A30-B25; A30-B26; A30-B27; A30-B28; A30-B29; A30-B30; A30-B31; A30-B32; A30-B33; A30-B34; A30-B35; A30-B36; A30-B37; A30-B38; A30-B39; A30-B40; A30-B41; A30-B42; A30-B43; A30-B44; A30-B45; A30-B46; A30-B47; A30-B48; A30-B49; A30-B50; A30-B51; A30-B52; A30-B53; A30-B54;

A30-B55; A30-B56; A30-B57; A30-B58; A30-B59; A30-B60; A30-B61; A30-B62; A30-B63; A30-B64; A30-B65; A30-B66; A30-B67; A30-B68; A30-B69; A30-B70; A30-B71; A30-B72; A30-B73; A30-B74; A30-B75; A30-B76; A30-B77; A30-B78; A30-B79; A30-B80; A30-B81; A30-B82; A30-B83; A30-B84; A30-B85; A30-B86; A30-B87; A30-B88; A30-B89; A30-B90; A30-B91; A30-B92; A30-B93; A30-B94; A30-B95; A30-B96; A30-B97; A30-B98; A30-B99; A30-B100; A30-B101; A30-B102; A30-B103; A30-B104; A30-B105; A30-B106; A30-B107; A30-B108; A30-B109; A30-B110; A30-B111; A30-B112; A30-B113;

A31-B1; A31-B2; A31-B3; A31-B4; A31-B5; A31-B6; A31-B7; A31-B8; A31-B9; A31-B10; A31-B11; A31-B12; A31-B13; A31-B14; A31-B15; A31-B16; A31-B17; A31-B18; A31-B19; A31-B20; A31-B21; A31-B22; A31-B23; A31-B24; A31-B25; A31-B26; A31-B27; A31-B28; A31-B29; A31-B30; A31-B31; A31-B32; A31-B33; A31-B34; A31-B35; A31-B36; A31-B37; A31-B38; A31-B39; A31-B40; A31-B41; A31-B42; A31-B43; A31-B44; A31-B45; A31-B46; A31-B47; A31-B48; A31-B49; A31-B50; A31-B51; A31-B52; A31-B53; A31-B54; A31-B55; A31-B56; A31-B57; A31-B58; A31-B59; A31-B60; A31-B61; A31-B62; A31-B63; A31-B64; A31-B65; A31-B66; A31-B67; A31-B68; A31-B69; A31-B70; A31-B71; A31-B72;

A31-B73; A31-B74; A31-B75; A31-B76; A31-B77; A31-B78; A31-B79; A31-B80; A31-B81; A31-B82; A31-B83; A31-B84; A31-B85; A31-B86; A31-B87; A31-B88; A31-B89; A31-B90; A31-B91; A31-B92; A31-B93; A31-B94; A31-B95; A31-B96; A31-B97; A31-B98; A31-B99; A31-B100; A31-B101; A31-B102; A31-B103; A31-B104; A31-B105; A31-B106; A31-B107; A31-B108; A31-B109; A31-B110; A31-B111; A31-B112; A31-B113;

A32-B1; A32-B2; A32-B3; A32-B4; A32-B5; A32-B6; A32-B7; A32-B8; A32-B9; A32-B10; A32-B11; A32-B12; A32-B13; A32-B14; A32-B15; A32-B16; A32-B17; A32-B18; A32-B19; A32-B20; A32-B21; A32-B22; A32-B23; A32-B24; A32-B25; A32-B26; A32-B27; A32-B28; A32-B29; A32-B30; A32-B31; A32-B32; A32-B33; A32-B34; A32-B35; A32-B36; A32-B37; A32-B38; A32-B39; A32-B40; A32-B41; A32-B42; A32-B43; A32-B44; A32-B45; A32-B46; A32-B47; A32-B48; A32-B49; A32-B50; A32-B51; A32-B52; A32-B53; A32-B54; A32-B55; A32-B56; A32-B57; A32-B58; A32-B59; A32-B60; A32-B61; A32-B62; A32-B63; A32-B64; A32-B65; A32-B66; A32-B67; A32-B68; A32-B69; A32-B70; A32-B71; A32-B72; A32-B73; A32-B74; A32-B75; A32-B76; A32-B77; A32-B78; A32-B79; A32-B80; A32-B81; A32-B82; A32-B83; A32-B84; A32-B85; A32-B86; A32-B87; A32-B88; A32-B89; A32-B90;

A32-B91; A32-B92; A32-B93; A32-B94; A32-B95; A32-B96; A32-B97; A32-B98; A32-B99; A32-B100; A32-B101; A32-B102; A32-B103; A32-B104; A32-B105; A32-B106; A32-B107; A32-B108; A32-B109; A32-B110; A32-B111; A32-B112; A32-B113;

A33-B1; A33-B2; A33-B3; A33-B4; A33-B5; A33-B6; A33-B7; A33-B8; A33-B9; A33-B10; A33-B11; A33-B12; A33-B13; A33-B14; A33-B15; A33-B16; A33-B17; A33-B18; A33-B19; A33-B20; A33-B21; A33-B22; A33-B23; A33-B24; A33-B25; A33-B26; A33-B27; A33-B28; A33-B29; A33-B30; A33-B31; A33-B32; A33-B33; A33-B34; A33-B35; A33-B36; A33-B37; A33-B38; A33-B39; A33-B40; A33-B41; A33-B42; A33-B43; A33-B44; A33-B45; A33-B46; A33-B47; A33-B48; A33-B49; A33-B50; A33-B51; A33-B52; A33-B53; A33-B54; A33-B55; A33-B56; A33-B57; A33-B58; A33-B59; A33-B60; A33-B61; A33-B62; A33-B63; A33-B64; A33-B65; A33-B66; A33-B67; A33-B68; A33-B69; A33-B70; A33-B71; A33-B72; A33-B73; A33-B74; A33-B75; A33-B76; A33-B77; A33-B78; A33-B79; A33-B80; A33-B81; A33-B82; A33-B83; A33-B84; A33-B85; A33-B86; A33-B87; A33-B88; A33-B89; A33-B90; A33-B91; A33-B92; A33-B93; A33-B94; A33-B95; A33-B96; A33-B97; A33-B98; A33-B99; A33-B100; A33-B101; A33-B102; A33-B103; A33-B104; A33-B105; A33-B106;

A33-B107; A33-B108; A33-B109; A33-B110; A33-B111; A33-B112; A33-B113;

A34-B1; A34-B2; A34-B3; A34-B4; A34-B5; A34-B6; A34-B7; A34-B8; A34-B9; A34-B10; A34-B11; A34-B12; A34-B13; A34-B14; A34-B15; A34-B16; A34-B17; A34-B18; A34-B19; A34-B20; A34-B21; A34-B22; A34-B23; A34-B24; A34-B25; A34-B26; A34-B27; A34-B28; A34-B29; A34-B30; A34-B31; A34-B32; A34-B33; A34-B34; A34-B35; A34-B36; A34-B37; A34-B38; A34-B39; A34-B40; A34-B41; A34-B42; A34-B43; A34-B44; A34-B45; A34-B46; A34-B47; A34-B48; A34-B49; A34-B50; A34-B51; A34-B52; A34-B53; A34-B54; A34-B55; A34-B56; A34-B57; A34-B58; A34-B59; A34-B60; A34-B61; A34-B62; A34-B63; A34-B64; A34-B65; A34-B66; A34-B67; A34-B68; A34-B69; A34-B70; A34-B71; A34-B72; A34-B73; A34-B74; A34-B75; A34-B76; A34-B77; A34-B78; A34-B79; A34-B80; A34-B81; A34-B82; A34-B83; A34-B84; A34-B85; A34-B86; A34-B87; A34-B88; A34-B89; A34-B90; A34-B91; A34-B92; A34-B93; A34-B94; A34-B95; A34-B96; A34-B97; A34-B98; A34-B99; A34-B100; A34-B101; A34-B102; A34-B103; A34-B104; A34-B105; A34-B106; A34-B107; A34-B108; A34-B109; A34-B110; A34-B111; A34-B112; A34-B113;

A35-B1; A35-B2; A35-B3; A35-B4; A35-B5; A35-B6;

A35-B7; A35-B8; A35-B9; A35-B10; A35-B11; A35-B12; A35-B13; A35-B14; A35-B15; A35-B16; A35-B17; A35-B18; A35-B19; A35-B20; A35-B21; A35-B22; A35-B23; A35-B24; A35-B25; A35-B26; A35-B27; A35-B28; A35-B29; A35-B30; A35-B31; A35-B32; A35-B33; A35-B34; A35-B35; A35-B36; A35-B37; A35-B38; A35-B39; A35-B40; A35-B41; A35-B42; A35-B43; A35-B44; A35-B45; A35-B46; A35-B47; A35-B48; A35-B49; A35-B50; A35-B51; A35-B52; A35-B53; A35-B54; A35-B55; A35-B56; A35-B57; A35-B58; A35-B59; A35-B60; A35-B61; A35-B62; A35-B63; A35-B64; A35-B65; A35-B66; A35-B67; A35-B68; A35-B69; A35-B70; A35-B71; A35-B72; A35-B73; A35-B74; A35-B75; A35-B76; A35-B77; A35-B78; A35-B79; A35-B80; A35-B81; A35-B82; A35-B83; A35-B84; A35-B85; A35-B86; A35-B87; A35-B88; A35-B89; A35-B90; A35-B91; A35-B92; A35-B93; A35-B94; A35-B95; A35-B96; A35-B97; A35-B98; A35-B99; A35-B100; A35-B101; A35-B102; A35-B103; A35-B104; A35-B105; A35-B106; A35-B107; A35-B108; A35-B109; A35-B110; A35-B111; A35-B112; A35-B113;

A36-B1; A36-B2; A36-B3; A36-B4; A36-B5; A36-B6; A36-B7; A36-B8; A36-B9; A36-B10; A36-B11; A36-B12; A36-B13; A36-B14; A36-B15; A36-B16; A36-B17; A36-B18; A36-B19; A36-B20; A36-B21; A36-B22; A36-B23; A36-B24;

A36-B25; A36-B26; A36-B27; A36-B28; A36-B29; A36-B30; A36-B31; A36-B32; A36-B33; A36-B34; A36-B35; A36-B36; A36-B37; A36-B38; A36-B39; A36-B40; A36-B41; A36-B42; A36-B43; A36-B44; A36-B45; A36-B46; A36-B47; A36-B48; A36-B49; A36-B50; A36-B51; A36-B52; A36-B53; A36-B54; A36-B55; A36-B56; A36-B57; A36-B58; A36-B59; A36-B60; A36-B61; A36-B62; A36-B63; A36-B64; A36-B65; A36-B66; A36-B67; A36-B68; A36-B69; A36-B70; A36-B71; A36-B72; A36-B73; A36-B74; A36-B75; A36-B76; A36-B77; A36-B78; A36-B79; A36-B80; A36-B81; A36-B82; A36-B83; A36-B84; A36-B85; A36-B86; A36-B87; A36-B88; A36-B89; A36-B90; A36-B91; A36-B92; A36-B93; A36-B94; A36-B95; A36-B96; A36-B97; A36-B98; A36-B99; A36-B100; A36-B101; A36-B102; A36-B103; A36-B104; A36-B105; A36-B106; A36-B107; A36-B108; A36-B109; A36-B110; A36-B111; A36-B112; A36-B113;

A37-B1; A37-B2; A37-B3; A37-B4; A37-B5; A37-B6; A37-B7; A37-B8; A37-B9; A37-B10; A37-B11; A37-B12; A37-B13; A37-B14; A37-B15; A37-B16; A37-B17; A37-B18; A37-B19; A37-B20; A37-B21; A37-B22; A37-B23; A37-B24; A37-B25; A37-B26; A37-B27; A37-B28; A37-B29; A37-B30; A37-B31; A37-B32; A37-B33; A37-B34; A37-B35; A37-B36; A37-B37; A37-B38; A37-B39; A37-B40; A37-B41; A37-B42;

A37-B43; A37-B44; A37-B45; A37-B46; A37-B47; A37-B48; A37-B49; A37-B50; A37-B51; A37-B52; A37-B53; A37-B54; A37-B55; A37-B56; A37-B57; A37-B58; A37-B59; A37-B60; A37-B61; A37-B62; A37-B63; A37-B64; A37-B65; A37-B66; A37-B67; A37-B68; A37-B69; A37-B70; A37-B71; A37-B72; A37-B73; A37-B74; A37-B75; A37-B76; A37-B77; A37-B78; A37-B79; A37-B80; A37-B81; A37-B82; A37-B83; A37-B84; A37-B85; A37-B86; A37-B87; A37-B88; A37-B89; A37-B90; A37-B91; A37-B92; A37-B93; A37-B94; A37-B95; A37-B96; A37-B97; A37-B98; A37-B99; A37-B100; A37-B101; A37-B102; A37-B103; A37-B104; A37-B105; A37-B106; A37-B107; A37-B108; A37-B109; A37-B110; A37-B111; A37-B112; A37-B113;

A38-B1; A38-B2; A38-B3; A38-B4; A38-B5; A38-B6; A38-B7; A38-B8; A38-B9; A38-B10; A38-B11; A38-B12; A38-B13; A38-B14; A38-B15; A38-B16; A38-B17; A38-B18; A38-B19; A38-B20; A38-B21; A38-B22; A38-B23; A38-B24; A38-B25; A38-B26; A38-B27; A38-B28; A38-B29; A38-B30; A38-B31; A38-B32; A38-B33; A38-B34; A38-B35; A38-B36; A38-B37; A38-B38; A38-B39; A38-B40; A38-B41; A38-B42; A38-B43; A38-B44; A38-B45; A38-B46; A38-B47; A38-B48; A38-B49; A38-B50; A38-B51; A38-B52; A38-B53; A38-B54; A38-B55; A38-B56; A38-B57; A38-B58; A38-B59; A38-B60;

A38-B61; A38-B62; A38-B63; A38-B64; A38-B65; A38-B66; A38-B67; A38-B68; A38-B69; A38-B70; A38-B71; A38-B72; A38-B73; A38-B74; A38-B75; A38-B76; A38-B77; A38-B78; A38-B79; A38-B80; A38-B81; A38-B82; A38-B83; A38-B84; A38-B85; A38-B86; A38-B87; A38-B88; A38-B89; A38-B90; A38-B91; A38-B92; A38-B93; A38-B94; A38-B95; A38-B96; A38-B97; A38-B98; A38-B99; A38-B100; A38-B101; A38-B102; A38-B103; A38-B104; A38-B105; A38-B106; A38-B107; A38-B108; A38-B109; A38-B110; A38-B111; A38-B112; A38-B113;

A39-B1; A39-B2; A39-B3; A39-B4; A39-B5; A39-B6; A39-B7; A39-B8; A39-B9; A39-B10; A39-B11; A39-B12; A39-B13; A39-B14; A39-B15; A39-B16; A39-B17; A39-B18; A39-B19; A39-B20; A39-B21; A39-B22; A39-B23; A39-B24; A39-B25; A39-B26; A39-B27; A39-B28; A39-B29; A39-B30; A39-B31; A39-B32; A39-B33; A39-B34; A39-B35; A39-B36; A39-B37; A39-B38; A39-B39; A39-B40; A39-B41; A39-B42; A39-B43; A39-B44; A39-B45; A39-B46; A39-B47; A39-B48; A39-B49; A39-B50; A39-B51; A39-B52; A39-B53; A39-B54; A39-B55; A39-B56; A39-B57; A39-B58; A39-B59; A39-B60; A39-B61; A39-B62; A39-B63; A39-B64; A39-B65; A39-B66; A39-B67; A39-B68; A39-B69; A39-B70; A39-B71; A39-B72; A39-B73; A39-B74; A39-B75; A39-B76; A39-B77; A39-B78;

A39-B79; A39-B80; A39-B81; A39-B82; A39-B83; A39-B84; A39-B85; A39-B86; A39-B87; A39-B88; A39-B89; A39-B90; A39-B91; A39-B92; A39-B93; A39-B94; A39-B95; A39-B96; A39-B97; A39-B98; A39-B99; A39-B100; A39-B101; A39-B102; A39-B103; A39-B104; A39-B105; A39-B106; A39-B107; A39-B108; A39-B109; A39-B110; A39-B111; A39-B112; A39-B113;

A40-B1; A40-B2; A40-B3; A40-B4; A40-B5; A40-B6; A40-B7; A40-B8; A40-B9; A40-B10; A40-B11; A40-B12; A40-B13; A40-B14; A40-B15; A40-B16; A40-B17; A40-B18; A40-B19; A40-B20; A40-B21; A40-B22; A40-B23; A40-B24; A40-B25; A40-B26; A40-B27; A40-B28; A40-B29; A40-B30; A40-B31; A40-B32; A40-B33; A40-B34; A40-B35; A40-B36; A40-B37; A40-B38; A40-B39; A40-B40; A40-B41; A40-B42; A40-B43; A40-B44; A40-B45; A40-B46; A40-B47; A40-B48; A40-B49; A40-B50; A40-B51; A40-B52; A40-B53; A40-B54; A40-B55; A40-B56; A40-B57; A40-B58; A40-B59; A40-B60; A40-B61; A40-B62; A40-B63; A40-B64; A40-B65; A40-B66; A40-B67; A40-B68; A40-B69; A40-B70; A40-B71; A40-B72; A40-B73; A40-B74; A40-B75; A40-B76; A40-B77; A40-B78; A40-B79; A40-B80; A40-B81; A40-B82; A40-B83; A40-B84; A40-B85; A40-B86; A40-B87; A40-B88; A40-B89; A40-B90; A40-B91; A40-B92; A40-B93; A40-B94; A40-B95; A40-B96;

A40-B97; A40-B98; A40-B99; A40-B100; A40-B101; A40-B102; A40-B103; A40-B104; A40-B105; A40-B106; A40-B107; A40-B108; A40-B109; A40-B110; A40-B111; A40-B112; A40-B113;

A41-B1; A41-B2; A41-B3; A41-B4; A41-B5; A41-B6; A41-B7; A41-B8; A41-B9; A41-B10; A41-B11; A41-B12; A41-B13; A41-B14; A41-B15; A41-B16; A41-B17; A41-B18; A41-B19; A41-B20; A41-B21; A41-B22; A41-B23; A41-B24; A41-B25; A41-B26; A41-B27; A41-B28; A41-B29; A41-B30; A41-B31; A41-B32; A41-B33; A41-B34; A41-B35; A41-B36; A41-B37; A41-B38; A41-B39; A41-B40; A41-B41; A41-B42; A41-B43; A41-B44; A41-B45; A41-B46; A41-B47; A41-B48; A41-B49; A41-B50; A41-B51; A41-B52; A41-B53; A41-B54; A41-B55; A41-B56; A41-B57; A41-B58; A41-B59; A41-B60; A41-B61; A41-B62; A41-B63; A41-B64; A41-B65; A41-B66; A41-B67; A41-B68; A41-B69; A41-B70; A41-B71; A41-B72; A41-B73; A41-B74; A41-B75; A41-B76; A41-B77; A41-B78; A41-B79; A41-B80; A41-B81; A41-B82; A41-B83; A41-B84; A41-B85; A41-B86; A41-B87; A41-B88; A41-B89; A41-B90; A41-B91; A41-B92; A41-B93; A41-B94; A41-B95; A41-B96; A41-B97; A41-B98; A41-B99; A41-B100; A41-B101; A41-B102; A41-B103; A41-B104; A41-B105; A41-B106; A41-B107; A41-B108; A41-B109; A41-B110; A41-B111;

A41-B112; A41-B113;

A42-B1; A42-B2; A42-B3; A42-B4; A42-B5; A42-B6; A42-B7; A42-B8; A42-B9; A42-B10; A42-B11; A42-B12; A42-B13; A42-B14; A42-B15; A42-B16; A42-B17; A42-B18; A42-B19; A42-B20; A42-B21; A42-B22; A42-B23; A42-B24; A42-B25; A42-B26; A42-B27; A42-B28; A42-B29; A42-B30; A42-B31; A42-B32; A42-B33; A42-B34; A42-B35; A42-B36; A42-B37; A42-B38; A42-B39; A42-B40; A42-B41; A42-B42; A42-B43; A42-B44; A42-B45; A42-B46; A42-B47; A42-B48; A42-B49; A42-B50; A42-B51; A42-B52; A42-B53; A42-B54; A42-B55; A42-B56; A42-B57; A42-B58; A42-B59; A42-B60; A42-B61; A42-B62; A42-B63; A42-B64; A42-B65; A42-B66; A42-B67; A42-B68; A42-B69; A42-B70; A42-B71; A42-B72; A42-B73; A42-B74; A42-B75; A42-B76; A42-B77; A42-B78; A42-B79; A42-B80; A42-B81; A42-B82; A42-B83; A42-B84; A42-B85; A42-B86; A42-B87; A42-B88; A42-B89; A42-B90; A42-B91; A42-B92; A42-B93; A42-B94; A42-B95; A42-B96; A42-B97; A42-B98; A42-B99; A42-B100; A42-B101; A42-B102; A42-B103; A42-B104; A42-B105; A42-B106; A42-B107; A42-B108; A42-B109; A42-B110; A42-B111; A42-B112; A42-B113;

A43-B1; A43-B2; A43-B3; A43-B4; A43-B5; A43-B6; A43-B7; A43-B8; A43-B9; A43-B10; A43-B11; A43-B12;

A43-B13; A43-B14; A43-B15; A43-B16; A43-B17; A43-B18; A43-B19; A43-B20; A43-B21; A43-B22; A43-B23; A43-B24; A43-B25; A43-B26; A43-B27; A43-B28; A43-B29; A43-B30; A43-B31; A43-B32; A43-B33; A43-B34; A43-B35; A43-B36; A43-B37; A43-B38; A43-B39; A43-B40; A43-B41; A43-B42; A43-B43; A43-B44; A43-B45; A43-B46; A43-B47; A43-B48; A43-B49; A43-B50; A43-B51; A43-B52; A43-B53; A43-B54; A43-B55; A43-B56; A43-B57; A43-B58; A43-B59; A43-B60; A43-B61; A43-B62; A43-B63; A43-B64; A43-B65; A43-B66; A43-B67; A43-B68; A43-B69; A43-B70; A43-B71; A43-B72; A43-B73; A43-B74; A43-B75; A43-B76; A43-B77; A43-B78; A43-B79; A43-B80; A43-B81; A43-B82; A43-B83; A43-B84; A43-B85; A43-B86; A43-B87; A43-B88; A43-B89; A43-B90; A43-B91; A43-B92; A43-B93; A43-B94; A43-B95; A43-B96; A43-B97; A43-B98; A43-B99; A43-B100; A43-B101; A43-B102; A43-B103; A43-B104; A43-B105; A43-B106; A43-B107; A43-B108; A43-B109; A43-B110; A43-B111; A43-B112; A43-B113;

A44-B1; A44-B2; A44-B3; A44-B4; A44-B5; A44-B6; A44-B7; A44-B8; A44-B9; A44-B10; A44-B11; A44-B12; A44-B13; A44-B14; A44-B15; A44-B16; A44-B17; A44-B18; A44-B19; A44-B20; A44-B21; A44-B22; A44-B23; A44-B24; A44-B25; A44-B26; A44-B27; A44-B28; A44-B29; A44-B30;

A44-B31; A44-B32; A44-B33; A44-B34; A44-B35; A44-B36; A44-B37; A44-B38; A44-B39; A44-B40; A44-B41; A44-B42; A44-B43; A44-B44; A44-B45; A44-B46; A44-B47; A44-B48; A44-B49; A44-B50; A44-B51; A44-B52; A44-B53; A44-B54; A44-B55; A44-B56; A44-B57; A44-B58; A44-B59; A44-B60; A44-B61; A44-B62; A44-B63; A44-B64; A44-B65; A44-B66; A44-B67; A44-B68; A44-B69; A44-B70; A44-B71; A44-B72; A44-B73; A44-B74; A44-B75; A44-B76; A44-B77; A44-B78; A44-B79; A44-B80; A44-B81; A44-B82; A44-B83; A44-B84; A44-B85; A44-B86; A44-B87; A44-B88; A44-B89; A44-B90; A44-B91; A44-B92; A44-B93; A44-B94; A44-B95; A44-B96; A44-B97; A44-B98; A44-B99; A44-B100; A44-B101; A44-B102; A44-B103; A44-B104; A44-B105; A44-B106; A44-B107; A44-B108; A44-B109; A44-B110; A44-B111; A44-B112; A44-B113;

A45-B1; A45-B2; A45-B3; A45-B4; A45-B5; A45-B6; A45-B7; A45-B8; A45-B9; A45-B10; A45-B11; A45-B12; A45-B13; A45-B14; A45-B15; A45-B16; A45-B17; A45-B18; A45-B19; A45-B20; A45-B21; A45-B22; A45-B23; A45-B24; A45-B25; A45-B26; A45-B27; A45-B28; A45-B29; A45-B30; A45-B31; A45-B32; A45-B33; A45-B34; A45-B35; A45-B36; A45-B37; A45-B38; A45-B39; A45-B40; A45-B41; A45-B42; A45-B43; A45-B44; A45-B45; A45-B46; A45-B47; A45-B48;

A45-B49; A45-B50; A45-B51; A45-B52; A45-B53; A45-B54; A45-B55; A45-B56; A45-B57; A45-B58; A45-B59; A45-B60; A45-B61; A45-B62; A45-B63; A45-B64; A45-B65; A45-B66; A45-B67; A45-B68; A45-B69; A45-B70; A45-B71; A45-B72; A45-B73; A45-B74; A45-B75; A45-B76; A45-B77; A45-B78; A45-B79; A45-B80; A45-B81; A45-B82; A45-B83; A45-B84; A45-B85; A45-B86; A45-B87; A45-B88; A45-B89; A45-B90; A45-B91; A45-B92; A45-B93; A45-B94; A45-B95; A45-B96; A45-B97; A45-B98; A45-B99; A45-B100; A45-B101; A45-B102; A45-B103; A45-B104; A45-B105; A45-B106; A45-B107; A45-B108; A45-B109; A45-B110; A45-B111; A45-B112; A45-B113;

A46-B1; A46-B2; A46-B3; A46-B4; A46-B5; A46-B6; A46-B7; A46-B8; A46-B9; A46-B10; A46-B11; A46-B12; A46-B13; A46-B14; A46-B15; A46-B16; A46-B17; A46-B18; A46-B19; A46-B20; A46-B21; A46-B22; A46-B23; A46-B24; A46-B25; A46-B26; A46-B27; A46-B28; A46-B29; A46-B30; A46-B31; A46-B32; A46-B33; A46-B34; A46-B35; A46-B36; A46-B37; A46-B38; A46-B39; A46-B40; A46-B41; A46-B42; A46-B43; A46-B44; A46-B45; A46-B46; A46-B47; A46-B48; A46-B49; A46-B50; A46-B51; A46-B52; A46-B53; A46-B54; A46-B55; A46-B56; A46-B57; A46-B58; A46-B59; A46-B60; A46-B61; A46-B62; A46-B63; A46-B64; A46-B65; A46-B66;

A46-B67; A46-B68; A46-B69; A46-B70; A46-B71; A46-B72; A46-B73; A46-B74; A46-B75; A46-B76; A46-B77; A46-B78; A46-B79; A46-B80; A46-B81; A46-B82; A46-B83; A46-B84; A46-B85; A46-B86; A46-B87; A46-B88; A46-B89; A46-B90; A46-B91; A46-B92; A46-B93; A46-B94; A46-B95; A46-B96; A46-B97; A46-B98; A46-B99; A46-B100; A46-B101; A46-B102; A46-B103; A46-B104; A46-B105; A46-B106; A46-B107; A46-B108; A46-B109; A46-B110; A46-B111; A46-B112; A46-B113;

A47-B1; A47-B2; A47-B3; A47-B4; A47-B5; A47-B6; A47-B7; A47-B8; A47-B9; A47-B10; A47-B11; A47-B12; A47-B13; A47-B14; A47-B15; A47-B16; A47-B17; A47-B18; A47-B19; A47-B20; A47-B21; A47-B22; A47-B23; A47-B24; A47-B25; A47-B26; A47-B27; A47-B28; A47-B29; A47-B30; A47-B31; A47-B32; A47-B33; A47-B34; A47-B35; A47-B36; A47-B37; A47-B38; A47-B39; A47-B40; A47-B41; A47-B42; A47-B43; A47-B44; A47-B45; A47-B46; A47-B47; A47-B48; A47-B49; A47-B50; A47-B51; A47-B52; A47-B53; A47-B54; A47-B55; A47-B56; A47-B57; A47-B58; A47-B59; A47-B60; A47-B61; A47-B62; A47-B63; A47-B64; A47-B65; A47-B66; A47-B67; A47-B68; A47-B69; A47-B70; A47-B71; A47-B72; A47-B73; A47-B74; A47-B75; A47-B76; A47-B77; A47-B78; A47-B79; A47-B80; A47-B81; A47-B82; A47-B83; A47-B84;

A47-B85; A47-B86; A47-B87; A47-B88; A47-B89; A47-B90; A47-B91; A47-B92; A47-B93; A47-B94; A47-B95; A47-B96; A47-B97; A47-B98; A47-B99; A47-B100; A47-B101; A47-B102; A47-B103; A47-B104; A47-B105; A47-B106; A47-B107; A47-B108; A47-B109; A47-B110; A47-B111; A47-B112; A47-B113;

A48-B1; A48-B2; A48-B3; A48-B4; A48-B5; A48-B6; A48-B7; A48-B8; A48-B9; A48-B10; A48-B11; A48-B12; A48-B13; A48-B14; A48-B15; A48-B16; A48-B17; A48-B18; A48-B19; A48-B20; A48-B21; A48-B22; A48-B23; A48-B24; A48-B25; A48-B26; A48-B27; A48-B28; A48-B29; A48-B30; A48-B31; A48-B32; A48-B33; A48-B34; A48-B35; A48-B36; A48-B37; A48-B38; A48-B39; A48-B40; A48-B41; A48-B42; A48-B43; A48-B44; A48-B45; A48-B46; A48-B47; A48-B48; A48-B49; A48-B50; A48-B51; A48-B52; A48-B53; A48-B54; A48-B55; A48-B56; A48-B57; A48-B58; A48-B59; A48-B60; A48-B61; A48-B62; A48-B63; A48-B64; A48-B65; A48-B66; A48-B67; A48-B68; A48-B69; A48-B70; A48-B71; A48-B72; A48-B73; A48-B74; A48-B75; A48-B76; A48-B77; A48-B78; A48-B79; A48-B80; A48-B81; A48-B82; A48-B83; A48-B84; A48-B85; A48-B86; A48-B87; A48-B88; A48-B89; A48-B90; A48-B91; A48-B92; A48-B93; A48-B94; A48-B95; A48-B96; A48-B97; A48-B98; A48-B99; A48-B100; A48-B101;

A48-B102; A48-B103; A48-B104; A48-B105; A48-B106; A48-B107; A48-B108; A48-B109; A48-B110; A48-B111; A48-B112; A48-B113;

A49-B1; A49-B2; A49-B3; A49-B4; A49-B5; A49-B6; A49-B7; A49-B8; A49-B9; A49-B10; A49-B11; A49-B12; A49-B13; A49-B14; A49-B15; A49-B16; A49-B17; A49-B18; A49-B19; A49-B20; A49-B21; A49-B22; A49-B23; A49-B24; A49-B25; A49-B26; A49-B27; A49-B28; A49-B29; A49-B30; A49-B31; A49-B32; A49-B33; A49-B34; A49-B35; A49-B36; A49-B37; A49-B38; A49-B39; A49-B40; A49-B41; A49-B42; A49-B43; A49-B44; A49-B45; A49-B46; A49-B47; A49-B48; A49-B49; A49-B50; A49-B51; A49-B52; A49-B53; A49-B54; A49-B55; A49-B56; A49-B57; A49-B58; A49-B59; A49-B60; A49-B61; A49-B62; A49-B63; A49-B64; A49-B65; A49-B66; A49-B67; A49-B68; A49-B69; A49-B70; A49-B71; A49-B72; A49-B73; A49-B74; A49-B75; A49-B76; A49-B77; A49-B78; A49-B79; A49-B80; A49-B81; A49-B82; A49-B83; A49-B84; A49-B85; A49-B86; A49-B87; A49-B88; A49-B89; A49-B90; A49-B91; A49-B92; A49-B93; A49-B94; A49-B95; A49-B96; A49-B97; A49-B98; A49-B99; A49-B100; A49-B101; A49-B102; A49-B103; A49-B104; A49-B105; A49-B106; A49-B107; A49-B108; A49-B109; A49-B110; A49-B111; A49-B112; A49-B113;

A50-B1; A50-B2; A50-B3; A50-B4; A50-B5; A50-B6; A50-B7; A50-B8; A50-B9; A50-B10; A50-B11; A50-B12; A50-B13; A50-B14; A50-B15; A50-B16; A50-B17; A50-B18; A50-B19; A50-B20; A50-B21; A50-B22; A50-B23; A50-B24; A50-B25; A50-B26; A50-B27; A50-B28; A50-B29; A50-B30; A50-B31; A50-B32; A50-B33; A50-B34; A50-B35; A50-B36; A50-B37; A50-B38; A50-B39; A50-B40; A50-B41; A50-B42; A50-B43; A50-B44; A50-B45; A50-B46; A50-B47; A50-B48; A50-B49; A50-B50; A50-B51; A50-B52; A50-B53; A50-B54; A50-B55; A50-B56; A50-B57; A50-B58; A50-B59; A50-B60; A50-B61; A50-B62; A50-B63; A50-B64; A50-B65; A50-B66; A50-B67; A50-B68; A50-B69; A50-B70; A50-B71; A50-B72; A50-B73; A50-B74; A50-B75; A50-B76; A50-B77; A50-B78; A50-B79; A50-B80; A50-B81; A50-B82; A50-B83; A50-B84; A50-B85; A50-B86; A50-B87; A50-B88; A50-B89; A50-B90; A50-B91; A50-B92; A50-B93; A50-B94; A50-B95; A50-B96; A50-B97; A50-B98; A50-B99; A50-B100; A50-B101; A50-B102; A50-B103; A50-B104; A50-B105; A50-B106; A50-B107; A50-B108; A50-B109; A50-B110; A50-B111; A50-B112; A50-B113;

A51-B1; A51-B2; A51-B3; A51-B4; A51-B5; A51-B6; A51-B7; A51-B8; A51-B9; A51-B10; A51-B11; A51-B12; A51-B13; A51-B14; A51-B15; A51-B16; A51-B17; A51-B18;

A51-B19; A51-B20; A51-B21; A51-B22; A51-B23; A51-B24; A51-B25; A51-B26; A51-B27; A51-B28; A51-B29; A51-B30; A51-B31; A51-B32; A51-B33; A51-B34; A51-B35; A51-B36; A51-B37; A51-B38; A51-B39; A51-B40; A51-B41; A51-B42; A51-B43; A51-B44; A51-B45; A51-B46; A51-B47; A51-B48; A51-B49; A51-B50; A51-B51; A51-B52; A51-B53; A51-B54; A51-B55; A51-B56; A51-B57; A51-B58; A51-B59; A51-B60; A51-B61; A51-B62; A51-B63; A51-B64; A51-B65; A51-B66; A51-B67; A51-B68; A51-B69; A51-B70; A51-B71; A51-B72; A51-B73; A51-B74; A51-B75; A51-B76; A51-B77; A51-B78; A51-B79; A51-B80; A51-B81; A51-B82; A51-B83; A51-B84; A51-B85; A51-B86; A51-B87; A51-B88; A51-B89; A51-B90; A51-B91; A51-B92; A51-B93; A51-B94; A51-B95; A51-B96; A51-B97; A51-B98; A51-B99; A51-B100; A51-B101; A51-B102; A51-B103; A51-B104; A51-B105; A51-B106; A51-B107; A51-B108; A51-B109; A51-B110; A51-B111; A51-B112; A51-B113;

A52-B1; A52-B2; A52-B3; A52-B4; A52-B5; A52-B6; A52-B7; A52-B8; A52-B9; A52-B10; A52-B11; A52-B12; A52-B13; A52-B14; A52-B15; A52-B16; A52-B17; A52-B18; A52-B19; A52-B20; A52-B21; A52-B22; A52-B23; A52-B24; A52-B25; A52-B26; A52-B27; A52-B28; A52-B29; A52-B30; A52-B31; A52-B32; A52-B33; A52-B34; A52-B35; A52-B36;

A52-B37; A52-B38; A52-B39; A52-B40; A52-B41; A52-B42; A52-B43; A52-B44; A52-B45; A52-B46; A52-B47; A52-B48; A52-B49; A52-B50; A52-B51; A52-B52; A52-B53; A52-B54; A52-B55; A52-B56; A52-B57; A52-B58; A52-B59; A52-B60; A52-B61; A52-B62; A52-B63; A52-B64; A52-B65; A52-B66; A52-B67; A52-B68; A52-B69; A52-B70; A52-B71; A52-B72; A52-B73; A52-B74; A52-B75; A52-B76; A52-B77; A52-B78; A52-B79; A52-B80; A52-B81; A52-B82; A52-B83; A52-B84; A52-B85; A52-B86; A52-B87; A52-B88; A52-B89; A52-B90; A52-B91; A52-B92; A52-B93; A52-B94; A52-B95; A52-B96; A52-B97; A52-B98; A52-B99; A52-B100; A52-B101; A52-B102; A52-B103; A52-B104; A52-B105; A52-B106; A52-B107; A52-B108; A52-B109; A52-B110; A52-B111; A52-B112; A52-B113;

A53-B1; A53-B2; A53-B3; A53-B4; A53-B5; A53-B6; A53-B7; A53-B8; A53-B9; A53-B10; A53-B11; A53-B12; A53-B13; A53-B14; A53-B15; A53-B16; A53-B17; A53-B18; A53-B19; A53-B20; A53-B21; A53-B22; A53-B23; A53-B24; A53-B25; A53-B26; A53-B27; A53-B28; A53-B29; A53-B30; A53-B31; A53-B32; A53-B33; A53-B34; A53-B35; A53-B36; A53-B37; A53-B38; A53-B39; A53-B40; A53-B41; A53-B42; A53-B43; A53-B44; A53-B45; A53-B46; A53-B47; A53-B48; A53-B49; A53-B50; A53-B51; A53-B52; A53-B53; A53-B54;

A53-B55; A53-B56; A53-B57; A53-B58; A53-B59; A53-B60; A53-B61; A53-B62; A53-B63; A53-B64; A53-B65; A53-B66; A53-B67; A53-B68; A53-B69; A53-B70; A53-B71; A53-B72; A53-B73; A53-B74; A53-B75; A53-B76; A53-B77; A53-B78; A53-B79; A53-B80; A53-B81; A53-B82; A53-B83; A53-B84; A53-B85; A53-B86; A53-B87; A53-B88; A53-B89; A53-B90; A53-B91; A53-B92; A53-B93; A53-B94; A53-B95; A53-B96; A53-B97; A53-B98; A53-B99; A53-B100; A53-B101; A53-B102; A53-B103; A53-B104; A53-B105; A53-B106; A53-B107; A53-B108; A53-B109; A53-B110; A53-B111; A53-B112; A53-B113;

A54-B1; A54-B2; A54-B3; A54-B4; A54-B5; A54-B6; A54-B7; A54-B8; A54-B9; A54-B10; A54-B11; A54-B12; A54-B13; A54-B14; A54-B15; A54-B16; A54-B17; A54-B18; A54-B19; A54-B20; A54-B21; A54-B22; A54-B23; A54-B24; A54-B25; A54-B26; A54-B27; A54-B28; A54-B29; A54-B30; A54-B31; A54-B32; A54-B33; A54-B34; A54-B35; A54-B36; A54-B37; A54-B38; A54-B39; A54-B40; A54-B41; A54-B42; A54-B43; A54-B44; A54-B45; A54-B46; A54-B47; A54-B48; A54-B49; A54-B50; A54-B51; A54-B52; A54-B53; A54-B54; A54-B55; A54-B56; A54-B57; A54-B58; A54-B59; A54-B60; A54-B61; A54-B62; A54-B63; A54-B64; A54-B65; A54-B66; A54-B67; A54-B68; A54-B69; A54-B70; A54-B71; A54-B72;

A54-B73; A54-B74; A54-B75; A54-B76; A54-B77; A54-B78; A54-B79; A54-B80; A54-B81; A54-B82; A54-B83; A54-B84; A54-B85; A54-B86; A54-B87; A54-B88; A54-B89; A54-B90; A54-B91; A54-B92; A54-B93; A54-B94; A54-B95; A54-B96; A54-B97; A54-B98; A54-B99; A54-B100; A54-B101; A54-B102; A54-B103; A54-B104; A54-B105; A54-B106; A54-B107; A54-B108; A54-B109; A54-B110; A54-B111; A54-B112; A54-B113;

A55-B1; A55-B2; A55-B3; A55-B4; A55-B5; A55-B6; A55-B7; A55-B8; A55-B9; A55-B10; A55-B11; A55-B12; A55-B13; A55-B14; A55-B15; A55-B16; A55-B17; A55-B18; A55-B19; A55-B20; A55-B21; A55-B22; A55-B23; A55-B24; A55-B25; A55-B26; A55-B27; A55-B28; A55-B29; A55-B30; A55-B31; A55-B32; A55-B33; A55-B34; A55-B35; A55-B36; A55-B37; A55-B38; A55-B39; A55-B40; A55-B41; A55-B42; A55-B43; A55-B44; A55-B45; A55-B46; A55-B47; A55-B48; A55-B49; A55-B50; A55-B51; A55-B52; A55-B53; A55-B54; A55-B55; A55-B56; A55-B57; A55-B58; A55-B59; A55-B60; A55-B61; A55-B62; A55-B63; A55-B64; A55-B65; A55-B66; A55-B67; A55-B68; A55-B69; A55-B70; A55-B71; A55-B72; A55-B73; A55-B74; A55-B75; A55-B76; A55-B77; A55-B78; A55-B79; A55-B80; A55-B81; A55-B82; A55-B83; A55-B84; A55-B85; A55-B86; A55-B87; A55-B88; A55-B89; A55-B90;

A55-B91; A55-B92; A55-B93; A55-B94; A55-B95; A55-B96; A55-B97; A55-B98; A55-B99; A55-B100; A55-B101; A55-B102; A55-B103; A55-B104; A55-B105; A55-B106; A55-B107; A55-B108; A55-B109; A55-B110; A55-B111; A55-B112; A55-B113;

A56-B1; A56-B2; A56-B3; A56-B4; A56-B5; A56-B6; A56-B7; A56-B8; A56-B9; A56-B10; A56-B11; A56-B12; A56-B13; A56-B14; A56-B15; A56-B16; A56-B17; A56-B18; A56-B19; A56-B20; A56-B21; A56-B22; A56-B23; A56-B24; A56-B25; A56-B26; A56-B27; A56-B28; A56-B29; A56-B30; A56-B31; A56-B32; A56-B33; A56-B34; A56-B35; A56-B36; A56-B37; A56-B38; A56-B39; A56-B40; A56-B41; A56-B42; A56-B43; A56-B44; A56-B45; A56-B46; A56-B47; A56-B48; A56-B49; A56-B50; A56-B51; A56-B52; A56-B53; A56-B54; A56-B55; A56-B56; A56-B57; A56-B58; A56-B59; A56-B60; A56-B61; A56-B62; A56-B63; A56-B64; A56-B65; A56-B66; A56-B67; A56-B68; A56-B69; A56-B70; A56-B71; A56-B72; A56-B73; A56-B74; A56-B75; A56-B76; A56-B77; A56-B78; A56-B79; A56-B80; A56-B81; A56-B82; A56-B83; A56-B84; A56-B85; A56-B86; A56-B87; A56-B88; A56-B89; A56-B90; A56-B91; A56-B92; A56-B93; A56-B94; A56-B95; A56-B96; A56-B97; A56-B98; A56-B99; A56-B100; A56-B101; A56-B102; A56-B103; A56-B104; A56-B105; A56-B106;

A56-B107; A56-B108; A56-B109; A56-B110; A56-B111; A56-B112; A56-B113;

A57-B1; A57-B2; A57-B3; A57-B4; A57-B5; A57-B6; A57-B7; A57-B8; A57-B9; A57-B10; A57-B11; A57-B12; A57-B13; A57-B14; A57-B15; A57-B16; A57-B17; A57-B18; A57-B19; A57-B20; A57-B21; A57-B22; A57-B23; A57-B24; A57-B25; A57-B26; A57-B27; A57-B28; A57-B29; A57-B30; A57-B31; A57-B32; A57-B33; A57-B34; A57-B35; A57-B36; A57-B37; A57-B38; A57-B39; A57-B40; A57-B41; A57-B42; A57-B43; A57-B44; A57-B45; A57-B46; A57-B47; A57-B48; A57-B49; A57-B50; A57-B51; A57-B52; A57-B53; A57-B54; A57-B55; A57-B56; A57-B57; A57-B58; A57-B59; A57-B60; A57-B61; A57-B62; A57-B63; A57-B64; A57-B65; A57-B66; A57-B67; A57-B68; A57-B69; A57-B70; A57-B71; A57-B72; A57-B73; A57-B74; A57-B75; A57-B76; A57-B77; A57-B78; A57-B79; A57-B80; A57-B81; A57-B82; A57-B83; A57-B84; A57-B85; A57-B86; A57-B87; A57-B88; A57-B89; A57-B90; A57-B91; A57-B92; A57-B93; A57-B94; A57-B95; A57-B96; A57-B97; A57-B98; A57-B99; A57-B100; A57-B101; A57-B102; A57-B103; A57-B104; A57-B105; A57-B106; A57-B107; A57-B108; A57-B109; A57-B110; A57-B111; A57-B112; A57-B113;

A58-B1; A58-B2; A58-B3; A58-B4; A58-B5; A58-B6;

A58-B7; A58-B8; A58-B9; A58-B10; A58-B11; A58-B12; A58-B13; A58-B14; A58-B15; A58-B16; A58-B17; A58-B18; A58-B19; A58-B20; A58-B21; A58-B22; A58-B23; A58-B24; A58-B25; A58-B26; A58-B27; A58-B28; A58-B29; A58-B30; A58-B31; A58-B32; A58-B33; A58-B34; A58-B35; A58-B36; A58-B37; A58-B38; A58-B39; A58-B40; A58-B41; A58-B42; A58-B43; A58-B44; A58-B45; A58-B46; A58-B47; A58-B48; A58-B49; A58-B50; A58-B51; A58-B52; A58-B53; A58-B54; A58-B55; A58-B56; A58-B57; A58-B58; A58-B59; A58-B60; A58-B61; A58-B62; A58-B63; A58-B64; A58-B65; A58-B66; A58-B67; A58-B68; A58-B69; A58-B70; A58-B71; A58-B72; A58-B73; A58-B74; A58-B75; A58-B76; A58-B77; A58-B78; A58-B79; A58-B80; A58-B81; A58-B82; A58-B83; A58-B84; A58-B85; A58-B86; A58-B87; A58-B88; A58-B89; A58-B90; A58-B91; A58-B92; A58-B93; A58-B94; A58-B95; A58-B96; A58-B97; A58-B98; A58-B99; A58-B100; A58-B101; A58-B102; A58-B103; A58-B104; A58-B105; A58-B106; A58-B107; A58-B108; A58-B109; A58-B110; A58-B111; A58-B112; A58-B113;

A59-B1; A59-B2; A59-B3; A59-B4; A59-B5; A59-B6; A59-B7; A59-B8; A59-B9; A59-B10; A59-B11; A59-B12; A59-B13; A59-B14; A59-B15; A59-B16; A59-B17; A59-B18; A59-B19; A59-B20; A59-B21; A59-B22; A59-B23; A59-B24;

A59-B25; A59-B26; A59-B27; A59-B28; A59-B29; A59-B30; A59-B31; A59-B32; A59-B33; A59-B34; A59-B35; A59-B36; A59-B37; A59-B38; A59-B39; A59-B40; A59-B41; A59-B42; A59-B43; A59-B44; A59-B45; A59-B46; A59-B47; A59-B48; A59-B49; A59-B50; A59-B51; A59-B52; A59-B53; A59-B54; A59-B55; A59-B56; A59-B57; A59-B58; A59-B59; A59-B60; A59-B61; A59-B62; A59-B63; A59-B64; A59-B65; A59-B66; A59-B67; A59-B68; A59-B69; A59-B70; A59-B71; A59-B72; A59-B73; A59-B74; A59-B75; A59-B76; A59-B77; A59-B78; A59-B79; A59-B80; A59-B81; A59-B82; A59-B83; A59-B84; A59-B85; A59-B86; A59-B87; A59-B88; A59-B89; A59-B90; A59-B91; A59-B92; A59-B93; A59-B94; A59-B95; A59-B96; A59-B97; A59-B98; A59-B99; A59-B100; A59-B101; A59-B102; A59-B103; A59-B104; A59-B105; A59-B106; A59-B107; A59-B108; A59-B109; A59-B110; A59-B111; A59-B112; A59-B113;

A60-B1; A60-B2; A60-B3; A60-B4; A60-B5; A60-B6; A60-B7; A60-B8; A60-B9; A60-B10; A60-B11; A60-B12; A60-B13; A60-B14; A60-B15; A60-B16; A60-B17; A60-B18; A60-B19; A60-B20; A60-B21; A60-B22; A60-B23; A60-B24; A60-B25; A60-B26; A60-B27; A60-B28; A60-B29; A60-B30; A60-B31; A60-B32; A60-B33; A60-B34; A60-B35; A60-B36; A60-B37; A60-B38; A60-B39; A60-B40; A60-B41; A60-B42;

A60-B43; A60-B44; A60-B45; A60-B46; A60-B47; A60-B48; A60-B49; A60-B50; A60-B51; A60-B52; A60-B53; A60-B54; A60-B55; A60-B56; A60-B57; A60-B58; A60-B59; A60-B60; A60-B61; A60-B62; A60-B63; A60-B64; A60-B65; A60-B66; A60-B67; A60-B68; A60-B69; A60-B70; A60-B71; A60-B72; A60-B73; A60-B74; A60-B75; A60-B76; A60-B77; A60-B78; A60-B79; A60-B80; A60-B81; A60-B82; A60-B83; A60-B84; A60-B85; A60-B86; A60-B87; A60-B88; A60-B89; A60-B90; A60-B91; A60-B92; A60-B93; A60-B94; A60-B95; A60-B96; A60-B97; A60-B98; A60-B99; A60-B100; A60-B101; A60-B102; A60-B103; A60-B104; A60-B105; A60-B106; A60-B107; A60-B108; A60-B109; A60-B110; A60-B111; A60-B112; A60-B113;

A61-B1; A61-B2; A61-B3; A61-B4; A61-B5; A61-B6; A61-B7; A61-B8; A61-B9; A61-B10; A61-B11; A61-B12; A61-B13; A61-B14; A61-B15; A61-B16; A61-B17; A61-B18; A61-B19; A61-B20; A61-B21; A61-B22; A61-B23; A61-B24; A61-B25; A61-B26; A61-B27; A61-B28; A61-B29; A61-B30; A61-B31; A61-B32; A61-B33; A61-B34; A61-B35; A61-B36; A61-B37; A61-B38; A61-B39; A61-B40; A61-B41; A61-B42; A61-B43; A61-B44; A61-B45; A61-B46; A61-B47; A61-B48; A61-B49; A61-B50; A61-B51; A61-B52; A61-B53; A61-B54; A61-B55; A61-B56; A61-B57; A61-B58; A61-B59; A61-B60;

A61-B61; A61-B62; A61-B63; A61-B64; A61-B65; A61-B66; A61-B67; A61-B68; A61-B69; A61-B70; A61-B71; A61-B72; A61-B73; A61-B74; A61-B75; A61-B76; A61-B77; A61-B78; A61-B79; A61-B80; A61-B81; A61-B82; A61-B83; A61-B84; A61-B85; A61-B86; A61-B87; A61-B88; A61-B89; A61-B90; A61-B91; A61-B92; A61-B93; A61-B94; A61-B95; A61-B96; A61-B97; A61-B98; A61-B99; A61-B100; A61-B101; A61-B102; A61-B103; A61-B104; A61-B105; A61-B106; A61-B107; A61-B108; A61-B109; A61-B110; A61-B111; A61-B112; A61-B113;

A62-B1; A62-B2; A62-B3; A62-B4; A62-B5; A62-B6; A62-B7; A62-B8; A62-B9; A62-B10; A62-B11; A62-B12; A62-B13; A62-B14; A62-B15; A62-B16; A62-B17; A62-B18; A62-B19; A62-B20; A62-B21; A62-B22; A62-B23; A62-B24; A62-B25; A62-B26; A62-B27; A62-B28; A62-B29; A62-B30; A62-B31; A62-B32; A62-B33; A62-B34; A62-B35; A62-B36; A62-B37; A62-B38; A62-B39; A62-B40; A62-B41; A62-B42; A62-B43; A62-B44; A62-B45; A62-B46; A62-B47; A62-B48; A62-B49; A62-B50; A62-B51; A62-B52; A62-B53; A62-B54; A62-B55; A62-B56; A62-B57; A62-B58; A62-B59; A62-B60; A62-B61; A62-B62; A62-B63; A62-B64; A62-B65; A62-B66; A62-B67; A62-B68; A62-B69; A62-B70; A62-B71; A62-B72; A62-B73; A62-B74; A62-B75; A62-B76; A62-B77; A62-B78;

A62-B79; A62-B80; A62-B81; A62-B82; A62-B83; A62-B84; A62-B85; A62-B86; A62-B87; A62-B88; A62-B89; A62-B90; A62-B91; A62-B92; A62-B93; A62-B94; A62-B95; A62-B96; A62-B97; A62-B98; A62-B99; A62-B100; A62-B101; A62-B102; A62-B103; A62-B104; A62-B105; A62-B106; A62-B107; A62-B108; A62-B109; A62-B110; A62-B111; A62-B112; A62-B113;

A63-B1; A63-B2; A63-B3; A63-B4; A63-B5; A63-B6; A63-B7; A63-B8; A63-B9; A63-B10; A63-B11; A63-B12; A63-B13; A63-B14; A63-B15; A63-B16; A63-B17; A63-B18; A63-B19; A63-B20; A63-B21; A63-B22; A63-B23; A63-B24; A63-B25; A63-B26; A63-B27; A63-B28; A63-B29; A63-B30; A63-B31; A63-B32; A63-B33; A63-B34; A63-B35; A63-B36; A63-B37; A63-B38; A63-B39; A63-B40; A63-B41; A63-B42; A63-B43; A63-B44; A63-B45; A63-B46; A63-B47; A63-B48; A63-B49; A63-B50; A63-B51; A63-B52; A63-B53; A63-B54; A63-B55; A63-B56; A63-B57; A63-B58; A63-B59; A63-B60; A63-B61; A63-B62; A63-B63; A63-B64; A63-B65; A63-B66; A63-B67; A63-B68; A63-B69; A63-B70; A63-B71; A63-B72; A63-B73; A63-B74; A63-B75; A63-B76; A63-B77; A63-B78; A63-B79; A63-B80; A63-B81; A63-B82; A63-B83; A63-B84; A63-B85; A63-B86; A63-B87; A63-B88; A63-B89; A63-B90; A63-B91; A63-B92; A63-B93; A63-B94; A63-B95; A63-B96;

A63-B97; A63-B98; A63-B99; A63-B100; A63-B101; A63-B102; A63-B103; A63-B104; A63-B105; A63-B106; A63-B107; A63-B108; A63-B109; A63-B110; A63-B111; A63-B112; A63-B113;

A64-B1; A64-B2; A64-B3; A64-B4; A64-B5; A64-B6; A64-B7; A64-B8; A64-B9; A64-B10; A64-B11; A64-B12; A64-B13; A64-B14; A64-B15; A64-B16; A64-B17; A64-B18; A64-B19; A64-B20; A64-B21; A64-B22; A64-B23; A64-B24; A64-B25; A64-B26; A64-B27; A64-B28; A64-B29; A64-B30; A64-B31; A64-B32; A64-B33; A64-B34; A64-B35; A64-B36; A64-B37; A64-B38; A64-B39; A64-B40; A64-B41; A64-B42; A64-B43; A64-B44; A64-B45; A64-B46; A64-B47; A64-B48; A64-B49; A64-B50; A64-B51; A64-B52; A64-B53; A64-B54; A64-B55; A64-B56; A64-B57; A64-B58; A64-B59; A64-B60; A64-B61; A64-B62; A64-B63; A64-B64; A64-B65; A64-B66; A64-B67; A64-B68; A64-B69; A64-B70; A64-B71; A64-B72; A64-B73; A64-B74; A64-B75; A64-B76; A64-B77; A64-B78; A64-B79; A64-B80; A64-B81; A64-B82; A64-B83; A64-B84; A64-B85; A64-B86; A64-B87; A64-B88; A64-B89; A64-B90; A64-B91; A64-B92; A64-B93; A64-B94; A64-B95; A64-B96; A64-B97; A64-B98; A64-B99; A64-B100; A64-B101; A64-B102; A64-B103; A64-B104; A64-B105; A64-B106; A64-B107; A64-B108; A64-B109; A64-B110; A64-B111;

A64-B112; A64-B113;

A65-B1; A65-B2; A65-B3; A65-B4; A65-B5; A65-B6; A65-B7; A65-B8; A65-B9; A65-B10; A65-B11; A65-B12; A65-B13; A65-B14; A65-B15; A65-B16; A65-B17; A65-B18; A65-B19; A65-B20; A65-B21; A65-B22; A65-B23; A65-B24; A65-B25; A65-B26; A65-B27; A65-B28; A65-B29; A65-B30; A65-B31; A65-B32; A65-B33; A65-B34; A65-B35; A65-B36; A65-B37; A65-B38; A65-B39; A65-B40; A65-B41; A65-B42; A65-B43; A65-B44; A65-B45; A65-B46; A65-B47; A65-B48; A65-B49; A65-B50; A65-B51; A65-B52; A65-B53; A65-B54; A65-B55; A65-B56; A65-B57; A65-B58; A65-B59; A65-B60; A65-B61; A65-B62; A65-B63; A65-B64; A65-B65; A65-B66; A65-B67; A65-B68; A65-B69; A65-B70; A65-B71; A65-B72; A65-B73; A65-B74; A65-B75; A65-B76; A65-B77; A65-B78; A65-B79; A65-B80; A65-B81; A65-B82; A65-B83; A65-B84; A65-B85; A65-B86; A65-B87; A65-B88; A65-B89; A65-B90; A65-B91; A65-B92; A65-B93; A65-B94; A65-B95; A65-B96; A65-B97; A65-B98; A65-B99; A65-B100; A65-B101; A65-B102; A65-B103; A65-B104; A65-B105; A65-B106; A65-B107; A65-B108; A65-B109; A65-B110; A65-B111; A65-B112; A65-B113;

A66-B1; A66-B2; A66-B3; A66-B4; A66-B5; A66-B6; A66-B7; A66-B8; A66-B9; A66-B10; A66-B11; A66-B12;

A66-B13; A66-B14; A66-B15; A66-B16; A66-B17; A66-B18; A66-B19; A66-B20; A66-B21; A66-B22; A66-B23; A66-B24; A66-B25; A66-B26; A66-B27; A66-B28; A66-B29; A66-B30; A66-B31; A66-B32; A66-B33; A66-B34; A66-B35; A66-B36; A66-B37; A66-B38; A66-B39; A66-B40; A66-B41; A66-B42; A66-B43; A66-B44; A66-B45; A66-B46; A66-B47; A66-B48; A66-B49; A66-B50; A66-B51; A66-B52; A66-B53; A66-B54; A66-B55; A66-B56; A66-B57; A66-B58; A66-B59; A66-B60; A66-B61; A66-B62; A66-B63; A66-B64; A66-B65; A66-B66; A66-B67; A66-B68; A66-B69; A66-B70; A66-B71; A66-B72; A66-B73; A66-B74; A66-B75; A66-B76; A66-B77; A66-B78; A66-B79; A66-B80; A66-B81; A66-B82; A66-B83; A66-B84; A66-B85; A66-B86; A66-B87; A66-B88; A66-B89; A66-B90; A66-B91; A66-B92; A66-B93; A66-B94; A66-B95; A66-B96; A66-B97; A66-B98; A66-B99; A66-B100; A66-B101; A66-B102; A66-B103; A66-B104; A66-B105; A66-B106; A66-B107; A66-B108; A66-B109; A66-B110; A66-B111; A66-B112; A66-B113;

A67-B1; A67-B2; A67-B3; A67-B4; A67-B5; A67-B6; A67-B7; A67-B8; A67-B9; A67-B10; A67-B11; A67-B12; A67-B13; A67-B14; A67-B15; A67-B16; A67-B17; A67-B18; A67-B19; A67-B20; A67-B21; A67-B22; A67-B23; A67-B24; A67-B25; A67-B26; A67-B27; A67-B28; A67-B29; A67-B30;

A67-B31; A67-B32; A67-B33; A67-B34; A67-B35; A67-B36; A67-B37; A67-B38; A67-B39; A67-B40; A67-B41; A67-B42; A67-B43; A67-B44; A67-B45; A67-B46; A67-B47; A67-B48; A67-B49; A67-B50; A67-B51; A67-B52; A67-B53; A67-B54; A67-B55; A67-B56; A67-B57; A67-B58; A67-B59; A67-B60; A67-B61; A67-B62; A67-B63; A67-B64; A67-B65; A67-B66; A67-B67; A67-B68; A67-B69; A67-B70; A67-B71; A67-B72; A67-B73; A67-B74; A67-B75; A67-B76; A67-B77; A67-B78; A67-B79; A67-B80; A67-B81; A67-B82; A67-B83; A67-B84; A67-B85; A67-B86; A67-B87; A67-B88; A67-B89; A67-B90; A67-B91; A67-B92; A67-B93; A67-B94; A67-B95; A67-B96; A67-B97; A67-B98; A67-B99; A67-B100; A67-B101; A67-B102; A67-B103; A67-B104; A67-B105; A67-B106; A67-B107; A67-B108; A67-B109; A67-B110; A67-B111; A67-B112; A67-B113;

A68-B1; A68-B2; A68-B3; A68-B4; A68-B5; A68-B6; A68-B7; A68-B8; A68-B9; A68-B10; A68-B11; A68-B12; A68-B13; A68-B14; A68-B15; A68-B16; A68-B17; A68-B18; A68-B19; A68-B20; A68-B21; A68-B22; A68-B23; A68-B24; A68-B25; A68-B26; A68-B27; A68-B28; A68-B29; A68-B30; A68-B31; A68-B32; A68-B33; A68-B34; A68-B35; A68-B36; A68-B37; A68-B38; A68-B39; A68-B40; A68-B41; A68-B42; A68-B43; A68-B44; A68-B45; A68-B46; A68-B47; A68-B48;

A68-B49; A68-B50; A68-B51; A68-B52; A68-B53; A68-B54; A68-B55; A68-B56; A68-B57; A68-B58; A68-B59; A68-B60; A68-B61; A68-B62; A68-B63; A68-B64; A68-B65; A68-B66; A68-B67; A68-B68; A68-B69; A68-B70; A68-B71; A68-B72; A68-B73; A68-B74; A68-B75; A68-B76; A68-B77; A68-B78; A68-B79; A68-B80; A68-B81; A68-B82; A68-B83; A68-B84; A68-B85; A68-B86; A68-B87; A68-B88; A68-B89; A68-B90; A68-B91; A68-B92; A68-B93; A68-B94; A68-B95; A68-B96; A68-B97; A68-B98; A68-B99; A68-B100; A68-B101; A68-B102; A68-B103; A68-B104; A68-B105; A68-B106; A68-B107; A68-B108; A68-B109; A68-B110; A68-B111; A68-B112; A68-B113;

A69-B1; A69-B2; A69-B3; A69-B4; A69-B5; A69-B6; A69-B7; A69-B8; A69-B9; A69-B10; A69-B11; A69-B12; A69-B13; A69-B14; A69-B15; A69-B16; A69-B17; A69-B18; A69-B19; A69-B20; A69-B21; A69-B22; A69-B23; A69-B24; A69-B25; A69-B26; A69-B27; A69-B28; A69-B29; A69-B30; A69-B31; A69-B32; A69-B33; A69-B34; A69-B35; A69-B36; A69-B37; A69-B38; A69-B39; A69-B40; A69-B41; A69-B42; A69-B43; A69-B44; A69-B45; A69-B46; A69-B47; A69-B48; A69-B49; A69-B50; A69-B51; A69-B52; A69-B53; A69-B54; A69-B55; A69-B56; A69-B57; A69-B58; A69-B59; A69-B60; A69-B61; A69-B62; A69-B63; A69-B64; A69-B65; A69-B66;

A69-B67; A69-B68; A69-B69; A69-B70; A69-B71; A69-B72; A69-B73; A69-B74; A69-B75; A69-B76; A69-B77; A69-B78; A69-B79; A69-B80; A69-B81; A69-B82; A69-B83; A69-B84; A69-B85; A69-B86; A69-B87; A69-B88; A69-B89; A69-B90; A69-B91; A69-B92; A69-B93; A69-B94; A69-B95; A69-B96; A69-B97; A69-B98; A69-B99; A69-B100; A69-B101; A69-B102; A69-B103; A69-B104; A69-B105; A69-B106; A69-B107; A69-B108; A69-B109; A69-B110; A69-B111; A69-B112; A69-B113;

A70-B1; A70-B2; A70-B3; A70-B4; A70-B5; A70-B6; A70-B7; A70-B8; A70-B9; A70-B10; A70-B11; A70-B12; A70-B13; A70-B14; A70-B15; A70-B16; A70-B17; A70-B18; A70-B19; A70-B20; A70-B21; A70-B22; A70-B23; A70-B24; A70-B25; A70-B26; A70-B27; A70-B28; A70-B29; A70-B30; A70-B31; A70-B32; A70-B33; A70-B34; A70-B35; A70-B36; A70-B37; A70-B38; A70-B39; A70-B40; A70-B41; A70-B42; A70-B43; A70-B44; A70-B45; A70-B46; A70-B47; A70-B48; A70-B49; A70-B50; A70-B51; A70-B52; A70-B53; A70-B54; A70-B55; A70-B56; A70-B57; A70-B58; A70-B59; A70-B60; A70-B61; A70-B62; A70-B63; A70-B64; A70-B65; A70-B66; A70-B67; A70-B68; A70-B69; A70-B70; A70-B71; A70-B72; A70-B73; A70-B74; A70-B75; A70-B76; A70-B77; A70-B78; A70-B79; A70-B80; A70-B81; A70-B82; A70-B83; A70-B84;

A70-B85; A70-B86; A70-B87; A70-B88; A70-B89; A70-B90; A70-B91; A70-B92; A70-B93; A70-B94; A70-B95; A70-B96; A70-B97; A70-B98; A70-B99; A70-B100; A70-B101; A70-B102; A70-B103; A70-B104; A70-B105; A70-B106; A70-B107; A70-B108; A70-B109; A70-B110; A70-B111; A70-B112; A70-B113;

A71-B1; A71-B2; A71-B3; A71-B4; A71-B5; A71-B6; A71-B7; A71-B8; A71-B9; A71-B10; A71-B11; A71-B12; A71-B13; A71-B14; A71-B15; A71-B16; A71-B17; A71-B18; A71-B19; A71-B20; A71-B21; A71-B22; A71-B23; A71-B24; A71-B25; A71-B26; A71-B27; A71-B28; A71-B29; A71-B30; A71-B31; A71-B32; A71-B33; A71-B34; A71-B35; A71-B36; A71-B37; A71-B38; A71-B39; A71-B40; A71-B41; A71-B42; A71-B43; A71-B44; A71-B45; A71-B46; A71-B47; A71-B48; A71-B49; A71-B50; A71-B51; A71-B52; A71-B53; A71-B54; A71-B55; A71-B56; A71-B57; A71-B58; A71-B59; A71-B60; A71-B61; A71-B62; A71-B63; A71-B64; A71-B65; A71-B66; A71-B67; A71-B68; A71-B69; A71-B70; A71-B71; A71-B72; A71-B73; A71-B74; A71-B75; A71-B76; A71-B77; A71-B78; A71-B79; A71-B80; A71-B81; A71-B82; A71-B83; A71-B84; A71-B85; A71-B86; A71-B87; A71-B88; A71-B89; A71-B90; A71-B91; A71-B92; A71-B93; A71-B94; A71-B95; A71-B96; A71-B97; A71-B98; A71-B99; A71-B100; A71-B101;

A71-B102; A71-B103; A71-B104; A71-B105; A71-B106; A71-B107; A71-B108; A71-B109; A71-B110; A71-B111; A71-B112; A71-B113;

A72-B1; A72-B2; A72-B3; A72-B4; A72-B5; A72-B6; A72-B7; A72-B8; A72-B9; A72-B10; A72-B11; A72-B12; A72-B13; A72-B14; A72-B15; A72-B16; A72-B17; A72-B18; A72-B19; A72-B20; A72-B21; A72-B22; A72-B23; A72-B24; A72-B25; A72-B26; A72-B27; A72-B28; A72-B29; A72-B30; A72-B31; A72-B32; A72-B33; A72-B34; A72-B35; A72-B36; A72-B37; A72-B38; A72-B39; A72-B40; A72-B41; A72-B42; A72-B43; A72-B44; A72-B45; A72-B46; A72-B47; A72-B48; A72-B49; A72-B50; A72-B51; A72-B52; A72-B53; A72-B54; A72-B55; A72-B56; A72-B57; A72-B58; A72-B59; A72-B60; A72-B61; A72-B62; A72-B63; A72-B64; A72-B65; A72-B66; A72-B67; A72-B68; A72-B69; A72-B70; A72-B71; A72-B72; A72-B73; A72-B74; A72-B75; A72-B76; A72-B77; A72-B78; A72-B79; A72-B80; A72-B81; A72-B82; A72-B83; A72-B84; A72-B85; A72-B86; A72-B87; A72-B88; A72-B89; A72-B90; A72-B91; A72-B92; A72-B93; A72-B94; A72-B95; A72-B96; A72-B97; A72-B98; A72-B99; A72-B100; A72-B101; A72-B102; A72-B103; A72-B104; A72-B105; A72-B106; A72-B107; A72-B108; A72-B109; A72-B110; A72-B111; A72-B112; A72-B113;

A73-B1; A73-B2; A73-B3; A73-B4; A73-B5; A73-B6; A73-B7; A73-B8; A73-B9; A73-B10; A73-B11; A73-B12; A73-B13; A73-B14; A73-B15; A73-B16; A73-B17; A73-B18; A73-B19; A73-B20; A73-B21; A73-B22; A73-B23; A73-B24; A73-B25; A73-B26; A73-B27; A73-B28; A73-B29; A73-B30; A73-B31; A73-B32; A73-B33; A73-B34; A73-B35; A73-B36; A73-B37; A73-B38; A73-B39; A73-B40; A73-B41; A73-B42; A73-B43; A73-B44; A73-B45; A73-B46; A73-B47; A73-B48; A73-B49; A73-B50; A73-B51; A73-B52; A73-B53; A73-B54; A73-B55; A73-B56; A73-B57; A73-B58; A73-B59; A73-B60; A73-B61; A73-B62; A73-B63; A73-B64; A73-B65; A73-B66; A73-B67; A73-B68; A73-B69; A73-B70; A73-B71; A73-B72; A73-B73; A73-B74; A73-B75; A73-B76; A73-B77; A73-B78; A73-B79; A73-B80; A73-B81; A73-B82; A73-B83; A73-B84; A73-B85; A73-B86; A73-B87; A73-B88; A73-B89; A73-B90; A73-B91; A73-B92; A73-B93; A73-B94; A73-B95; A73-B96; A73-B97; A73-B98; A73-B99; A73-B100; A73-B101; A73-B102; A73-B103; A73-B104; A73-B105; A73-B106; A73-B107; A73-B108; A73-B109; A73-B110; A73-B111; A73-B112; A73-B113;

A74-B1; A74-B2; A74-B3; A74-B4; A74-B5; A74-B6; A74-B7; A74-B8; A74-B9; A74-B10; A74-B11; A74-B12; A74-B13; A74-B14; A74-B15; A74-B16; A74-B17; A74-B18;

A74-B19; A74-B20; A74-B21; A74-B22; A74-B23; A74-B24; A74-B25; A74-B26; A74-B27; A74-B28; A74-B29; A74-B30; A74-B31; A74-B32; A74-B33; A74-B34; A74-B35; A74-B36; A74-B37; A74-B38; A74-B39; A74-B40; A74-B41; A74-B42; A74-B43; A74-B44; A74-B45; A74-B46; A74-B47; A74-B48; A74-B49; A74-B50; A74-B51; A74-B52; A74-B53; A74-B54; A74-B55; A74-B56; A74-B57; A74-B58; A74-B59; A74-B60; A74-B61; A74-B62; A74-B63; A74-B64; A74-B65; A74-B66; A74-B67; A74-B68; A74-B69; A74-B70; A74-B71; A74-B72; A74-B73; A74-B74; A74-B75; A74-B76; A74-B77; A74-B78; A74-B79; A74-B80; A74-B81; A74-B82; A74-B83; A74-B84; A74-B85; A74-B86; A74-B87; A74-B88; A74-B89; A74-B90; A74-B91; A74-B92; A74-B93; A74-B94; A74-B95; A74-B96; A74-B97; A74-B98; A74-B99; A74-B100; A74-B101; A74-B102; A74-B103; A74-B104; A74-B105; A74-B106; A74-B107; A74-B108; A74-B109; A74-B110; A74-B111; A74-B112; A74-B113;

A75-B1; A75-B2; A75-B3; A75-B4; A75-B5; A75-B6; A75-B7; A75-B8; A75-B9; A75-B10; A75-B11; A75-B12; A75-B13; A75-B14; A75-B15; A75-B16; A75-B17; A75-B18; A75-B19; A75-B20; A75-B21; A75-B22; A75-B23; A75-B24; A75-B25; A75-B26; A75-B27; A75-B28; A75-B29; A75-B30; A75-B31; A75-B32; A75-B33; A75-B34; A75-B35; A75-B36;

A75-B37; A75-B38; A75-B39; A75-B40; A75-B41; A75-B42; A75-B43; A75-B44; A75-B45; A75-B46; A75-B47; A75-B48; A75-B49; A75-B50; A75-B51; A75-B52; A75-B53; A75-B54; A75-B55; A75-B56; A75-B57; A75-B58; A75-B59; A75-B60; A75-B61; A75-B62; A75-B63; A75-B64; A75-B65; A75-B66; A75-B67; A75-B68; A75-B69; A75-B70; A75-B71; A75-B72; A75-B73; A75-B74; A75-B75; A75-B76; A75-B77; A75-B78; A75-B79; A75-B80; A75-B81; A75-B82; A75-B83; A75-B84; A75-B85; A75-B86; A75-B87; A75-B88; A75-B89; A75-B90; A75-B91; A75-B92; A75-B93; A75-B94; A75-B95; A75-B96; A75-B97; A75-B98; A75-B99; A75-B100; A75-B101; A75-B102; A75-B103; A75-B104; A75-B105; A75-B106; A75-B107; A75-B108; A75-B109; A75-B110; A75-B111; A75-B112; A75-B113;

A76-B1; A76-B2; A76-B3; A76-B4; A76-B5; A76-B6; A76-B7; A76-B8; A76-B9; A76-B10; A76-B11; A76-B12; A76-B13; A76-B14; A76-B15; A76-B16; A76-B17; A76-B18; A76-B19; A76-B20; A76-B21; A76-B22; A76-B23; A76-B24; A76-B25; A76-B26; A76-B27; A76-B28; A76-B29; A76-B30; A76-B31; A76-B32; A76-B33; A76-B34; A76-B35; A76-B36; A76-B37; A76-B38; A76-B39; A76-B40; A76-B41; A76-B42; A76-B43; A76-B44; A76-B45; A76-B46; A76-B47; A76-B48; A76-B49; A76-B50; A76-B51; A76-B52; A76-B53; A76-B54;

A76-B55; A76-B56; A76-B57; A76-B58; A76-B59; A76-B60; A76-B61; A76-B62; A76-B63; A76-B64; A76-B65; A76-B66; A76-B67; A76-B68; A76-B69; A76-B70; A76-B71; A76-B72; A76-B73; A76-B74; A76-B75; A76-B76; A76-B77; A76-B78; A76-B79; A76-B80; A76-B81; A76-B82; A76-B83; A76-B84; A76-B85; A76-B86; A76-B87; A76-B88; A76-B89; A76-B90; A76-B91; A76-B92; A76-B93; A76-B94; A76-B95; A76-B96; A76-B97; A76-B98; A76-B99; A76-B100; A76-B101; A76-B102; A76-B103; A76-B104; A76-B105; A76-B106; A76-B107; A76-B108; A76-B109; A76-B110; A76-B111; A76-B112; A76-B113;

A77-B1; A77-B2; A77-B3; A77-B4; A77-B5; A77-B6; A77-B7; A77-B8; A77-B9; A77-B10; A77-B11; A77-B12; A77-B13; A77-B14; A77-B15; A77-B16; A77-B17; A77-B18; A77-B19; A77-B20; A77-B21; A77-B22; A77-B23; A77-B24; A77-B25; A77-B26; A77-B27; A77-B28; A77-B29; A77-B30; A77-B31; A77-B32; A77-B33; A77-B34; A77-B35; A77-B36; A77-B37; A77-B38; A77-B39; A77-B40; A77-B41; A77-B42; A77-B43; A77-B44; A77-B45; A77-B46; A77-B47; A77-B48; A77-B49; A77-B50; A77-B51; A77-B52; A77-B53; A77-B54; A77-B55; A77-B56; A77-B57; A77-B58; A77-B59; A77-B60; A77-B61; A77-B62; A77-B63; A77-B64; A77-B65; A77-B66; A77-B67; A77-B68; A77-B69; A77-B70; A77-B71; A77-B72;

A77-B73; A77-B74; A77-B75; A77-B76; A77-B77; A77-B78; A77-B79; A77-B80; A77-B81; A77-B82; A77-B83; A77-B84; A77-B85; A77-B86; A77-B87; A77-B88; A77-B89; A77-B90; A77-B91; A77-B92; A77-B93; A77-B94; A77-B95; A77-B96; A77-B97; A77-B98; A77-B99; A77-B100; A77-B101; A77-B102; A77-B103; A77-B104; A77-B105; A77-B106; A77-B107; A77-B108; A77-B109; A77-B110; A77-B111; A77-B112; A77-B113;

子類 IA：雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為 N-烷基化甘胺酸

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為 N-烷基化甘胺酸。具有 N-烷基化甘胺酸作為胺基酸 B 的雙肽前驅藥成份之非限定例子如下表所示。

雙肽前驅藥成份 #	胺基酸'A'	胺基酸 'B'
1	Aib	Gly(N-C_1-C_8烷基)
2	d-Ala	Gly(N-C_1-C_8烷基)
3	d-Lys	Gly(N-C_1-C_8烷基)
4	d-Cys	Gly(N-C_1-C_8烷基)
5	Aib	Gly(N-甲基)
6	d-Ala	Gly(N-甲基)
7	d-Lys	Gly(N-甲基)
8	d-Cys	Gly(N-甲基)

9	Aib	Gly(N-己基)
10	d-Ala	Gly(N-己基)
11	d-Lys	Gly(N-己基)
12	d-Cys	Gly(N-己基)

子類 IB：雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置未取代或單 一取代者

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置未取代或單 一取代且具有一相對非體積大的側鏈。具有在 β 位置未取代或單 一取代之一胺基酸 B 以及一相對非體積大側鏈之雙肽前驅藥成份，其非限定例子如下表所示。

雙肽前驅藥成份 #	胺基酸'A'	胺基酸 'B'
13	Aib	Ala(N-C_1-C_8烷基)
14	d-Ala	Ala(N-C_1-C_8烷基)
15	d-Lys	Ala(N-C_1-C_8烷基)
16	d-Cys	Ala(N-C_1-C_8烷基)
17	Aib	Leu(N-C_1-C_8烷基)
18	d-Ala	Leu(N-C_1-C_8烷基)
19	d-Lys	Leu(N-C_1-C_8烷基)
20	d-Cys	Leu(N-C_1-C_8烷基)

21	Aib	Met(N-C_1-C_8烷基)
22	d-Ala	Met(N-C_1-C_8烷基)
23	d-Lys	Met(N-C_1-C_8烷基)
24	d-Cys	Met(N-C_1-C_8烷基)
25	Aib	Asn(N-C_1-C_8烷基)
26	d-Ala	Asn(N-C_1-C_8烷基)
27	d-Lys	Asn(N-C_1-C_8烷基)
28	d-Cys	Asn(N-C_1-C_8烷基)
29	Aib	Glu(N-C_1-C_8烷基)
30	d-Ala	Glu(N-C_1-C_8烷基)
31	d-Lys	Glu(N-C_1-C_8烷基)
32	d-Cys	Glu(N-C_1-C_8烷基)
33	Aib	Asp(N-C_1-C_8烷基)
34	d-Ala	Asp(N-C_1-C_8烷基)
35	d-Lys	Asp(N-C_1-C_8烷基)
36	d-Cys	Asp(N-C_1-C_8烷基)
37	Aib	Gln(N-C_1-C_8烷基)
38	d-Ala	Gln(N-C_1-C_8烷基)
39	d-Lys	Gln(N-C_1-C_8烷基)
40	d-Cys	Gln(N-C_1-C_8烷基)

41	Aib	His(N-C_1-C_8烷基)
42	d-Ala	His(N-C_1-C_8烷基)
43	d-Lys	His(N-C_1-C_8烷基)
44	d-Cys	His(N-C_1-C_8烷基)
45	Aib	Lys(N-C_1-C_8烷基)
46	d-Ala	Lys(N-C_1-C_8烷基)
47	d-Lys	Lys(N-C_1-C_8烷基)
48	d-Cys	Lys(N-C_1-C_8烷基)
49	Aib	Arg(N-C_1-C_8烷基)
50	d-Ala	Arg(N-C_1-C_8烷基)
51	d-Lys	Arg(N-C_1-C_8烷基)
52	d-Cys	Arg(N-C_1-C_8烷基)
53	Aib	Ser(N-C_1-C_8烷基)
54	d-Ala	Ser(N-C_1-C_8烷基)
55	d-Lys	Ser(N-C_1-C_8烷基)
56	d-Cys	Ser(N-C_1-C_8烷基)
57	Aib	Cys(N-C_1-C_8烷基)
58	d-Ala	Cys(N-C_1-C_8烷基)
59	d-Lys	Cys(N-C_1-C_8烷基)
60	d-Cys	Cys(N-C_1-C_8烷基)

61	Aib	Pro
62	d-Ala	Pro
63	d-Lys	Pro
64	d-Cys	Pro
65	Aib	Ala(N-甲基)
66	d-Ala	Ala(N-甲基)
67	d-Lys	Ala(N-甲基)
68	d-Cys	Ala(N-甲基)
69	Aib	Leu(N-甲基)
70	d-Ala	Leu(N-甲基)
71	d-Lys	Leu(N-甲基)
72	d-Cys	Leu(N-甲基)
73	Aib	Met(N-甲基)
74	d-Ala	Met(N-甲基)
75	d-Lys	Met(N-甲基)
76	d-Cys	Met(N-甲基)
77	Aib	Asn(N-甲基)
78	d-Ala	Asn(N-甲基)
79	d-Lys	Asn(N-甲基)
80	d-Cys	Asn(N-甲基)

81	Aib	Glu(N-甲基)
82	d-Ala	Glu(N-甲基)
83	d-Lys	Glu(N-甲基)
84	d-Cys	Glu(N-甲基)
85	Aib	Asp(N-甲基)
86	d-Ala	Asp(N-甲基)
87	d-Lys	Asp(N-甲基)
88	d-Cys	Asp(N-甲基)
89	Aib	Gln(N-甲基)
90	d-Ala	Gln(N-甲基)
91	d-Lys	Gln(N-甲基)
92	d-Cys	Gln(N-甲基)
93	Aib	His(N-甲基)
94	d-Ala	His(N-甲基)
95	d-Lys	His(N-甲基)
96	d-Cys	His(N-甲基)
97	Aib	Lys(N-甲基)
98	d-Ala	Lys(N-甲基)
99	d-Lys	Lys(N-甲基)
100	d-Cys	Lys(N-甲基)

101	Aib	Arg(N-甲基)
102	d-Ala	Arg(N-甲基)
103	d-Lys	Arg(N-甲基)
104	d-Cys	Arg(N-甲基)
105	Aib	Ser(N-甲基)
106	d-Ala	Ser(N-甲基)
107	d-Lys	Ser(N-甲基)
108	d-Cys	Ser(N-甲基)
109	Aib	Cys(N-甲基)
110	d-Ala	Cys(N-甲基)
111	d-Lys	Cys(N-甲基)
112	d-Cys	Cys(N-甲基)
113	Aib	Ala(N-己基)
114	d-Ala	Ala(N-己基)
115	d-Lys	Ala(N-己基)
116	d-Cys	Ala(N-己基)
117	Aib	Leu(N-己基)
118	d-Ala	Leu(N-己基)
119	d-Lys	Leu(N-己基)
120	d-Cys	Leu(N-己基)

121	Aib	Met(N-己基)
122	d-Ala	Met(N-己基)
123	d-Lys	Met(N-己基)
124	d-Cys	Met(N-己基)
125	Aib	Asn(N-己基)
126	d-Ala	Asn(N-己基)
127	d-Lys	Asn(N-己基)
128	d-Cys	Asn(N-己基)
129	Aib	Glu(N-己基)
130	d-Ala	Glu(N-己基)
131	d-Lys	Glu(N-己基)
132	d-Cys	Glu(N-己基)
133	Aib	Asp(N-己基)
134	d-Ala	Asp(N-己基)
135	d-Lys	Asp(N-己基)
136	d-Cys	Asp(N-己基)
137	Aib	Gln(N-己基)
138	d-Ala	Gln(N-己基)
139	d-Lys	Gln(N-己基)
140	d-Cys	Gln(N-己基)

141	Aib	His(N-己基)
142	d-Ala	His(N-己基)
143	d-Lys	His(N-己基)
144	d-Cys	His(N-己基)
145	Aib	Lys(N-己基)
146	d-Ala	Lys(N-己基)
147	d-Lys	Lys(N-己基)
148	d-Cys	Lys(N-己基)
149	Aib	Arg(N-己基)
150	d-Ala	Arg(N-己基)
151	d-Lys	Arg(N-己基)
152	d-Cys	Arg(N-己基)
153	Aib	Ser(N-己基)
154	d-Ala	Ser(N-己基)
155	d-Lys	Ser(N-己基)
156	d-Cys	Ser(N-己基)
157	Aib	Cys(N-己基)
158	d-Ala	Cys(N-己基)
159	d-Lys	Cys(N-己基)
160	d-Cys	Cys(N-己基)

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置單 一取代且具有一相對非體積大的側鏈，如下表所示。

雙肽前驅藥成份 #	胺基酸'A'	胺基酸'B'
161	Aib	Phe(N-C_1-C_8烷基)
162	d-Ala	Phe(N-C_1-C_8烷基)
163	d-Lys	Phe(N-C_1-C_8烷基)
164	d-Cys	Phe(N-C_1-C_8烷基)
165	Aib	Tyr(N-C_1-C_8烷基)
166	d-Ala	Tyr(N-C_1-C_8烷基)
167	d-Lys	Tyr(N-C_1-C_8烷基)
168	d-Cys	Tyr(N-C_1-C_8烷基)
169	Aib	Trp(N-C_1-C_8烷基)
170	d-Ala	Trp(N-C_1-C_8烷基)
171	d-Lys	Trp(N-C_1-C_8烷基)
172	d-Cys	Trp(N-C_1-C_8烷基)
173	Aib	Phe(N-甲基)
174	d-Ala	Phe(N-甲基)
175	d-Lys	Phe(N-甲基)

176	d-Cys	Phe(N-甲基)
177	Aib	Tyr(N-甲基)
178	d-Ala	Tyr(N-甲基)
179	d-Lys	Tyr(N-甲基)
180	d-Cys	Tyr(N-甲基)
181	Aib	Trp(N-甲基)
182	d-Ala	Trp(N-甲基)
183	d-Lys	Trp(N-甲基)
184	d-Cys	Trp(N-甲基)
185	Aib	Phe(N-己基)
186	d-Ala	Phe(N-己基)
187	d-Lys	Phe(N-己基)
188	d-Cys	Phe(N-己基)
189	Aib	Tyr(N-己基)
190	d-Ala	Tyr(N-己基)
191	d-Lys	Tyr(N-己基)
192	d-Cys	Tyr(N-己基)
193	Aib	Trp(N-己基)
194	d-Ala	Trp(N-己基)
195	d-Lys	Trp(N-己基)

196	d-Cys	Trp(N-己基)

子類 IC：雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置雙取代者

於某些實施例中，雙肽前驅藥成份的胺基酸 B 為在 β 位置雙取代。具有在 β 位置雙取代之一胺基酸 B 的雙肽前驅藥成份如下表所示。

雙肽前驅藥成份 #	胺基酸 'A'	胺基酸 'B'
197	Aib	Ile(N-C_1-C_8烷基)
198	d-Ala	Ile(N-C_1-C_8烷基)
199	d-Lys	Ile(N-C_1-C_8烷基)
200	d-Cys	Ile(N-C_1-C_8烷基))
201	Aib	Val(N-C_1-C_8烷基)
202	d-Ala	Val(N-C_1-C_8烷基)
203	d-Lys	Val(N-C_1-C_8烷基)
204	d-Cys	Val(N-C_1-C_8烷基)
205	Aib	Thr(N-C_1-C_8烷基)
206	d-Ala	Thr(N-C_1-C_8烷基)
207	d-Lys	Thr(N-C_1-C_8烷基)

208	d-Cys	Thr(N-C_1-C_8烷基)
209	Aib	Ile(N-甲基)
210	d-Ala	Ile(N-甲基)
211	d-Lys	Ile(N-甲基)
212	d-Cys	Ile(N-甲基))
213	Aib	Val(N-甲基)
214	d-Ala	Val(N-甲基)
215	d-Lys	Val(N-甲基)
216	d-Cys	Val(N-甲基)
217	Aib	Thr(N-甲基)
218	d-Ala	Thr(N-甲基)
219	d-Lys	Thr(N-甲基)
220	d-Cys	Thr(N-甲基)
221	Aib	Ile(N-己基)
222	d-Ala	Ile(N-己基)
223	d-Lys	Ile(N-己基)
224	d-Cys	Ile(N-己基)
225	Aib	Val(N-己基)
226	d-Ala	Val(N-己基)
227	d-Lys	Val(N-己基)

228	d-Cys	Val(N-己基)
229	Aib	Thr(N-己基)
230	d-Ala	Thr(N-己基)
231	d-Lys	Thr(N-己基)
232	d-Cys	Thr(N-己基))

前驅藥

雙肽前驅藥成份透過干擾胰高血糖素相關胜肽活性之任何位置而結合任何下列胰高血糖素相關胜肽（例如：結合至N端胺基酸之α胺、Q的一胺基酸側鏈上的一脂肪族胺基（如：一離胺酸側鏈）、Q的一胺基酸側鏈上的一芳香族胺基（如：胺基苯丙胺酸、胺基萘基丙胺酸、胺基色胺酸、胺基苯基甘胺酸、胺基同苯丙胺酸））。當A-B連接至Q的一胺基酸側鏈上的一脂肪族胺基的例示位置包括：天然胰高血糖素（序列編號第701號）的第12, 16, 17, 18, 20, 28, 或29號位置。當A-B連接至Q的一胺基酸側鏈上的一芳香族胺基的例示位置包括：天然胰高血糖素（序列編號第701號）的第10, 13, 22或25號位置。於某些實施例中，本發明之雙肽前驅藥成份連接至序列編號第1-564, 566-570, 573-575, 577, 579-580, 585-612, 616, 618-632, 634-642, 647, 657-684, 701-732, 742-768, 801-878, 883-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1708, 1710, 1711,

1731-1734, 1738, 1740, 1741, 1745, 及 1747-1776 號之任一者。例如，雙肽前驅藥成份連接至序列編號第 742-768 號之任一者。

於某些例示實施例中，Aib-Gly(N-己基)、dLys-Gly(N-己基)、dCys-Gly(N-己基)、dAla-Gly(N-己基)、Aib-Gly(N-甲基)、dLys-Gly(N-甲基)、dCys-Gly(N-甲基)、dAla-Gly(N-己基)、Aib-Phe(N-甲基)、dLys-Phe(N-甲基)、dCys-Phe(N-甲基)及 dAla-Phe(N-甲基)連接至序列編號第 742-745, 748-770 號中任一者的 N 端 α 胺基，如序列編號第 769-794 號所代表並列於下表者。

前驅藥編號 (P#)	雙肽前驅藥成份	胰高血糖素相關胜肽(SEQ ID NO.)
1	Aib-Gly(N-己基)	742
2	Aib-Gly(N-己基)	743
3	Aib-Gly(N-己基)	744
4	Aib-Gly(N-己基)	745
5	Aib-Gly(N-己基)	748
6	Aib-Gly(N-己基)	749
7	Aib-Gly(N-己基)	750
8	Aib-Gly(N-己基)	751
9	Aib-Gly(N-己基)	752

10	Aib-Gly(N-己基)	753
11	Aib-Gly(N-己基)	754
12	Aib-Gly(N-己基)	755
13	Aib-Gly(N-己基)	756
14	Aib-Gly(N-己基)	757
15	Aib-Gly(N-己基)	758
16	Aib-Gly(N-己基)	759
17	Aib-Gly(N-己基)	760
18	Aib-Gly(N-己基)	761
19	Aib-Gly(N-己基)	762
20	Aib-Gly(N-己基)	763
21	Aib-Gly(N-己基)	764
22	Aib-Gly(N-己基)	765
23	Aib-Gly(N-己基)	766
24	Aib-Gly(N-己基)	767
25	Aib-Gly(N-己基)	768
26	dLys-Gly(N-己基)	742
27	dLys-Gly(N-己基)	743
28	dLys-Gly(N-己基)	744
29	dLys-Gly(N-己基)	745

30	dLys-Gly(N-己基)	748
31	dLys-Gly(N-己基)	749
32	dLys-Gly(N-己基)	750
33	dLys-Gly(N-己基)	751
34	dLys-Gly(N-己基)	752
35	dLys-Gly(N-己基)	753
36	dLys-Gly(N-己基)	754
37	dLys-Gly(N-己基)	755
38	dLys-Gly(N-己基)	756
39	dLys-Gly(N-己基)	757
40	dLys-Gly(N-己基)	758
41	dLys-Gly(N-己基)	759
42	dLys-Gly(N-己基)	760
43	dLys-Gly(N-己基)	761
44	dLys-Gly(N-己基)	762
45	dLys-Gly(N-己基)	763
46	dLys-Gly(N-己基)	764
47	dLys-Gly(N-己基)	765
48	dLys-Gly(N-己基)	766
49	dLys-Gly(N-己基)	767

50	dLys-Gly(N-己基)	768
51	dCys-Gly(N-己基)	742
52	dCys-Gly(N-己基)	743
53	dCys-Gly(N-己基)	744
54	dCys-Gly(N-己基)	745
55	dCys-Gly(N-己基)	748
56	dCys-Gly(N-己基)	749
57	dCys-Gly(N-己基)	750
58	dCys-Gly(N-己基)	751
59	dCys-Gly(N-己基)	752
60	dCys-Gly(N-己基)	753
61	dCys-Gly(N-己基)	754
62	dCys-Gly(N-己基)	755
63	dCys-Gly(N-己基)	756
64	dCys-Gly(N-己基)	757
65	dCys-Gly(N-己基)	758
66	dCys-Gly(N-己基)	759
67	dCys-Gly(N-己基)	760
68	dCys-Gly(N-己基)	761
69	dCys-Gly(N-己基)	762

70	dCys-Gly(N-己基)	763
71	dCys-Gly(N-己基)	764
72	dCys-Gly(N-己基)	765
73	dCys-Gly(N-己基)	766
74	dCys-Gly(N-己基)	767
75	dCys-Gly(N-己基)	768
76	dAla-Gly(N-己基)	742
77	dAla-Gly(N-己基)	743
78	dAla-Gly(N-己基)	744
79	dAla-Gly(N-己基)	745
80	dAla-Gly(N-己基)	748
81	dAla-Gly(N-己基)	749
82	dAla-Gly(N-己基)	750
83	dAla-Gly(N-己基)	751
84	dAla-Gly(N-己基)	752
85	dAla-Gly(N-己基)	753
86	dAla-Gly(N-己基)	754
87	dAla-Gly(N-己基)	755
88	dAla-Gly(N-己基)	756
89	dAla-Gly(N-己基)	757

90	dAla-Gly(N-己基)	758
91	dAla-Gly(N-己基)	759
92	dAla-Gly(N-己基)	760
93	dAla-Gly(N-己基)	761
94	dAla-Gly(N-己基)	762
95	dAla-Gly(N-己基)	763
96	dAla-Gly(N-己基)	764
97	dAla-Gly(N-己基)	765
98	dAla-Gly(N-己基)	766
99	dAla-Gly(N-己基)	767
100	dAla-Gly(N-己基)	768
101	Aib-Gly(N-甲基)	742
102	Aib-Gly(N-甲基)	743
103	Aib-Gly(N-甲基)	744
104	Aib-Gly(N-甲基)	745
105	Aib-Gly(N-甲基)	748
106	Aib-Gly(N-甲基)	749
107	Aib-Gly(N-甲基)	750
108	Aib-Gly(N-甲基)	751
109	Aib-Gly(N-甲基)	752

110	Aib-Gly(N-甲基)	753
111	Aib-Gly(N-甲基)	754
112	Aib-Gly(N-甲基)	755
113	Aib-Gly(N-甲基)	756
114	Aib-Gly(N-甲基)	757
115	Aib-Gly(N-甲基)	758
116	Aib-Gly(N-甲基)	759
117	Aib-Gly(N-甲基)	760
118	Aib-Gly(N-甲基)	761
119	Aib-Gly(N-甲基)	762
120	Aib-Gly(N-甲基)	763
121	Aib-Gly(N-甲基)	764
122	Aib-Gly(N-甲基)	765
123	Aib-Gly(N-甲基)	766
124	Aib-Gly(N-甲基)	767
125	Aib-Gly(N-甲基)	768
126	dLys-Gly(N-甲基)	742
127	dLys-Gly(N-甲基)	743
128	dLys-Gly(N-甲基)	744
129	dLys-Gly(N-甲基)	745

130	dLys-Gly(N-甲基)	748
131	dLys-Gly(N-甲基)	749
132	dLys-Gly(N-甲基)	750
133	dLys-Gly(N-甲基)	751
134	dLys-Gly(N-甲基)	752
135	dLys-Gly(N-甲基)	753
136	dLys-Gly(N-甲基)	754
137	dLys-Gly(N-甲基)	755
138	dLys-Gly(N-甲基)	756
139	dLys-Gly(N-甲基)	757
140	dLys-Gly(N-甲基)	758
141	dLys-Gly(N-甲基)	759
142	dLys-Gly(N-甲基)	760
143	dLys-Gly(N-甲基)	761
144	dLys-Gly(N-甲基)	762
145	dLys-Gly(N-甲基)	763
146	dLys-Gly(N-甲基)	764
147	dLys-Gly(N-甲基)	765
148	dLys-Gly(N-甲基)	766
149	dLys-Gly(N-甲基)	767

150	dLys-Gly(N-甲基)	768
151	dCys-Gly(N-甲基)	742
152	dCys-Gly(N-甲基)	743
153	dCys-Gly(N-甲基)	744
154	dCys-Gly(N-甲基)	745
155	dCys-Gly(N-甲基)	748
156	dCys-Gly(N-甲基)	749
157	dCys-Gly(N-甲基)	750
158	dCys-Gly(N-甲基)	751
159	dCys-Gly(N-甲基)	752
160	dCys-Gly(N-甲基)	753
161	dCys-Gly(N-甲基)	754
162	dCys-Gly(N-甲基)	755
163	dCys-Gly(N-甲基)	756
164	dCys-Gly(N-甲基)	757
165	dCys-Gly(N-甲基)	758
166	dCys-Gly(N-甲基)	759
167	dCys-Gly(N-甲基)	760
168	dCys-Gly(N-甲基)	761
169	dCys-Gly(N-甲基)	762

170	dCys-Gly(N-甲基)	763
171	dCys-Gly(N-甲基)	764
172	dCys-Gly(N-甲基)	765
173	dCys-Gly(N-甲基)	766
174	dCys-Gly(N-甲基)	767
175	dCys-Gly(N-甲基)	768
176	dAla-Gly(N-甲基)	742
177	dAla-Gly(N-甲基)	743
178	dAla-Gly(N-甲基)	744
179	dAla-Gly(N-甲基)	745
180	dAla-Gly(N-甲基)	748
181	dAla-Gly(N-甲基)	749
182	dAla-Gly(N-甲基)	750
183	dAla-Gly(N-甲基)	751
184	dAla-Gly(N-甲基)	752
185	dAla-Gly(N-甲基)	753
186	dAla-Gly(N-甲基)	754
187	dAla-Gly(N-甲基)	755
188	dAla-Gly(N-甲基)	756
189	dAla-Gly(N-甲基)	757

190	dAla-Gly(N-甲基)	758
191	dAla-Gly(N-甲基)	759
192	dAla-Gly(N-甲基)	760
193	dAla-Gly(N-甲基)	761
194	dAla-Gly(N-甲基)	762
195	dAla-Gly(N-甲基)	763
196	dAla-Gly(N-甲基)	764
197	dAla-Gly(N-甲基)	765
198	dAla-Gly(N-甲基)	766
199	dAla-Gly(N-甲基)	767
200	dAla-Gly(N-甲基)	768
201	Aib-Phe(N-甲基)	742
202	Aib-Phe(N-甲基)	743
203	Aib-Phe(N-甲基)	744
204	Aib-Phe(N-甲基)	745
205	Aib-Phe(N-甲基)	748
206	Aib-Phe(N-甲基)	749
207	Aib-Phe(N-甲基)	750
208	Aib-Phe(N-甲基)	751
209	Aib-Phe(N-甲基)	752

210	Aib-Phe(N-甲基)	753
211	Aib-Phe(N-甲基)	754
212	Aib-Phe(N-甲基)	755
213	Aib-Phe(N-甲基)	756
214	Aib-Phe(N-甲基)	757
215	Aib-Phe(N-甲基)	758
216	Aib-Phe(N-甲基)	759
217	Aib-Phe(N-甲基)	760
218	Aib-Phe(N-甲基)	761
219	Aib-Phe(N-甲基)	762
220	Aib-Phe(N-甲基)	763
221	Aib-Phe(N-甲基)	764
222	Aib-Phe(N-甲基)	765
223	Aib-Phe(N-甲基)	766
224	Aib-Phe(N-甲基)	767
225	Aib-Phe(N-甲基)	768
226	dLys-Phe(N-甲基)	742
227	dLys-Phe(N-甲基)	743
228	dLys-Phe(N-甲基)	744
229	dLys-Phe(N-甲基)	745

230	dLys-Phe(N-甲基)	748
231	dLys-Phe(N-甲基)	749
232	dLys-Phe(N-甲基)	750
233	dLys-Phe(N-甲基)	751
234	dLys-Phe(N-甲基)	752
235	dLys-Phe(N-甲基)	753
236	dLys-Phe(N-甲基)	754
237	dLys-Phe(N-甲基)	755
238	dLys-Phe(N-甲基)	756
239	dLys-Phe(N-甲基)	757
240	dLys-Phe(N-甲基)	758
241	dLys-Phe(N-甲基)	759
242	dLys-Phe(N-甲基)	760
243	dLys-Phe(N-甲基)	761
244	dLys-Phe(N-甲基)	762
245	dLys-Phe(N-甲基)	763
246	dLys-Phe(N-甲基)	764
247	dLys-Phe(N-甲基)	765
248	dLys-Phe(N-甲基)	766
249	dLys-Phe(N-甲基)	767

250	dLys-Phe(N-甲基)	768
251	dCys-Phe(N-甲基)	742
252	dCys-Phe(N-甲基)	743
253	dCys-Phe(N-甲基)	744
254	dCys-Phe(N-甲基)	745
255	dCys-Phe(N-甲基)	748
256	dCys-Phe(N-甲基)	749
257	dCys-Phe(N-甲基)	750
258	dCys-Phe(N-甲基)	751
259	dCys-Phe(N-甲基)	752
260	dCys-Phe(N-甲基)	753
261	dCys-Phe(N-甲基)	754
262	dCys-Phe(N-甲基)	755
263	dCys-Phe(N-甲基)	756
264	dCys-Phe(N-甲基)	757
265	dCys-Phe(N-甲基)	758
266	dCys-Phe(N-甲基)	759
267	dCys-Phe(N-甲基)	760
268	dCys-Phe(N-甲基)	761
269	dCys-Phe(N-甲基)	762

267	dCys-Phe(N-甲基)	763
271	dCys-Phe(N-甲基)	764
272	dCys-Phe(N-甲基)	765
273	dCys-Phe(N-甲基)	766
274	dCys-Phe(N-甲基)	767
275	dCys-Phe(N-甲基)	768
276	dAla-Phe(N-甲基)	742
277	dAla-Phe(N-甲基)	743
278	dAla-Phe(N-甲基)	744
279	dAla-Phe(N-甲基)	745
280	dAla-Phe(N-甲基)	748
281	dAla-Phe(N-甲基)	749
282	dAla-Phe(N-甲基)	750
283	dAla-Phe(N-甲基)	751
284	dAla-Phe(N-甲基)	752
285	dAla-Phe(N-甲基)	753
286	dAla-Phe(N-甲基)	754
287	dAla-Phe(N-甲基)	755
288	dAla-Phe(N-甲基)	756
289	dAla-Phe(N-甲基)	757

290	dAla-Phe(N-甲基)	758
291	dAla-Phe(N-甲基)	759
292	dAla-Phe(N-甲基)	760
293	dAla-Phe(N-甲基)	761
294	dAla-Phe(N-甲基)	762
295	dAla-Phe(N-甲基)	763
296	dAla-Phe(N-甲基)	764
297	dAla-Phe(N-甲基)	765
298	dAla-Phe(N-甲基)	766
299	dAla-Phe(N-甲基)	767
300	dAla-Phe(N-甲基)	768

使用方法

胰高血糖素超級家族胜肽

一般而言，包含胰高血糖素家族胜肽或胰高血糖素相關胜肽，例如第一、二、三、四或五類胜肽之前驅藥，係可用於任何胰高血糖素家族胜肽或胰高血糖素相關胜肽曾經使用過之用途。（請參閱上述例子）。舉例來說，本發明揭示之生物活性胜肽前驅藥類似物據信適於任何前述原生物活性胜肽之任何用途。因此，如本文所述之胰高血糖素相關胜肽前驅藥類似物可用於治療低血糖症，高血糖

症、糖尿病或其他導因於血液中高/低胰高血糖素或血液中葡萄糖過高/低之代謝疾病。依據某些實施例，如本文所述之以前驅藥治療之病患係為一馴養動物，且於另一實施例中係為人類。

於某些實施例中，該前驅藥係可用於抑制食慾、減少食物攝取、導致體重降低或體重維持。此等用以減少食慾及促進體重流失之方法亦預期望可用於減輕體重，避免體重增加，或是治療各種原因之肥胖，包括：藥物引起之肥胖，並減少因肥胖引起之併發症，包括：血管疾病(冠狀動脈疾病、心臟病、週邊血管疾病、缺血再灌流（ischemia reperfusion）等)、高血壓、第二型糖尿病之發生、高血脂及肌肉骨骼疾病。

於其他實施例中，該前驅藥係可結合醫院設計之非經腸道之營養劑施予非糖尿病患者，例如：於患者接收非經腸道營養劑或整體非經腸道營養劑。非限定例子包括：手術患者、昏迷中患者、消化道疾病或胃腸道失能患者（例如：手術移除、阻塞、吸收能力減弱、克隆氏症（Crohn's disease）、潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis)、胃腸道阻塞（gastrointestinal tract obstruction）、胃腸道瘺管、急性胰臟炎、缺血性腸道疾病、主要胃腸道手術、某些先天胃腸道畸形、持續腹瀉、手術導致之短腸症）、休克患者以及正進行療程之患者，該療程係指經常接受碳水化合物搭配各種脂質、電解質、礦物質、維他命及胺基酸之非經腸道

施予。該胰高血糖素超級家族胜肽前驅藥及非經腸道營養劑組合物係可同時施予，互相於不同時間之前或之後施予，而該所提供之胰高血糖素超級家族胜肽前驅藥係可於非經腸道營養劑組合物消化時，表現其所需生物效果。舉例來說，該非經腸道營養劑係每天施予一、二或三次，則胰高血糖素超級家族胜肽前驅藥施予隔一天一次、一週三次、一週兩次、一週一次、兩週一次、三週一次或一個月一次。

代謝症候群，亦稱代謝症候群X、胰島素抗阻症候群、雷文氏症候群（Reaven's syndrome），係一影響超過五千萬美國人之疾病。代謝症候群，亦稱代謝症候群X、胰島素抗阻症候群、雷文氏症候群（Reaven's syndrome），係一影響超過五千萬美國人之疾病。(1) 不正常肥胖(於腹部或其周圍有過度脂肪組織)；(2)血脂肪不正常（血脂肪疾病包括：三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇含量低、低密度脂蛋白膽固醇含量高所導致增加動脈壁粥狀硬塊累積）；(3)血壓升高，或正在治療高血壓)；(4)胰島素抗阻或血糖不耐；（5）易血栓狀態（如：血液中有高纖維蛋白原、纖維蛋白溶酶原活化抑制劑第一型（plasminogen activator inhibitor-1））以及（6）易發炎狀態（如：血中C-反應蛋白升高）。其他危險因子包括：老化、賀爾蒙失調及基因先決（genetic predisposition）。

代謝症候群與增加冠心病風險及其他與動脈粥狀硬塊累

積相關疾病有關連，例如：中風或周邊血管疾病，係稱之為動脈粥狀性心血管疾病（簡稱為ASCVD）。代謝症候群之患者係疾病早期經歷胰島素抗阻進入成熟之第二型糖尿病，其係增加罹患ASCVD之風險。無任何理論規範下，胰島素抗阻、代謝症候群及心血管疾病中一個或多個係可納入同時發生之病理機制，其係包含：胰島素刺激血管舒張之減損、因增加氧化壓力導致NO利用性之胰島素抗阻相關還原、以及脂肪細胞衍生荷爾蒙，例如：脂締素(Lteif and Mather, Can. J. Cardiol. 20 (suppl. B):66B-76B (2004))。

依據2001 國家膽固醇教育計畫之成人治療準則(ATP III)，個人具有下列任何三準則則符合代謝症候群準則：(a) 不正常肥胖(腰圍：男性超過 102 cm且女性腰圍超過 88 cm)；(b) 血清三酸甘油酯 150 mg/dl 或更高；(c)高密度脂蛋白膽固醇：男性小於 40 mg/dl且女性小於 50 mg/dl；(c) 血壓為 130/85 或更高；(d)空腹血糖值為 110 mg/dl或更高。依據世界衛生組織(WHO)，個人具有下列至少兩準則之高胰島素濃度（快速升高之血糖或僅餐後升高之血糖）則符合代謝症候群準則：(a) 不正常肥胖(腰臀比（waist to hip ratio）大於 0.9，身體質量指數（body mass index）至少 30 kg/m^2，或腰圍超過 37 吋)；(b) 膽固醇準則顯示三酸甘油酯至少 150 mg/dl 或高密度脂蛋白膽固醇低於 35 mg/dl；(c)血壓為 140/90 或更高，或正在治療高血壓)。(Mathur, Ruchi, “Metabolic Syndrome,” ed. Shiel, Jr., William C.,

MedicineNet.com, May 11, 2009).

為達此目標，若個人符合2001國家膽固醇教育計畫之成人治療準則或世界衛生組織所提出之準則之一或兩者，則該個人視為罹患代謝症候群。

不需任何理論，如本文所述之胰高血糖素對治療代謝症候群有效。因此，本發明提供一種預防或治療代謝症候群之方法，或降低其一、二、三或更多危險因子，其係於受試者施予該受試者如本文所述之胰高血糖素胜肽至一定量以有效預防或治療代謝症候群或其危險因子。

非酒精性脂肪肝病變(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)係指肝臟疾病之廣泛系列，其範圍係從單純脂肪肝(steatosis)、非酒精性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis , NASH）至肝硬化（cirrhosis），其係一種不可逆之肝臟進一步瘢痕。所有非酒精性脂肪肝病變之階段通常係於肝臟細胞(hepatocytes)堆積脂肪（又稱脂肪浸潤（fatty infiltration））。單純脂肪肝係一種特定脂肪，三酸甘油酯之異常堆積，係於肝臟細胞無發炎或瘢痕。於非酒精性脂肪肝炎(NASH)中，脂肪堆積與肝臟發炎(即：肝炎（hepatitis））及瘢痕（即：纖維化(fibrosis)）之各種程度有關。該發炎細胞係可破壞肝細胞。(即：肝細胞壞死（hepatocellular necrosis））。於術語「脂肪肝炎（steatohepatitis）」及「脂肪壞死（steatonecrosis）」中，*steato* 係指脂肪浸潤（fatty infiltration），hepatitis 係指肝

臟發炎，而壞死係指遭破壞之肝臟細胞。非酒精性脂肪肝炎（NASH）最終可導致肝臟瘢痕（即：纖維化(fibrosis)），其後為不可逆之進一步瘢痕（即：肝硬化（cirrhosis））。肝硬化（cirrhosis）係由非酒精性脂肪肝炎（NASH）所造成，其係非酒精性脂肪肝病變(NAFLD)系列中最終且最嚴重之階段。(Mendler, Michel, "Fatty Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)," ed. Schoenfield, Leslie J., MedicineNet.com, August 29, 2005).

酒精性肝病變（Alcoholic Liver Disease）或酒精誘導性肝病變（Alcohol-Induced Liver Disease）包含三個生理上相異之肝臟疾病，係與過量酒精攝取有關，或由其造成：脂肪肝(steatosis)、慢性或急性肝炎，以及肝硬化（cirrhosis）。酒精性肝炎其範圍由溫和性肝炎，其係於異常實驗室測試中僅一個疾病徵兆至嚴重肝功能異常，其係具有併發症，例如：黃疸（因膽紅素滯留所導致之黃皮膚）、肝性腦病變（hepatic encephalopathy，其係因肝臟失能（liver failure）所導致之神經功能異常）、腹水症（ascites，液體堆積於腹部）、出血性食道靜脈曲張（bleeding esophageal varices，於食道靜脈曲張），異常血液凝固及昏迷。組織學上，酒精性肝炎之表徵為：肝臟細胞氣球樣退化(ballooning degeneration)、具嗜中性球之發炎，以及有時有麥洛利氏小體（Mallory bodies）（細胞中

間絲蛋白之異常聚集）。肝硬化解剖學上之特徵係而遍佈於肝臟之小結（nodules）兼具有纖維化。(Worman, Howard J., "Alcoholic Liver Disease", Columbia University Medical Center website).

不需任何特定理論，如本文所述之第二類及第三類胰高血糖素相關胜肽對於治療酒精性肝病變、非酒精性脂肪肝病變(NAFLD)、或其任何階段有效，包含例如：單純性脂肪肝（steatosis）、脂肪肝炎、肝炎、肝性發炎反應（hepatic inflammation）、非酒精性脂肪肝炎（NASH）、肝硬化或其併發症。因此，本發明提供一種預防或治療酒精性肝病變、非酒精性脂肪肝病變(NAFLD) 或其任何階段之方法，其係於受試者施予該受試者如本文所述之第二類或第三類胰高血糖素胜肽至一定量以有效預防或治療酒精性肝病變、非酒精性脂肪肝病變(NAFLD) 或其任何階段。此等治療方法包含：降低下列之一、二、三個以上：肝脂肪含量、肝硬化之發生或進展、肝癌（hepatocellular carcinoma）之發生、發炎指標，例如：異常肝臟酵素濃度（如：天冬胺酸轉胺酶（AST）及/或丙胺酸轉胺酶（ALT），或乳酸去氫酶（LDH））、血清鐵蛋白之提升、膽紅素之提升、及/或纖維化指標，例如：轉化生長因子-β（Transforming Growth Factor- Beta, TGF-beta）之提升。於較佳實施例中，該第二類或第三類胰高血糖素胜肽用於治療於單純性脂肪肝（steatosis steatosis）進展下，並顯現

發炎或肝炎指標之患者。此等方法係可造成，例如，降低天冬胺酸轉胺酶（AST）及/或丙胺酸轉胺酶（ALT）濃度。

胰高血糖素樣肽-1 及促胰島素分泌素-4 係顯示具有某些神經保護效果。本發明亦提供胰高血糖素超級家族胜肽治療神經退化性疾病之用途，包含但不限於：阿滋海默症、巴金森病、多發性硬化症、肌萎縮性脊髓側索硬化症（Amylotrophic Lateral Sclerosis, ALS）、其他脫髓鞘相關疾病（demyelination related disorders）、老年痴呆症（senile dementia）、皮質下痴呆（subcortical dementia）、動脈硬化性痴呆（arteriosclerotic dementia）、後天免疫不全相關痴呆（AIDS-associated dementia）、或其他痴呆症、中樞神經系統惡性腫瘤、創傷性腦損傷（traumatic brain injury）、脊髓損傷（spinal cord injury）、中風或腦缺血（cerebral ischemia）、腦血管炎（cerebral vasculitis）、癲癇症（epilepsy）、杭丁頓氏症（Huntington's disease）、妥瑞氏症（Tourette's syndrome）、吉巴症候群（Guillain Barre syndrome）、威爾遜症（Wilson disease）、皮克氏症（Pick's disease）、神經發炎疾病、腦炎、腦脊髓炎（encephalomyelitis）或病毒性、真菌性或細菌性腦膜炎，或中樞神經系統感染、傳染性蛋白顆粒疾病（prion diseases）、小腦共濟失調症（cerebellar ataxias）、小腦退化（cerebellar degeneration）、脊髓小腦退化症（spinocerebellar degeneration syndromes）、弗利德氏失調

症（Friedreichs ataxia）、毛細管擴張性運動失調（ataxia telangiectasia），脊髓性肌肉萎縮症、漸進性核上神經麻痺（progressive supranuclear palsy）、肌張力不全症（dystonia）、肌肉痙攣（muscle spasticity）、顫抖、色素沉著性視網膜炎（retinitis pigmentosa）、紋狀體黑質退化症（striatonigral degeneration）、粒線體腦肌病（mitochondrial encephalo-myopathies）、神經元蠟樣脂褐質儲積症（neuronal ceroid lipofuscinosis）、肝性腦病變、腎性腦病變（renal encephalopathies）、代謝性腦病變（metabolic encephalopathies）、毒素誘導性腦病變（toxin-induced encephalopathies），及放射線誘導性腦損害（radiation-induced brain damage）。

因此，本發明提供一種預防或治療神經退化性疾病、或降低其一、二、三個以上危險因子之方法，其係於受試者施予該受試者如本文所述之胰高血糖素胜肽至一定量以有效預防或治療神經退化性疾病、或降低其危險因子。

依據本發明之治療方法包括使用任何標準給藥途徑(包括：非經腸道，諸如靜脈內、腹膜內、皮下或肌肉內、鞘內、經皮、經直腸、經口、經鼻或經吸入)而將本文揭示之前驅藥施予病患之步驟。於某些實施例中，組合物係經皮下或肌肉內投與，視情況進入儲藏物內或作為緩慢釋放組合物之一部分。

組合物及合併用藥

本發明之前驅藥係可單獨使用，或與第二藥劑，例如抗糖尿病或抗肥胖藥劑合併用藥。於某些方面，前驅藥係與第二前驅藥或胰高血糖素超級家族成員合併用藥，包含，如一胰高血糖素相關胜肽。於特定實施例中，前驅藥係與抗糖尿病藥劑合併用藥，包含但不限於：胰島素，磺醯脲類（sulfonylureas），例如：甲苯磺丁脲（tolbutamide）(Orinase)、乙醯苯磺醯環己脲（acetohexamide）(Dymelor)、杜拉唑胺（tolazamide） (Tolinase)、氯磺丙脲（chlorpropamide）(Diabinese)、克吡噻（glipizide）(Glucotrol)、甘布若（glyburide）(Diabeta, Micronase, Glynase)、格列美脲（glimepiride）(Amaryl)、或格列齊特（gliclazide）(Diamicron); 氯茴苯酸類（meglitinides），例如：瑞格列耐（repaglinide）(Prandin)或拿貼葛奈（nateglinide）(Starlix)；雙胍類（biguanides），例如：二甲雙胍（metformin） (Glucophage) 或苯乙雙胍（phenformin）；硫偶氮啶二酮類（thiazolidinediones），例如：羅西塔松（rosiglitazone）(Avandia)、皮格塔松（pioglitazone）(Actos)、或曲格塔松（troglitazone）(Rezulin)，或其他 PPARγ 抑制劑；抑制碳水化合物消化之葡萄糖苷酶抑制劑，例如：米格列醇（miglitol）(Glyset)、阿卡波糖（acarbose） (Precose/Glucobay)；依森泰德（exenatide）(Byetta) 或普拉立替（pramlintide）；第四型

雙胜肽蛋白水解酶抑制劑，例如：維達格利普丁（vildagliptin）或西塔葛菌素（sitagliptin）；鈉離子依賴型葡萄糖轉運蛋白 (sodium-dependent glucose transporter 1 ,SGLT) 抑制劑；或果糖-1, 6-雙磷酸酶 (fructose 1,6-bisphosphatase ,FBPase) 抑制劑。

該領域所熟知或經研究之抗肥胖藥劑包括但不限於：食慾抑制劑，包括：苯乙胺（phentermine）型興奮劑、吩特明（phentermine）(視情況為芬氟拉明（enfluramine）或右芬氟拉明（dexfenfluramine））、二乙基丙酸（diethylpropion） (Tenuate®)、芬二美曲秦（phendimetrazine）(Prelu-2®, Bontril®)、苄非他命（benzphetamine）(Didrex®)、西布他命（sibutramine）(Meridia®, Reductil®)；莫利那班（rimonabant）(Acomplia®)、其他類大麻（cannabinoid）受體*拮抗*劑；調酸素；鹽酸氟希定（fluoxetine hydrochloride）(Prozac); 奎克司（Qnexa）(托吡酯（topiramate）加吩特明)、依賽利爾（Excalia）(安非他酮(bupropion)加抗癎學劑唑尼沙胺(zonisaminde))或康曲維（Contrave）(安非他酮加鴉片拮抗劑納曲酮 (naltrexone))；或脂酶抑制劑，類似奧麗斯特（Orlistat）(xenical®)或西替利司他（Cetilistat）(亦稱ATL-962)，或 GT 389-255。

本發明揭示之前驅藥亦可施予罹患分解代謝消瘦（catabolic wasting）之病患上。估計超過一半之癌症患者

遭受分解代謝消瘦之情形，即漸進式體重下降、虛弱，且體脂肪及肌肉降低。該症狀同樣出現在愛滋病患者身上，且亦表現於細菌及寄生蟲疾病患者，風濕性關節炎患者，及慢性之腸、肝臟、肺臟及心臟疾病患者。其係通常與厭食症有關，以及出現於老化或是生理創傷之結果。分解代謝消瘦係為一種會降低生活品質之症狀，係使已知情況更加惡化，甚至會致死。包含如本文所述前驅藥之藥學組合物，係可使用標準藥學上可接受載體及已為本領域之人所熟知之施予路徑而製造且施予於患者。因此，本發明亦包括藥學組合物，該藥學組合物包括一或多個如本文所述之前驅藥或其藥學可接受鹽類，與藥學可接受載體之組合。於某些實施例中，藥學組合物包含前驅藥濃度為1mg/ml，其係於 pH 值約為 4.0 至 7.0 之磷酸緩衝液系統。該藥學組合物係可包括前驅藥作為單一藥學活性成份，或將前驅藥與一或多種添加之活性劑組合。依據某些實施例，提供一種藥學組合物包括本發明揭示之前驅藥。另外，提供一組合物，其係可導致體重降低或防止體重增加，包括前驅藥以及抗肥胖胜肽。適當之抗肥胖胜肽包括美國專利第 5,691,309 號、6,436,435 號或是美國申請第 20050176643 號所揭露者。

依據某些實施例，提供一藥學組合物包括任何如本文所示之前驅藥，較佳地為無菌且純度於至少為 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99

%，以一醫藥可接受稀釋劑、載體或輔藥。此等組合物係包括如本文所述之生物活性胜肽前驅藥衍生物，其中產生之活性胜肽係於濃度至少為 0.5mg/ml、1mg/ml、2mg/ml、3mg/ml、4mg /ml、5mg/ml、6mg/ml、7mg/ml、8mg/ml、9mg/ml、10mg/ml、11mg/ml、12mg/ml、13mg /ml、14mg/ml、15mg/ml、16mg/ml、17mg/ml、18mg/ml、19mg/ml、20mg/ml、21mg/ml、22mg /ml、23mg/ml、24mg/ml、25mg/ml 或更高。此等組合物係包括如本文所述之第一、二或三類生物活性胜肽前驅藥衍生物，其中產生之活性胜肽係於濃度至少為 A ，其中 A 為 0.001 mg/ml、0.01 mg/ml、0.1 mg/ml、0.5 mg/ml、1 mg/ml、2 mg/ml、3 mg/ml、4 mg/ml、5 mg/ml、6 mg/ml、7 mg/ml、8 mg/ml、9 mg/ml、10 mg/ml、11 mg/ml、12 mg/ml、13 mg/ml、14 mg/ml、15 mg/ml、16 mg/ml、17 mg/ml、18 mg/ml、19 mg/ml、20 mg/ml、21 mg/ml、22 mg/ml、23 mg/ml、24 mg/ml、25 mg/ml 或更高。於其他實施例中，此等組合物係包括最高濃度為 B 之第一、二或三類生物活性胜肽，其中 B 之濃度為 30 mg/ml、25 mg/ml、24 mg/ml、23、mg/ml、22 mg/ml、21 mg/ml、20 mg/ml、19 mg/ml、18 mg/ml、17 mg/ml、16 mg/ml、15 mg/ml、14 mg/ml、13 mg/ml、12 mg/ml、11 mg/ml 10 mg/ml、9 mg/ml、8 mg/ml、7 mg/ml、6 mg/ml、5 mg/ml、4 mg/ml、3 mg/ml、2 mg/ml、1 mg/ml、或 0.1 mg/ml。於某些實施例中，該包

含第一、二或三類胰高血糖素相關胜肽之組合物係於 A 至 B 之濃度範圍，舉例來說，係 0.001 至 30.0 mg/ml。於某些實施例中，該藥學組合物包括無菌之水溶液，並視情況存放於不同容器中。該化合物係可依據某些實施例使用，先配製成一預配製溶液以供注射使用。於某些實施例中，該藥學組合物包括經冷凍乾燥之粉末。該藥學組合物係可進一步包裝成套組之一部份，該套組包括用於施予患者之可拋式裝置。該容器或套組可標示儲存於常溫或低溫下。

如本文所述之治療方法、藥學組合物、套組及其他相似實施例，係考量到前驅藥化合物包括其所有藥學可接受鹽類使用。

於某些實施例中，提供一種套組，包括可將前驅藥組合物施予患者之裝置。該套組進一步包括各種之容器，例如：小藥瓶、試管、瓶子，及相似物。較佳地，套組中包括有使用說明書。依據某些實施例，該套組之裝置係為噴霧分配裝置，其中該組合物係預先包裝於噴霧裝置內。於另一實施例中，套組包括有一注射器及一針頭，且於某些實施例中，該前驅藥組合物係預先包裝於注射器中。

第一、二及三類胰高血糖素相關胜肽之藥學配方

依據某些實施例，提供一種藥學組合物包括本發明之胰高血糖素胜肽或其藥學可接受鹽類，及一藥學可接受載體。該藥學組合物係可包含任何藥學可接受成份，包含，

舉例來說，酸化劑、添加劑、吸附劑、推噴劑、空氣置換劑、鹼化試劑、防結塊劑、抗凝聚劑著色劑、抗菌防腐劑、抗氧化劑、防腐劑、鹼、黏合劑、緩衝劑、螯合劑、塗佈劑、乾燥劑、清潔劑、稀釋劑、消毒劑、崩解佐劑、分散劑、助溶劑、染料、潤滑劑、乳化劑、乳化穩定劑、填充劑、膜形成劑、風味增強劑、助流劑、膠凝劑、粒化劑、保濕劑、潤滑劑、黏膜黏著劑、軟膏基、軟膏、油性賦形劑、有機鹼、片狀鹼（pastille bases）、色素、可塑劑、磨光劑、防腐劑、多價螯合劑、皮膚滲透劑、增溶劑、溶劑、安定劑、栓劑基體、表面活性劑、界面活性劑、懸浮劑、甜味劑、治療劑、增稠劑、張力劑、增黏劑、吸水劑、水相互共溶劑、軟水劑或濕潤劑。

於某些實施例中，該藥學組合物包含下列任一種或其組合：阿拉伯膠、醋磺內酯鉀(Acesulfame K)、乙醯檸檬酸三丁酯、洋菜、白蛋白、無水酒精、變性酒精、稀釋酒精、油桐酸、藻酸、脂肪族聚酯、鋁氧、氫氧化鋁、十八酸鋁、支鏈澱粉、α-直鏈澱粉、抗壞血酸、抗壞血酸棕櫚酸酯、阿斯巴甜、注射用制菌水、皂土、皂黏土乳、羥基氯苯胺、陽性皂、安息香酸、苄醇、 安息酸甲苯、溴硝醇、丁基羥基甲氧苯、二丁基羥基甲苯、羥苯甲酸丁酯、對羥基苯甲酸丁酯鈉、褐藻酸鈣、抗壞血酸鈣、碳酸鈣、環己胺磺鈣、磷酸氫鈣（無水）、磷酸氫鈣（2個結晶水）、 磷酸鈣、丙酸鈣、矽酸鈣、山梨酸鈣、十八酸鈣、硫酸鈣、半

水合硫酸鈣、菜籽油、卡波姆、二氧化碳、羥甲基纖維素鈣、羥甲基纖維素鈣、 β-胡蘿蔔素、鹿角菜膠、篦蔴油、氫化篦蔴油、陽離子乳化蠟、乙酸纖維素、醋酸鄰苯二甲酸纖維素、乙基纖維素、微晶纖維素、粉狀纖維素、矽化微晶纖維素、羧甲基纖維素鈉鹽、十八十六醇、溴化十六基三甲銨、十六碳醇、氯己定、 氯丁醇、氯甲酚、膽固醇、氯己定醋酸鹽、氯己定葡糖酸鹽、氯己定二鹽酸鹽、 二氟氯乙烷 (HCFC)、氯二氟甲烷、氟氯碳化物 (CFC)、4-氯苯氧基乙醇、氯二甲酚、 玉米糖漿固體物、無水檸檬酸、單水合檸檬酸、可可脂、著色劑、玉米油、棉花子油、甲酚、m-甲酚、o-甲酚、p-甲酚、交聯羧甲基纖維素鈉鹽、交聯聚維酮、環己基氨基磺酸、環糊精、葡萄糖結合劑、糊精、右旋糖、無水右旋糖、双咪唑烷基脲、鄰苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、二乙醇胺、鄰苯二乙酸、二氟乙烷 (HFC)、二甲基-β-環糊精、環糊精化合物，例如Captisol®、 二甲基乙醚、鄰苯二甲酸二甲酯、四乙酸乙二胺二鉀、四乙酸乙二胺二鈉、 磷酸氫二鈉、多庫酯鈣、多庫酯鉀、多庫酯鈉、五倍子酸十二酯、十二烷基三甲基溴化銨、 四乙酸乙二胺二鈉鈣、乙二胺四乙酸、葡乙胺（eglumine）、乙醇、乙基纖維素、五倍子酸乙酯、月桂酸乙酯、乙麥芽醇、油酸乙酯、羥苯甲酸乙酯、羥苯甲酸乙酯鉀鹽、 羥苯甲酸乙酯鈉鹽、乙香草醛、 果糖、果糖液、經研磨之果糖、無熱原之果糖、粉狀果糖、反丁烯二

酸、明膠、葡萄糖、葡萄糖液、飽和植物脂肪酸之甘油酯混合物、甘油酯 、山萮酸甘油酯、單油酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、自發性乳化單硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕櫚酸甘油酯、甘胺酸、甘油、四氫呋喃聚乙二醇醚、瓜爾膠、七氟丙烷(HFC)、十六烷基三甲基溴化銨、高果糖糖漿、人類血清白蛋白、碳氫化合物(HC)、稀釋氫氯酸、氫化植物油第二型、羥乙基纖維素、2-羥乙基-β-環糊精、羥丙基纖維素、低取代羥丙基纖維素、2-羥丙基-β-環糊精、羥丙基甲纖維素、羥丙甲纖維素酞酸酯、 咪唑烷基脲、鯨胭脂、離子交換樹脂、鐵氧化物、異丙醇、肉荳蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、等張鹽溶液、高嶺土、乳酸、乳糖醇、乳糖、羊毛脂、羊毛脂醇、無水羊毛脂、卵磷脂、矽酸鎂鋁、碳酸鎂、正常碳酸鎂、無水碳酸鎂、碳酸氫氧鎂、氫氧化鎂、 月桂醇硫酸酯鎂鹽、氧化鎂、矽酸鎂、硬脂酸鎂、三矽酸鎂、無水三矽酸鎂、蘋果酸、麥芽、麥芽糖醇、麥芽糖醇溶液、麥芽糖糊精、麥芽酚、麥芽糖、甘露醇、 中鏈脂肪酸甘油三酯、葡甲胺、薄荷醇、甲基纖維素、甲基丙烯酸甲酯、油酸甲酯、羥苯甲酯、羥苯甲酯鉀鹽、羥苯甲酯鈉鹽、微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉鹽、礦物油、輕質礦物油、液體石蠟羊毛醇、油、橄欖油、單乙醇胺、高嶺石、棓酸辛酯、油酸、 軟脂酸、石蠟、花生油、凡士林、凡士林羊毛醇、藥用釉料、苯酚、液化苯酚、苯氧乙醇、苯氧丙醇、苯乙醇、醋酸苯汞、硼酸苯汞、硝酸苯汞、

波拉克林（polacrilin）、波拉克林鉀 、泊洛沙姆（poloxamer）、葡聚糖、聚乙二醇、聚氧乙烯、聚丙烯酸樹脂、聚乙烯-聚氧乙烯-嵌段聚合物、聚甲基丙烯酸樹脂、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚山梨酯、硬脂酸聚氧乙烯酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、藻酸鉀、苯甲酸鉀、碳酸氫鉀、亞硫酸氫鉀、氯化鉀、檸檬酸鉀、無水檸檬酸鉀、磷酸氫鉀、焦亞硫酸鉀、磷酸二氫鉀、丙酸鉀、山梨酸鉀、聚維酮、丙醇、丙酸、碳酸丙烯酯、丙二醇、藻酸丙二醇酯、沒食子酸丙酯、對羥基苯甲酸丙酯、對羥基苯甲酸丙酯鉀、對羥基苯甲酸丙酯鈉、硫酸魚精蛋白、菜子油、林格氏溶液、糖精、糖精銨、糖精鈣、糖精鈉、紅花子油、皂石、血清蛋白、芝麻油、膠態氧化矽、膠態二氧化矽、藻酸鈉、抗壞血酸鈉、苯甲酸鈉、碳酸氫鈉、亞硫酸氫鈉、氯化鈉、無水檸檬酸鈉、檸檬酸鈉二水合物、氯化鈉、環拉酸鈉、四乙酸乙二胺鈉、十二基硫酸鈉、月桂硫酸鈉、焦亞硫酸鈉、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉、磷酸鈉、無水丙酸鈉、丙酸鈉、山梨酸鈉、羧甲澱粉鈉、硬脂反丁烯二酸鈉、亞硫酸鈉、山梨酸、山梨坦酯(山梨坦脂肪酯),山梨醇、山梨醇溶液 70% 、大豆油、鯨蠟、澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、預膠化澱粉、滅菌玉米澱粉、硬脂酸、純化硬脂酸,硬脂醇、蔗糖、醣類、可壓性蔗糖、蔗糖粉、蔗糖球形顆粒、轉化糖、*Sugartab*、Sunset Yellow FCF、合成石蠟、滑石粉、酒石酸、酒石黃、四氟乙烷(HFC)、

可可脂、硫柳汞、二氧化鈦、α-生育酚、乙酸生育酚、α酸式琥珀酸生育酚、β生育酚、δ生育酚、γ生育酚、黃著膠、甘油三乙酸酯、檸檬酸三丁酯、三乙醇胺、檸檬酸三乙酯、三甲基-β-環糊精、三甲基十四烷基氯化銨、Tris緩衝液、乙二胺四乙基三鈉、香草醛、第一型氫化植物油、水、軟水、硬水、無二氧化碳水、無熱原水、注射用水、無菌吸入水、無菌注射用水、無菌透析水、蠟、陰離子乳化蠟 、卡那巴蠟、陽離子乳化蠟、十六醇酯蠟、微晶蠟、非離子性乳化蠟、塞劑蠟、白臘、黃蠟、液體石蠟、羊毛脂、黃原酸膠、木糖醇、玉米蛋白、丙酸鋅、鋅鹽、硬脂酸鋅鹽，或任何賦形劑，其係於*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)，前述揭示內容全體皆引用作為本說明書之參考資料。*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)，前述揭示內容全體皆引用作為本說明書之參考資料，其係揭露各種使用於配置藥學可接受組合物及其已為人所熟知之準備方法。排除於此範圍內任何與藥學組合物不相容之傳統藥劑，其於藥學組合物之用途需列入考慮。補充活性成份係亦可納入組合物中。

如本文所述之該藥學配方係可設計為如下所述之短效劑型、快速釋放劑型、長效劑型或持續釋放劑型。該藥學配方係可設計為立即釋放劑型、控制釋放劑型或緩慢釋放

劑型。該立即組合物進一步包含，例如，膠囊或微脂體，或某些其他膠囊劑型，或施予延長釋放劑型以提供延長儲存及/或輸送之效果。本發明揭示之藥學配方係可依據任何給藥方式，舉例來說，每天（每天一次、二次、三次、四次、五次、六次），每兩天、每三天、每四天、每五天、每六天每週、每兩週、每三週、每月或每兩月。

於某些實施例中，前述存在於藥學組合物之成份係為任何濃度範圍，例如，舉例來說，至少為 A，其中 A 為 0.0001% w/v、0.001% w/v、0.01% w/v、0.1% w/v、 1% w/v、2% w/v、5% w/v、10% w/v、20% w/v、30% w/v、40% w/v、50% w/v、60% w/v、70% w/v、80% w/v、或 90% w/v。於某些實施例中，前述存在於藥學組合物之成份係為任何濃度，例如，舉例來說，為最大值 B，其中 B 為 90% w/v、80% w/v、70% w/v、60% w/v、50% w/v、40% w/v、30% w/v、20% w/v、10% w/v、5% w/v、2% w/v、1% w/v、0.1% w/v、0.001% w/v、或 0.0001%。於其他實施例中，前述存在於藥學組合物之成份係為任何濃度範圍，例如，舉例來說，約由 A 至 B。於某些實施例中，A 為 0.0001% 且 B 為 90%。

該藥學組合物係可配製以達到一藥學上相容 pH 值。於某些實施例中，該藥學組合物之 pH 值係至少為 5、 5.5、6、 6.5、 7、 7.5、 8、 8.5、 9、 9.5、 10、或至少達到 10.5 且於 11 之內，係取決於其配方及給藥途徑。於

特定實施例中，該藥學組合物係可包含緩衝劑以達到一藥學上相容 pH 值。緩衝劑係可包含任何於所需 pH 值中具緩衝能力之化合物，例如，舉例來說，磷酸鹽緩衝液（例如：PBS）、三乙醇胺（triethanolamine）、三羥甲基氨基甲烷（Tris）、二羥乙甘胺酸（bicine）、3-〔三(羥基甲基)甲基〕胺基-1-磺酸（TAPS）、N-[三(羥甲基)甲基]甘胺酸（tricine）、4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪-乙磺酸（HEPES）、N-[三(羥甲基)甲基]-2-胺基乙磺酸（TES）、3-[N-嗎啉基]丙磺酸(MOPS)、六氫哌嗪-1,4-雙(2-乙磺酸))（PIPES）、二甲基胂酸鹽（cacodylate）、2-嗎啉基乙磺酸（MES）及其他。（為行文方便，以下緩衝液出現時以其英文名稱表示）。於特定實施例中，緩衝液強度為至少 0.5 mM、1 mM、5 mM、10 mM、20 mM、30 mM、40 mM、50 mM、60 mM、70 mM、80 mM、90 mM、100 mM、120 mM、150 mM 或至少 200 mM。於特定實施例中，緩衝液強度為不超過 300 mM (例如：最大為 200 mM、100 mM、90 mM、80 mM、70 mM、60 mM、50 mM、40 mM、30 mM、20 mM、10 mM、5 mM、1 mM)。

如本文所述之前驅藥係可經標準合成方法製備、DNA 重組技術，或任何其他製備胜肽或融合蛋白質之方法。雖然某些特定非天然胺基酸無法以一般 DNA 重組技術表現，但其製備技術在該領域仍已為人所熟知。本發明之化合物包括非胜肽部分可經由標準有機化學反應合成，或以

標準胜肽化學反應亦可適用。

例子

一般聚乙二醇化實驗指南（半胱胺酸-馬來醯亞胺，Cys-maleimido）

典型上，將包含半胱胺酸之胰高血糖素相關胜肽溶解於磷酸鹽緩衝溶液(5-10 mg/ml)中，並加入 0.01M 乙二胺四乙酸(Methylenediamine tetraacetic acid)(總體積之 10-15%)。加入過量(2 倍)之馬來醯亞胺基甲氧基 PEG 試劑(Dow)，並將反應於室溫下攪拌同時並利用高效液相層析法（high performance liquid chromatography，以下簡稱 HPLC）監測反應。於 8-24 小時後，將反應混合物酸化，且裝填於製備型逆相管柱（preparative reverse phase column）上，以使用 0.1%三氟乙酸（以下簡稱 TFA）/乙腈梯度進行純化。將適當之部分結合並凍乾得所需之聚乙二醇化衍生物。

例子一

於模式胜肽測定雙肽切割之半生期（於 **PBS**）

模式六肽(HSRGTF-NH_2；序列編號第:715 號)用於作為一種模式，其係測定各種連接至六肽之雙肽半生期，該雙肽係透過醯胺鍵連接。該六肽係以胜肽合成儀聚合。為確認合成之整體性及延伸胺基端之可利用性，該胜肽鍵樹

脂係以氫氟酸（hydrofluoric acid , HF）切割並分析。其後以Boc保護之肌胺酸及離胺酸成功導入胜肽鍵樹脂以生產胜肽A（雙肽+模式胜肽）。胜肽A以氫氟酸切割並準備高效液相層析法進行純化。

使用 **HPLC** 準備純化：

使用以矽為主之 1x25 cm Vydac C18 (5 μ粒子大小, 300 A° 孔徑)之管柱。使用之儀器為：幫浦型號 Waters Associates model 600、注射器（Injector）型號 model 717，及 UV 偵測器（detector）型號 model 486。230 nm 之波長用於所有樣品。溶劑 A 係於蒸餾水中包含 10% 乙腈 /0.1% TFA，且溶劑 B 於乙腈中包含 0.1% TFA。使用一線性梯度（為於兩小時內 0 至 100% B）。其流速為 10 mL/min 且分部大小（fraction size）為 4 mL。約 150 mg 粗胜肽，通常可獲得 30 mg 純胜肽（約 20%產率）。

胜肽 A 溶解於 1 mg/mL 濃度之磷酸鹽緩衝溶液(PH 7.4)。其後培養於 37℃之水浴中。待分析樣品於不同時間點（5h、8h、24h、31h、47h）收集，並以同體積之 0.1% TFA 冷卻。利用 HPLC 監控切割反應。其數據係可以液相層析質譜儀(liquid chromatography-mass spectrometry, 以下簡稱 LC-MS) 定性並以 HPLC Peak Simple Chromatography 軟體定量分析以取得前驅藥修飾之滯留時間（retention time）及相對峰面積（relative peak area）。

使用質譜儀分析：

該質譜使用具有標準電灑游離法（electron spray ionization，以下簡稱ESI）離子源之Sciex API-III電灑四極棒質譜儀（Sciex API-III electrospray quadrapole mass spectrometer）取得。離子化情形使用如下：ESI於正離子模式；離子游離電壓（ion spray voltage）3.9 kV；噴孔電壓（orifice potential）60 V。該霧化氣體及氣簾（curtain gas）使用氮氣，其流速為0.9 L/min。質譜記錄係由600至1800湯木生(Thompsons, 以下簡稱 Th)，其係於每步驟（per step）0.5Th及2 msec駐留時間(dwell time)下記錄。該樣品（約 1mg/mL）溶解於50%乙腈水溶液及1%乙酸，並藉由一外部注射幫浦以5 μL/min速率導入。

當該胜肽於PBS溶液中藉由電灑游離質譜法（ESI-MS）分析時，先使用含有0.6 μL C4 樹脂之ZipTip出品固相萃取吸管尖（ZipTip solid phase extraction tip）去除鹽分，其係依據製造商所提供之操作指南。(Millipore Corporation, Billerica, MA, see *htt* PBS PBS *p://www.millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737).*

使用 **HPLC** 分析：

該 HPLC 分析係使用 Beckman System Gold Chromatography 系統而操作，其係使用UV偵測器（於214 nm）及150 mm x 4.6 mm C8 Vydac 管柱。其流速為1 mL/min。溶劑A係於蒸餾水中包含0.1% TFA，且溶劑B於90%乙腈中包含0.1% TFA。 使用一線性梯度（為於

10 分鐘內 0 至 30% B）。該數據使用 Peak Simple Chromatography 軟體收集並分析。

切割之起始速率用於測量個別前驅藥之解離速率常數。前驅藥及藥物之濃度從其每一不同收集時間之峰面積估計，分別以'a'及'b'表示（請參見表一）。該前驅藥之一級解離速率常數以作出不同時間間隔下之前驅藥濃度對數圖而決定。此圖中之斜率為速率常數'k'。不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算。

表 1 於PBS中胜肽A(lys-sar-HSRGTF-NH_2)切割之HPLC及LC-MS數據

	5 小時		8 小時		24 小時		31 小時		47 小時	
HPLC 峰	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
滯留時間（分鐘）	4.3	4.8	4.2	4.7	4.3	4.8	4.3	4.8	4.3	4.8
分子量	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
相對峰面積(%)	26.5	73.5	28.9	71.1	28.8	71.2	77.7	22.3	90.0	10.0

不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算，且於模式胜肽HSRGTF-NH_2 (序列編號第 715 號)中離胺酸-肌胺酸結合之半生期測定為 14.0 小時。

例子二

於 D-模式胜肽測定雙肽切割之半生期（於血漿）

另一種模式六肽（dHdTdRGdTdF-NH_2，序列編號第716號）用於作為一種模式，其係測定於血漿中雙肽結合之半生期。D胺基酸用於預防除了前驅藥切割外之其他模式胜肽中酵素性切割。該六肽係以自動合成儀合成。為確認可用於前驅藥修飾之合適延伸胺基端，該胜肽鍵樹脂係以氫氟酸切割並確認其效度（validity）。其後以Boc保護之肌胺酸及離胺酸成功導入胜肽鍵樹脂。胜肽B (雙肽+D-模式胜肽)以氫氟酸切割並以製備型HPLC（preparative HPLC）進行純化。

利用製備型 HPLC 進行純化：

純化操作係使用以矽為主之 1x25 cm Vydac C18 (5 μ 粒子大小，300 A° 孔徑)之管柱進行 HPLC 分析。使用之儀器為：幫浦型號 Waters Associates model 600、注射器（Injector）型號 model 717，及 UV 偵測器型號 model 486。230 nm 之波長用於所有樣品。溶劑 A 係於蒸餾水中包含 10% 乙腈 /0.1%，且溶劑 B 於乙腈中包含 0.1% TFA。 使用一線性梯度（為於兩小時內 0 至 100% B）。其流速為 10 mL/min 且分部大小（fraction size）為 4 mL。約 150 mg 粗胜肽，通常可獲得 30 mg 純胜肽（約 20%產率）。

胜肽B溶解於 2mg/mL濃度之磷酸鹽緩衝溶液(PH 7.4)。其後培養於 37℃之水浴中。待分析樣品於不同時間點（5h、11h、24h、32h、48h）收集。該樣品以 10 倍體積之 0.1% TFA/CAN處理並以 3000 rpm離心。收集懸浮液並以同體積之 0.1% TFA/H_2O稀釋。利用HPLC監控切割反應。此數據係可以LC-MS定性監控並以HPLC Peak Simple Chromatography 軟體定量分析以取得滯留時間及相對峰面積。

使用質譜儀分析：

該質譜使用具有標準 ESI 離子源之 Sciex API-III 電灑四極棒質譜儀取得。離子化情形使用如下：ESI 於正離子模式；離子游離電壓 3.9 kV；噴孔電壓 60 V。該霧化氣體及氣簾使用氮氣，其流速為 0.9 L/min。質譜記錄係由 600 至 1800 (Th)，其係於每步驟 0.5Th 及 2 msec 駐留時間下記錄。該樣品（約 1mg/mL）溶解於 50%乙腈水溶液及 1%乙酸，並藉由一外部注射幫浦以 5 μL/min 速率導入。

使用 **HPLC** 分析：

該 HPLC 分析係使用 Beckman System Gold Chromatography 系統而操作，其係使用 UV 偵測器（於 214 nm）及 150 mm x 4.6 mm C8 Vydac 管柱。其流速為 1 mL/min。溶劑 A 係於蒸餾水中包含 0.1% TFA，且溶劑 B 於 90%乙腈中包含 0.1% TFA。 使用一線性梯度（為於 10 分鐘內 0 至 30% B）。該數據使用 Peak Simple Chromatography 軟體收集並分析。

切割之起始速率用於測量個別前驅藥之解離速率常數。前驅藥及藥物之濃度從其每一不同收集時間之峰面積估計，分別以'a'及'b'表示（請參見表二）。該前驅藥之一級解離速率常數以作出不同時間間隔下之前驅藥濃度對數圖而測定。此圖中之斜率為速率常數'k'。不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算。

表 **2** 於血漿中胜肽 B(lys-sar-HSRGTF-NH_2)切割之 HPLC及LC-MS數據

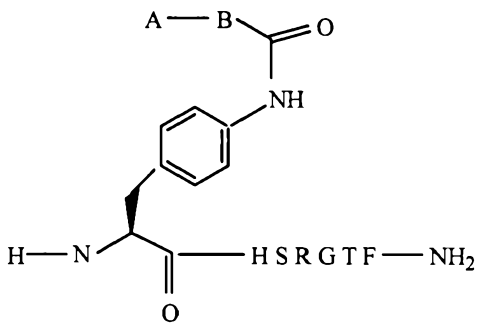
	5 小時		**11** 小時		**24** 小時		**32** 小時		**48** 小時	
HPLC 峰	a	b	a	b	a	B	a	b	a	b
滯留時間（分鐘）	5.7	6.2	5.8	6.3	5.7	6.2	5.7	6.2	5.7	6.2
分子量	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
相對峰面積(%)	17.0	83.0	29.2	70.8	60.2	39.8	54.0	46.0	27.6	72.4

不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2}$ = 0.693/k計算，使用此公式，且於血漿中離胺酸-肌胺酸結合之D模式胜肽dHdTdRGdTdF-NH_2 (序列編號第 716 號)半生期測定為 18.6 小時。

例子三

各種添加雙肽連接至模式六肽(HSRGTF-NH_2; 序列編號第 715 號)之切割半生期係使用如例子一所述之流程決定。此等實驗之數據產生表現於表三及表四。

表 3 於 PBS 中從模式六肽雙肽切割雙肽 A-B，該雙肽 A-B 係連接至胺基端對胺基苯丙胺酸。



化合物	A (胺基酸)	B (胺基酸)	半生期 ($t_{½}$)
1	F	P	58 小時
2	羥基-F	P	327 小時

3	d-F	P	20 小時
4	d-F	d-P	39 小時
5	G	P	72 小時
6	羥基-G	P	603 小時
7	L	P	62 小時
8	第三丁基-L	P	200 小時
9	S	P	34 小時
10	P	P	97 小時
11	K	P	33 小時
12	dK	P	11 小時
13	E	P	85 小時
14	肌胺酸（Sar）	P	約 1000 小時
15	胺基異丁酸（Aib）	P	69 分鐘
16	Hydroxyl-羥基-胺基異丁酸	P	33 小時
17	環己烷	P	6 分鐘
18	G	G	不切割
19	羥基-G	G	不切割
20	S	N-甲基-甘	4.3 小時

		胺酸	
21	K	N-甲基-甘胺酸	5.2 小時
22	胺基異丁酸（Aib）	N-甲基-甘胺酸	7.1 分鐘
23	羥基-胺基異丁酸	N-甲基-甘胺酸	1.0 小時

表 4 於PBS NH_2-A-B-X_1-S R G T F-NH_2中從模式六肽(X_1-S R G T F-NH_2 (序列編號第 732 號))切割雙肽A-B，該雙肽A-B係連接至第 1 號（X_1）位置之各種胺基酸。

化合物	A (胺基酸)	B (胺基酸)	X_1(胺基酸)	半生期（t ½）
1	F	P	H	不切割
2	羥基-F	P	H	不切割
3	G	P	H	不切割
4	羥基-G	P	H	不切割
5	A	P	H	不切割
6	C	P	H	不切割

7	S	P	H	不切割
8	P	P	H	不切割
9	K	P	H	不切割
10	E	P	H	不切割
11	脫氫 V	P	H	不切割
12	P	d-P	H	不切割
13	d-P	P	H	不切割
14	胺基異丁酸（Aib）	P	H	32 小時
15	胺基異丁酸（Aib）	d-P	H	20 小時
16	胺基異丁酸（Aib）	P	d-H	16 小時
17	環己基	P	H	5 小時
18	環丙基	P	H	10 小時
19	N-甲基-胺基異丁酸	P	H	>500 小時
20	α,α-雙乙基-甘胺酸	P	H	46 小時

21	羥基-胺基異丁酸	P	H	61 小時
22	胺基異丁酸（Aib）	P	A	58 小時
23	胺基異丁酸（Aib）	P	N-甲基-組胺酸	30 小時
24	胺基異丁酸（Aib）	N-甲基-甘胺酸	H	49 分鐘
25	胺基異丁酸（Aib）	N-己基-甘胺酸	H	10 分鐘
26	胺基異丁酸（Aib）	三亞甲亞胺-2-羧酸	H	>500 小時
27	G	N-甲基-甘胺酸	H	104 小時
28	羥基-G	N-甲基-甘胺酸	H	149 小時
29	G	N-甲基-甘胺酸	H	70 小時
30	dK	N-甲基-甘胺酸	H	27 小時

31	dK	N-甲基-丙胺酸	H	14 小時
32	dK	N-甲基-苯丙胺酸	H	57 小時
33	K	N-甲基-甘胺酸	H	14 小時
34	F	N-甲基-甘胺酸	H	29 小時
35	S	N-甲基-甘胺酸	H	17 小時
36	P	N-甲基-甘胺酸	H	181 小時

例子四

胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 類似物之合成

為研究胰高血糖素及胰高血糖素樣肽-1 生物活性衍生物製備之可能性，許多胜肽類似物被合成。標準程序簡短如下所述，詳細部分之後討論。

材料

PAM樹脂(PAM樹脂為OCH_2-苯乙醯胺甲基–苯乙烯共聚物-1%二乙烯苯), (100-180 孔, 1% DVB交聯聚苯乙

烯；負重（loading）0.7-1.0 mmol/g)， Boc-保護及Fmoc 保護胺基酸購買自Midwest Biotech。其他試劑，例如α-羥基酸(苯乳酸及甘醇酸) 購買自Aldrich。該固相胜肽合成使用Boc-保護胺基酸，其係於Applied Biosystem Model 430A胜肽合成儀表現。Fmoc-保護胺基酸，其係於Applied Biosystem Model 430A胜肽合成儀表現。縮酯環肽之操作合成表現於燒結反應槽，並使用類似程序(Schnolzer, M., et al., (1992) Int J Pept Protein Res 40(3-4):180-193)。

胜肽合成 (Boc 胺基酸/ 氫氟酸切割):

合成此等類似物係於 Applied Biosystem Model 430A 胜肽合成儀表現。合成胜肽係藉由連續添加胺基酸而建立，且每一胺基酸之活性酯藉由添加 1.9mmol（3.8 mL 之 0.5 M 溶液）之 3-(二乙氧基磷醯氧基)-3H-苯並[d][1,2,3]三嗪-4-酮(3-(Diethoxy-phosphoryloxy)-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one，以下簡稱 DEPBT)，其係溶於 DMF 中，並置放於一包含有 2mmol Boc 保護胺基酸之匣中。該胺基酸藉由於匣中打入氣泡而溶解。添加 N, N-二異丙基乙胺（N, N-Diisopropylethylamine，以下簡稱 DIEA）1 mL 至此匣以影響酯類形成。此溶液移至反應容器，該反應容器係包含 0.2mmol 之羧基端樹脂連接至 PAM 樹脂，旋渦式混合數次，並與該樹脂聚合十分鐘。清洗移除未反應之反應劑後，該胺基端 Boc 保護基以三氟醋酸（trifluoroacetic acid，以下簡稱 TFA）處理 5 分鐘而移除。該樹脂以 DMF 清洗，

且其循環係重複直到鏈聚合所需步驟次數。該反應容器於合成結束（通常為 30 個胺基酸）包含約 1.2 至 1.5g 經保護之胜肽鍵-PAM 樹脂。該樹酯以二甲基甲醯胺（dimethylformamide，以下簡稱 DMF)）清洗數次，以 TFA 處理以移除最後之 t-Boc 保護基並最終以 DMF、二氯甲烷（dichloromethane ，以下簡稱 DCM）額外清洗數次並乾燥。

該胜肽鍵樹脂使用無水（anhydrous）氫氟酸處理（程序於後面章節詳細描述），且此通常產率約為 350mg (約 50% 產率) 之去保護粗胜肽。

胜肽合成 (Fmoc 胺基酸/ 氫氟酸切割):

此合成設計於選擇位置以少數胺基酸手動表現。於此工作中，該 Fmoc 胺基酸僅使用於合成內部絲胺酸前驅藥，作為廣泛合成策略之一部分。此處，需注意的是儘管 Fmoc 化學已使用於合成，該胜肽總建立於 PAM 樹脂，其係需以氫氟酸處理而從固相支持物上切割胜肽。此類胜肽之產率約從早於 Boc/PAM 合成開始計算。

該合成完成如前面章節所述。於結合步驟結束時，胜肽鍵樹脂以 20%哌啶處理以移除胺基端 Fmoc 保護基。該樹脂以 DMF 重複清洗，且此重複性循環係重複結合步驟所需次數。於整個合成結束時，該胜肽鍵樹脂使用 DCM 乾燥且使用無水（anhydrous）氫氟酸從樹脂切割胜肽。

縮酯環肽合成 (胺基酯形成):

於此例中，胜肽鍵樹脂具有 α-羥基-胺基端延伸，而非胺基端胺類，且醯基化完成於 α-羥基。此反應需較醯胺鍵形成需更長時間，係因羥基相較於胺類為較弱之親核劑。該反應時間為一般 12 小時。

起始時，每一胺基酸之活化酯，藉由添加 1 mmol(即 0.155mL 雙異丙基碳二醯胺（Diisopropylcarbodiimide ，以下簡稱 DIC）至一匣中而產生，該匣包含有溶液，其係於 2 mL DCM 中有 2 mmol Boc 保護胺基酸殘基，此匣冷卻至 10℃經 10 分鐘，並加入 0.9 mmol (244 mg)之二甲基胺吡啶（dimethylaminopyridine ,DMAP）至此匣以加速酯類形成。此混合物輸送至反應容器（reaction vessel），該反應容器包含合成胜肽之胜肽鍵樹脂。該反應容器攪拌 12 小時。

該胜肽鍵樹脂使用 DCM 乾燥且所需胜肽之合成持續。於整個合成結束時，該胜肽鍵樹脂使用 DCM 乾燥且最後使用無水（anhydrous）氫氟酸處理以產生所需胜肽之合成。

胺基端羥基胜肽合成(α-羥基-胺基端延伸)

於此反應中，胜肽鍵樹脂之游離胺與 α-羥基酸反應以形成 α-羥基-胺基端延伸。就此點而言，使用之兩個此等 α-羥基酸即，甘醇酸（glycolic acid）（OH-甘胺酸）及苯乳酸（OH-苯丙胺酸）。此類合成亦可手動操作。該胜肽藉由添加 α-羥基酸而製造，且 α-羥基酸之活性酯藉由添加 0.9

mmol 之 DEPBT (270 mg)至一匣中而產生，該匣包含有溶液，其係於 2 mL DMF 中有 1 mmol Boc 保護殘基。添加 N, N-二異丙基乙胺（N, N-Diisopropylethylamine，以下簡稱 DIEA）0.5 mL 至此匣以加速酯類形成。此混合物輸送至反應容器（reaction vessel），該反應容器包含合成胜肽之胜肽鍵樹脂。該反應時間為 6 小時。

該胜肽鍵樹脂使用 DCM 乾燥且所需胜肽之合成持續。於整個合成結束時，該胜肽鍵樹脂使用 DCM 乾燥且最後使用無水（anhydrous）氫氟酸切割以產生游離胜肽。

胜肽鍵之氫氟酸處理

該胜肽鍵樹脂（30 mg 至 200 mg）置於氫氟酸反應容器以切割。添加 500 μL 之 p-甲酚（p-cresol）至該容器作為碳陽離子清除劑（carbonium ion scavenger）。該容器連接至氫氟酸系統並浸於一甲醇/乾冰混合物中。該容器以真空幫浦排空，並蒸餾 10 mL 氫氟酸至該反應容器。於一真空建立之後，胜肽鍵樹脂之反應混合物及氫氟酸於 0 °C 攪拌一小時，然後快速移除氫氟酸（10 至 15 分鐘）。該容器小心地移動，並充填 35 mL 乙醚以沈澱該胜肽且萃取 p-甲酚及因氫氟酸處理所需之小分子有機保護基。該混合物利用聚四氟乙烯濾膜過濾並重複兩次以移除所有過量甲酚。此濾液丟棄。該沈澱之胜肽溶解於約 20mL，10%濃度之乙酸溶液。此濾液包含有所需胜肽，予以收集並冷凍乾燥。

使用質譜儀分析

該質譜使用具有標準 ESI 離子源之 Sciex API-III 電灑四極棒質譜儀取得。離子化情形使用如下：ESI 於正離子模式；離子游離電壓 3.9 kV；噴孔電壓 60 V。該霧化氣體及氣簾使用氮氣，其流速為 0.9 L/min。質譜記錄係由 600 至 1800 (Th)，其係於每步驟 0.5Th 及 2 msec 駐留時間下記錄。該樣品（約 1 mg/mL）溶解於 50%乙腈水溶液及 1%乙酸，並藉由一外部注射幫浦以 5 μL/min 速率導入。

當該胜肽於PBS溶液中藉由ESI-MS分析時，先使用含有 0.6 μL C4 樹脂之ZipTip出品*固相*萃取吸管尖（ZipTip solid phase extraction tip）去除鹽分，其係依據製造商所提供之操作指南。(Millipore Corporation, Billerica, MA, see the Millipore website of the world wide web at *millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737)*.

HPLC 分析

初步分析以此類粗胜肽其於 PBS 緩衝液(pH 值 7.2)中相對轉換速率之近似值而完成，其係使用 HPLC 及基質輔助雷射脫附離子化（Matrix-assisted laser desorption/ionization ，以下簡稱 MALDI）分析。該粗胜肽樣品溶解於 1 mg/mL 濃度之 PBS 緩衝液。產生溶液 1 mL 儲存於 1.5mL 之 HPLC 量瓶，其係封存並培養於 37℃。於不同時間間隔取出 100 μL 之等分試樣（aliquots），冷卻至室溫並以 HPLC 分析。

該 HPLC 分析係使用 Beckman System Gold Chromatography 系統而操作，其係使用 UV 偵測器（於 214 nm）。HPLC 分析係以 150 mm x 4.6 mm C8 Vydac 管柱操作。其流速為 1 mL/min。溶劑 A 係於蒸餾水中包含 0.1% TFA，且溶劑 B 於 90%乙腈中包含 0.1% TFA。 使用一線性梯度（為於 15 分鐘內 40 至 70% B）。該數據使用 Peak Simple Chromatography 軟體收集並分析。

水解之起始速率用於測量個別前驅藥之解離速率常數。前驅藥及藥物之濃度從其個別峰面積估計。該前驅藥之一級解離速率常數以作出不同時間間隔下之前驅藥濃度對數圖而測定。此圖中之斜率為速率常數'k'。不同前驅藥之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算。

利用 **HPLC** 準備純化：

一旦一前驅藥確定顯示適當之半生期，該前驅藥係可純化。該純化使用 HPLC 分析而操作，採用以矽為主之 1 x 25 cm Vydac C18 (5 μ 粒子大小, 300 A° 孔徑)之管柱。使用之儀器為：幫浦型號 Waters Associates model 600、注射器（Injector）型號 model 717，及 UV 偵測器型號 model 486。214 nm 之波長用於所有樣品。溶劑 A 係於蒸餾水中包含 10% 乙腈 /0.1%，且溶劑 B 於乙腈中包含 0.1% TFA。 使用一線性梯度（為於兩小時內 0 至 100% B）。其流速為 1.2 mL/min 且分部大小為 6 mL。約 350 mg 粗胜肽，通常可獲得 80 mg 純胜肽（約 23%產率）。

例子五

生物測定法（Bioassay）之實驗設計：基於螢光素酶報導基因測定法偵測 cAMP

每一胰高血糖素、胰高血糖素樣肽-1 類似物或前驅藥誘發 cAMP 之能力於螢火蟲之螢光素酶報導基因測定法而測量。誘發之 cAMP 產量係直接正比於胰高血糖素或胰高血糖素樣肽-1 與其受體結合能力。將經共轉染胰高血糖素或胰高血糖素樣肽-1 受體之 HEK293 細胞，個別地，並螢光素酶基因連接至用於此生物測定法之 cAMP 反應單元。

該細胞為無血清係於經補充 0.25％牛生長血清(HyClone, Logan, UT)之 DMEM 培養基（Dulbecco Minimum Essential Medium）(Invitrogen,Carlsbad,CA)中培養 16 小時，其後再以胰高血糖素樣肽-1 類似物或前驅藥之連續稀釋液於 37℃，於 96 孔經塗佈聚-D-離胺酸之「Biocoat」盤(BD Biosciences,San Jose,CA)中之 5％CO2 下培養 5 小時。於培養結束時，將 100 μL之LucLite發光基質試劑(Perkin Elmer, Wellesley, MA) 添加至各孔。短暫地搖晃該盤，於暗處培養 10 分鐘，並於MicroBeta-1450 液體閃爍計數器(Perkin-Elmer,Wellesley,MA)上測量光輸出。使用Origin軟體(OriginLab,Northampton,MA)計算EC_{50}。

例子六

胰高血糖素相關胜肽醯胺系前驅藥之生物活性

I)胰高血糖素樣肽-1

該C^{24}胰高血糖素樣肽-1 (7-36) 胜肽

(HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFICWLVKGR; 序列編號第 717 號) 係以胜肽合成儀聚合。為確認可用於前驅藥修飾之合適延伸胺基端，少部分之胜肽鍵樹脂係以氫氟酸切割並確認合成之效度（validity）。該合成胜肽具有3329.8 道耳吞之質量。胰高血糖素樣肽-1 之受體結合活性係於胰高血糖素樣肽-1 受體以如例子五所述之螢光素酶測定法而測定。

II) 添加雙肽至胰高血糖素樣肽之胺基端

雙肽係共價連接至胰高血糖素或胰高血糖素樣肽-1之胺基端以研究分子內環化或透過二酮培拉秦（diketopiperazine ,以下簡稱 DKP）形成而切割之不同傾向。

生物上不活化之雙肽延伸胰高血糖素樣肽-1及胰高血糖素類似物係轉換為活化胜肽藥物，其係以DKP形成一併切割醯胺鍵而活化。相同轉換亦表現於肌胺酸或脯胺酸，以作為胰高血糖素樣肽-1 類似物之A-B 雙肽中'B'之胺基酸。不同半生期之前驅藥藉由於化學式I之雙肽中第一(A)及第二(B) 胺基酸中α碳上取代基之化學修飾而模擬。舉例來說，一種雙肽前驅藥成份包含脯胺酸及胺基異丁酸（此處以Aib表示），係成功導入至C^{24}胰高血糖素樣肽-1（序

列編號第 717 號），因此第一胜肽命名為Aib^{-1}-P^0，C^{24}胰高血糖素樣肽-1 (7-36) 其中胜肽之第一胺基酸(胺基酸"Xaa^{-1}"= Aib^{-1})為胺基異丁酸，且第二胺基酸(胺基酸"Xaa^0"= proline或P)為脯胺酸。所有後述提及之胜肽具有相同系統命名。除非另外提及，否則每一合成化合物之立體化學為L-異構物，此時胺基酸其係以三字胺基酸編碼其後接著一右上標之位置標號所標示。該胜肽係以前述之固相合成而準備合成。該合成係ESI-MS分析(3479.9 Da)而確認。

III) 胰高血糖素樣肽-前驅藥之聚乙二醇化

聚乙二醇化為一保護胜肽及降低腎之胜肽清除率之有效方法。因此，下列實驗中，前驅藥C^{24}胰高血糖素樣肽(7-36)藉由Aib^{-1}-P^0之第 24 號位置半胱胺酸（以下簡稱24-Cys）中–SH基上具馬來醯亞胺基功能之 40 k Da聚乙二醇而聚乙二醇化，其係透過麥可反應（Michael reaction）而達成。該聚乙二醇化之胰高血糖素相關胜肽命名為 40k PEG- Aib^{-1}-P^0,C^{24}GLP(7-36)。此聚乙二醇化胜肽B係以製備型HPLC進行純化並以基質輔助雷射脫附/離子化飛行時間型質譜儀(Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometer, 以下簡稱為MALDI-TOF MS)確認(44000-46000,寬峰)。

IV) 胰高血糖素樣肽-1 於 PBS 之活性

為了探究可能之DKP形成並同時再產生原母藥，40k

PEG-Aib^{-1}-P^{0}, C^{24}GLP(7-36)係培養於 37°C PBS緩衝液中約 10 天。樣品於不同時間點（30h、54h、168h、240h）收集。為研究雙肽前驅藥透過DKP形成而切割後，其胰高血糖素樣肽-1 之回復活性，所有收集之樣品使用生物測定法分析。更具體地說，胰高血糖素樣肽之受體結合活性係於胰高血糖素樣肽以如例子五所述之螢光素酶測定法而測定。

表 5 於 PBS 中 40k PEG- Aib-1-P0,C24GLP(7-36)於不同時點生物之生物測定法數據

	GLP- 標準	GLP-前驅藥-30h	GLP-前驅藥-54h	GLP- 前驅藥-168h	GLP- 前驅藥-240h
$EC_{50\%}$	0.20902	1.2079	0.75357	0.37388	0.31436
$EC_{50\%}$ /標準比率	1	17.31%	27.74%	55.90%	66.49%

(266-270)

該原母藥 40k聚乙二醇-Aib^{-1}-P^{0}、C^{24}GLP(7-36)於血漿中之降解半生期接著以公式$t_{1/2} = 0.693/k$計算，並測定為 140 小時。

V) 胰高血糖素樣肽-1 於血漿之活性

為了探究可能之DKP形成並同時再產生原母藥，dLys^{-1}-Sar^{0},C^{24}GLP(7-36)係培養於 37°C 血漿中約 30 天。樣品於不同時間點（1h、12h、30h）收集。為研究雙肽前

驅藥透過DKP形成而切割後從胰高血糖素樣肽-1之回復活性，所有收集之樣品使用生物測定法分析。更具體地說，胰高血糖素樣肽之受體結合活性係於胰高血糖素樣肽以如例子五所述之螢光素酶測定法而測定。

表 6 於血漿中$dLys^{-1}$-Sar^{0},C^{24}GLP(7-36)於不同時點生物之生物測定法數據

	GLP-標準	GLP- 前驅藥-1h	GLP- 前驅藥-10h	GLP- 前驅藥-30h
EC50%	0.02039	0.13933	0.03948	0.0233
EC_{50}% /標準比率	1	14.63%	51.75%	87.51%

該原母藥$dLys^{-1}$-Sar^{0},C^{24}GLP(7-36)於血漿中之降解半生期接著以公式$t_{1/2}$ = 0.693/k計算，並測定為 10 小時。

例子七

胰高血糖素超級家族胜肽前驅藥於老鼠中之體內效果

飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity, DIO）老鼠腹膜注射每週單一劑量之胰高血糖素超級家族胜肽(序列編號第 1 至 684、1701 至 1776、1801 至 1921 號)。老鼠於注射下列物質後每日稱重(N=8)：賦形劑或胰高血糖素超級家族胜肽劑量約為 0.5、3、10、15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）、或胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥衍生

物，其中具一雙肽透過醯胺鍵連結至胰高血糖素超級家族胜肽之胺基端，其中該雙肽係Aib^{-1} Pro^{0}、Aib^{-1} $dPro^{0}$、Lys^{-1} Sar^{0}、$dAla^{-1}$ Pro^{0}、Ac-Aib^{-1} Pro^{0}、Lys^{-1}(X) Sar^{0}。(X代表一1 K連接至離胺酸側鏈之聚乙二醇鏈)，Lys^{-1}(Y) Sar^{0} (Y代表一連接至離胺酸側鏈之第三丁基甘胺酸)， $dLys^{-1}$ Sar^{0}、$dLys^{-1}$Gly(N-Hexyl)^{0}、或$dLys^{-1}$ F(N-Me)^{0} (施予約 0.5、3、10、15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖濃度於第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。體重、食物攝取、血糖及身體組成於第 0 天及第 1 天測量。

例子八

施予胰高血糖素類似物所誘發之老鼠體重降低

飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠腹膜注射一週 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之胰高血糖素類似物。老鼠於注射下列物質後每日稱重 (N=8)：賦形劑▼、胰高血糖素超級家族胜肽A（簡稱胜肽A）劑量為 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▷)或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▶)、或胜肽A之前驅藥衍生物其具一雙肽透過醯胺鍵連結至胜肽A之胺基端，其中該雙肽係：$Aib^{-1}Pro^{0}$（施予劑量 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(○)或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(●)）、

$Aib^{-1}dPro^{0}$（施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◇)）、$Lys^{-1}Sar^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◆))、$dAla^{-1}Pro^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◀))或 Ac-$Aib^{-1}Pro^{-1}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(■))。其實驗結果如圖一所示。注意化合物Ac-Aib^{-1} Pro^{0} 胜肽A不能切割以形成二酮培拉秦，而化合物顯現低於賦形劑所示之某種活性程度。此係可推測由於前驅藥之低殘餘活性。胜肽A為胰高血糖素之聚乙二醇化類似物，其係包含 7 個相對於天然胰高血糖素之取代（序列編號第 701 號）、羧基端醯胺，並以具馬來醯亞胺基功能之 40 k Da聚乙二醇（maleimido-functioned 40k Da PEG）而聚乙二醇化。

圖二 係飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity,DIO）老鼠腹膜注射之體重變化表：一週劑量為：賦形劑(◆)之劑量為 0、5、3、15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）、胜肽A（劑量為 0.5▲、3▶、15▼或 70◀奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)或$Lys^{-1}Sar^{0}$-胜肽A（劑量為 0.5△、3▷、15▽或 70◁奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)。兩種藥物之所有劑量均顯現產生相同效果，且因此來自添加雙肽前驅藥成份之優點似乎為最小。此係可能由於雙肽之酵素性切割及施予前驅藥之迅速活化。

例子九

使用胰高血糖素前驅藥類似物之血糖耐受試驗

飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)腹膜注射一週 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列物質之一：

(A) 胜肽 A(劑量為 15◁或 70◀奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15▷或 70▶奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15□或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day) 。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖濃度於第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。圖三表示此實驗之數據。

圖四為飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠血糖濃度（毫克/分升，mg/dL)圖表，係於負十五分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 2 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任何物質：

(A) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(■)，

(B) Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為 1K連接於Lys側鏈之聚乙二醇鏈)，

(C) Lys^{-1}(Y),Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)，

(D) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(▶)，

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg

of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖濃度於第-15、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。

圖五係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖濃度（毫克/分升，mg/dL)圖表。老鼠在負十五分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 20 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之 $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(▶)，或 0.67 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(■)，

(B) Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為 1K連接於Lys側鏈之聚乙二醇鏈)，

(C) Lys^{-1}(Y)、Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)。

來自圖三至五之數據指出當連接至胺基端時，Lys^{-1}、Sar^{0} 雙肽無法作為類似前驅藥成份。然而修飾雙肽之胺基酸，特別是D-胺基酸 ($dLys^{-1}$)之取代使化合物維持不活化（推測係藉由預防酵素性切割）。 活化前驅藥其後將活化，其係取決於雙肽前驅藥成份之結構與立體化學及親核劑之強度。如圖五所示，即使更高劑量（20 nmol/kg劑量對 0.67 nmol/kg劑量)）該$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A提供一前驅藥效果。

例子十

飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)腹膜注射一週 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列物質之一：

(A) 胜肽 A(劑量為 15△或 70▲奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A，(為 15□或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15▷或 70▶奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)。

於-60 分鐘時點。在零分鐘時點及 24 小時，腹膜注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖濃度於第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。體重、食物攝取、血糖及身體組成於第 0 天及第 1 天測量，每組 N=8 之飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠具有初始平均體重 55g。圖六為飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)血糖濃度（毫克/分升,mg/dL)圖表，係老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之上述物質。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖，其後經過 24 小時。標示之血糖濃度於對應葡萄糖溶液第一次施予之時點：第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘測量（即 0 分鐘時點。）

圖七為飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)血糖濃度（毫克/分升，mg/dL)圖表，係老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A) 胜肽 A(劑量為 15△或 70▲奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A，(為 15◇或 70▽奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C) $Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15◆或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖，其後經過 24 小時。標示之血糖濃度於對應 24 小時後葡萄糖溶液第二次施予之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。

圖八係表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)腹膜注射以 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之標示化合物後之體重損失。標示體重測定於施予化合物七天後。

例子十一　飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)腹膜注射賦形劑或 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之前驅藥胜肽，其中前驅藥胜肽係於以 25%葡萄糖之鹽溶液（其係為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）注射之第 24、

8、4、或 1 小時前注射。標示之血糖濃度於供給葡萄糖溶液之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。該研究結果於圖九描述，並指出 Lys^{-1} Sar^{0}胜肽A (圖九A)及$dLys^{-1}$ Sar^{0} 胜肽A (圖九B)均降低相對於賦形劑控制之血糖提升。兩前驅藥結果間之比較指出關於前驅藥循環之時間週期中，其初始血糖控制效果差異。

當前驅藥於注射前 1 小時施予時，老鼠施予"d"立體異構物之血糖初期控制（即早期時點）較差，而於注射後施予較佳。（如最佳初期控制為前驅藥 8 小時及 24 小時時點）。此研究支持結論：該包含"d"立體異構物之前驅藥相較包含"l"立體異構物之前驅藥，可維持一不活化形式較長時間。

例子十二

胰高血糖素超級家族胜肽 B(簡稱胜肽 B)之三種前驅藥，及胰高血糖素超級家族胜肽 C (簡稱胜肽 C)依據下列程序合成：

1) dK-Sar-胜肽 C，其中 dK 為 D 異構形式之離胺酸，Sar 為肌胺酸，且胜肽 C 為一胰高血糖素類似物，包含八個相對於天然胰高血糖素(序列編號第 701 號)之取代、一羧基端醯胺，並以碘乙醯基功能（iodoacetyl-functioned）之 40 k Da 聚乙二醇而聚乙二醇化。

該胜肽序列係以固相胜肽合成而聚合。於最後殘基之組胺酸結合並去保護後，該胜肽鍵樹脂於 DMF 中與五倍

過量之 Boc-肌胺酸、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下經六小時。此反應係以茚三酮測試（ninhydrin test）監控。結合完成後，該樹酯依照 DMF 及 DCM 清洗三次。該 Boc 保護係以 TFA 移除。該樹酯以 DCM、DMF 清洗，並以 DIEA 中和。該胜肽鍵樹脂進一步與五倍之 Boc-d 離胺酸（以下簡稱 Boc-dLys）、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下隔夜。該樹酯其後以 TFA 處理以移除 Boc 保護，並以 DCM、DMF 清洗。最後，該樹酯以於 DMF 中之 20%之哌啶(piperidine)以移除第 25 號位置色胺酸(以下簡稱 25Trp)之甲醯基，並於真空中乾燥。該胜肽最終與氫氟酸於 4℃下反應一小時而切割，並以無水乙醚沈澱。經過濾後，該胜肽置入 20%乙腈水溶液，並冷凍乾燥成粉末。該胜肽係以製備型 HPLC 進行純化 (C5 管柱；流速 10 ml/min；緩衝液 A：於水中包含 10%乙腈/0.1% TFA；緩衝液 B：於乙腈中包含 0.1% TFA；線性梯度 B%由 0 至 40% (0 至 80 分鐘))。該化合物以 ESI-MS 分析(3612.8 Da)而確認。

產生之胜肽藉具碘乙醯基功能之 40 k Da 聚乙二醇其上之 24-半胱胺酸中硫醇基而聚乙二醇化。該胜肽溶解於 4 M 尿素/ 50 nM Tris 之緩衝液 (pH 值 6.6)於 4 °C 下隔夜。此聚乙二醇化胜肽係以製備型 HPLC 進行純化，並以 MALDI-TOF MS 確認(44000-46000,寬峰)。

2) dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 B，其中 dK 為 D 異構形式

之離胺酸，Gly(N-Hexyl)為 N-己基-甘胺酸，且胜肽 B 為一胰高血糖素類似物，包含八個相對於天然胰高血糖素(序列編號第 701 號)之取代、一羧基端醯胺，並以具馬來醯亞胺功能之 40 k Da 聚乙二醇而聚乙二醇化。

該胜肽序列係以固相胜肽合成而聚合。該胜肽鍵樹脂於 DMF 中與五倍過量之溴乙酸（bromoacetic acid）、DIC 及 HOBT 反應，其係於室溫下經二小時。經顯示陰性茚三酮測試（ninhydrin test）結果後，該樹酯依照 DMF 及 DCM 清洗三次。其後該樹脂與十倍之 n-己胺（n-hexylamine）及 DIEA 於 DMF 中反應，其係於室溫下隔夜。該胜肽鍵樹脂進一步與五倍之 Boc-dLys、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下隔夜。該樹酯其後以 DMF 及 DCM 清洗三次。該胜肽鍵樹脂進一步與五倍之 Boc-dLys、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下經 24 小時。該樹酯以 TFA 處理以移除 Boc 保護，並以 DCM 及 DMF 清洗。最後，該樹酯以於 DMF 中之 20%之哌啶以移除 25Trp 之甲醯基，並於真空中乾燥。該胜肽最終與氫氟酸於 4℃下反應一小時而切割，並使用無水乙醚沈澱。經過濾後，該胜肽使用 20%乙腈水溶液再溶解，並冷凍乾燥成粉末。該胜肽係以製備型 HPLC 進行純化 (C5 管柱；流速 10ml/min；緩衝液 A：於水中包含 10%乙腈/0.1% TFA；緩衝液 B：於乙腈中包含 0.1% TFA；線性梯度 B%由 0 至 40% (0 至 80 分鐘))。該化合物以 ESI-MS 確認，並具 3677.0 道耳吞之

質量。

產生之胜肽藉具馬來醯亞胺基功能之 40 k Da 聚乙二醇其上之 24-半胱胺酸中硫醇基而聚乙二醇化。該胜肽溶解於 4 M 尿素/ 50 nM Tris 之緩衝液 (pH 值 6.6)於 4°C 下隔夜。此聚乙二醇化胜肽係製備型 HPLC 進行純化，並以 MALDI-TOF MS 確認(44000-46000,寬峰)。

3) dK-F(N-Me)-胜肽 C，其中 dK 為 D 異構形式之離胺酸，F(N-Me)為 N-甲基-苯丙胺酸，且胜肽 C 為一胰高血糖素類似物，包含八個相對於天然胰高血糖素(序列編號第 701 號)之取代、一羧基端醯胺，並以具碘乙醯基功能之 40 k Da 聚乙二醇而聚乙二醇化。該胜肽鍵樹脂於 DMF 中與五倍過量之 N-甲基-苯丙胺酸、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下經六小時。經顯示陰性茚三酮測試（ninhydrin test）結果後，該樹酯依照 DMF 及 DCM 清洗三次。該樹酯以 TFA 處理以移 Boc 保護，以 DCM 及 DMF 清洗，並以 DIEA 中和。該胜肽鍵樹脂進一步與五倍之 Boc-dLys、DEPBT 及 DIEA 反應，其係於室溫下隔夜。該樹酯其後以 TFA 處理以移除 Boc 保護，並以 DCM 及 DMF 清洗。最後，該樹酯以於 DMF 中之 20%之哌啶(piperidine)以移除 25Trp 之甲醯基，並於真空中乾燥。該胜肽最終與氫氟酸於 4℃下反應一小時而切割，並以無水乙醚沈澱。經過濾後，該胜肽使用 20%乙腈水溶液再溶解，並冷凍乾

燥成粉末。此胜肽係以製備型 HPLC 進行純化。

HPLC 環境：C5 管柱；流速 10ml/min；緩衝液 A：於水中包含 10%乙腈/0.1% TFA；緩衝液 B：於乙腈中包含 0.1% TFA;線性梯度 B%由 0 至 40% (0 至 80 分鐘))；聚乙二醇-胰島素（PEG-insulin）或類似物收集約於 33% B. 其所需化合物以 ESI-MS 確認，並具 3701.0 道耳吞之質量。產生之胜肽藉具碘乙醯基功能之 40 k Da 聚乙二醇其上之 24-半胱胺酸中硫醇基而聚乙二醇化。該胜肽溶解於 4 M 尿素/ 50 nM Tris 之緩衝液 (pH 值 6.6)於 4 °C 下隔夜。此聚乙二醇化胜肽係製備型 HPLC 進行純化，並以 MALDI-TOF MS 確認(44000-46000,寬峰)。

相似程序用於合成包含 dLys-N-Methyl-Glycine, dLys-N-Hexyl-Glycine, 及 dLys-N-Methyl-Phenylalanine 之前驅藥，其係連接至下列任何序列編號第 1 至 684、701 至 731、801 至 919、1001 至 1262、1301 至 1371、1401 至 1518、1701 至 1776，及 1801 至 1921 號。

例子十三

三種如例子十二所述之前驅藥於飲食誘導肥胖模式老鼠（品系：C57Bl6）中測試其活體內效果。八隻老鼠共九組（初期平均體重為 44.5 g），其係皮下注射賦形劑之劑量或 10 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之例子十二中前驅藥或原胜肽（缺少雙肽前驅藥基團之非前驅藥形式）。該老

鼠係 5.5 個月大且以高脂肪含量食物餵食約 2 個月。血糖濃度於注射後第 2、0、4、24、72 小時測量。（圖十一）體重監測一週後注射，並於第 0、1、3、5 及 7 天測量，其中第 0 天為注射當天。（圖十二）食物攝取量和脂肪量於為期一周之研究中監測。

接受該原胜肽、含 dK-Sar 之前驅藥、含 dK-Gly(N-Hexyl)之前驅藥之老鼠，相較於賦形劑控制組，其體重係於研究過程中穩定下降。一如預期，該原胜肽大幅降低體重，推測前驅藥施予高劑量係可達成與原胜肽相同效果。

相較於賦形劑控制組，血糖濃度（第 7 天至第 0 天）對該原胜肽之改變最大，儘管 dK-Sar 及 dK-Gly(N-Hexyl)之前驅藥亦產生大幅降低。

例子十四

DKP 形成速率藉由雙肽前驅藥 A-B 中，'B'胺基酸側鏈之取代及/或 α 胺而調控。表 7 顯示 DKP 形成速率，其係使用例子十二中之 dK-Sar 及 dK-Gly(N-Hexyl), dK-F(N-Me)前驅藥。

表 7 DKP 形成速率之調控

dK-B-胰高血糖素超級家族胜肽		
雙肽前驅藥之'B'胺基酸	半生期（小時）	胰高血糖素超級家族胜肽

Gly -N(Me)	27	胜肽 C
Gly-N(Hexyl)	14	胜肽 B
Phe-N(Me)	60	胜肽 C

例子十五

下列胜肽及前驅藥於 20%人類血漿之受體結合活性係於胰高血糖素樣肽受體以如例子五所述之螢光素酶測定法而測定：

(A) 胰高血糖素樣肽-1(序列編號第 703 號)，

(B) 胜肽 C，

(C) $dLys^{-1}Sar^{0}$嵌合物胜肽C（$dLys^{-1}$ Sar^{0} Chimera Peptide C），或

(D) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

如表 8 所示，$dLys^{-1}$ Sar^{0} 及$dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$前驅藥之活性隨時間漸增並於 48 小時內與天然胰高血糖素樣肽-1 相符。（圖十三A及圖十三B）。

表 8 前驅藥轉換為活性藥之時間效果

	0 小時*	24 小時	48 小時	72 小時
胜肽 C	100 %	77.3 %	77.3 %	81.0 %
$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C	5.7%	104.5 %	287.5 %	246.4 %

$dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B	21.1 %	122.0 %	277.2 %	254.1 %

*五小時培養測試

例子十六

瘦的、飲食誘導肥胖模式老鼠血糖濃度（N=14, 品系：C57B16 WT）其係以皮下注射單一劑量為 3、10 或者 30 奈莫耳/公斤（nmol/kg）之賦形劑或下列任一物質：

(A) 胜肽 C，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C，或

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

該老鼠初期平均體重為 31.2 g 且於第 1、3、5 及 7 天稱重。腹膜之血糖濃度於第 1、3 及 5 天取得。該老鼠約 5 個月大且定期以飼料餵食約 5 個月。

研究結果顯示於圖 14 至 15。圖 14 作圖顯示飲食誘導肥胖模式老鼠於第第 1、3、5 及 7 天之體重變化。圖 15 作圖顯示於第一天(圖十五 A)、第三天(圖十五 B)，及第五天(圖十五 C) 之血糖濃度。

例子十七

下列胜肽及前驅藥於 20%人類血漿之受體結合活性係使用胰以如例子五所述之胰高血糖素樣肽-1 測定法而測定：

(A) 胰高血糖素樣肽-1

(B) 胜肽 C

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽C

(D) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C

(E) $dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$ 胜肽C

如表 9 所示，$dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$, $dLys^{-1}$ Sar^{0}, 及 $dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$前驅藥的活性隨時間逐漸增加（圖十六A-十六C）。前驅藥的半生期可以變更雙肽前驅藥成份的第二胺基酸而修改，亦揭示於表 9 中。

表 **9** 前驅藥以及前驅藥轉變成活性藥的時間對 EC_{50}的效果

培養時間 (h)	0	18	42	90	$t_{1/2}$ (h)
$dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽C					12
EC_{50} (nm)	0.239	0.080	0.082	0.060	
活性(%)	28	83	82	112	
$dLys^{-1}$ Sar^{0} 胜肽C					30
EC_{50} (nm)	0.469	0.101	0.055	0.037	
活性 (%)	7	32	59	87	
$dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$ 胜肽C					70

EC_{50} (nm)	0.384	0.170	0.117	0.142	
活性 (%)	15	33	48	39	

例子十八

下列胜肽及前驅藥於20%人類血漿之受體結合活性係使用胰以如例子五所述之胰高血糖素樣肽-1 測定法而測定：

(A) 胰高血糖素樣肽-1

(B) 胜肽 D

(C) $Aib^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 D

(D) $dLys^{-1}$ Sar^{0} 胜肽 D

(E) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽 D

(F) $dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$ 胜肽 D

如表 10 所示，$Aib^{-1}Sar^{0}$, $dLys^{-1}$ Sar^{0}, $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$, 及$dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$前驅藥的活性隨時間逐漸增加（圖十七A-十七D）且取決於雙肽前驅藥成份的結構。 胜肽D，一第二類胰高血糖素相關胜肽，為包含 3 個相對於天然胰高血糖素(SEQ ID NO: 701)取代、一C端延伸、一C端醯胺、醯基化以及聚乙二醇化的一類似物

表 10 前驅藥轉換為活性藥之時間效果

	5 h	29 h	54 h	118 h	$t_{1/2}$
$Aib^{-1}Sar^{0}$ 胜肽 D	94%	100%	100%	77.3%	1-2 h

$dLys^{-1}$ Sar^{0} 胜肽 D	16.7 %	41.7 %	76.8%	87.1%	32-43 h
$dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽 D	6.1%	95.1 %	100%	100%	6-8 h
$dLys^{-1}$ $Phe(N\text{-}Methyl)^{0}$ 胜肽 D	4.7%	9.4%	19.3%	28.4%	>100 h

例子十九

一般經飼養的糖尿病/肥胖老鼠(N=8, 品系: 雄性 db/db (BKS.Cg-Dock7m +/+ Leprdb/J))皮下注射以賦形劑或單一劑量的 0, 30 或 100 nmol/kg 的下列化合物之一：

(A) 胜肽 D,

(B) Aib-Sar-胜肽 D .

血糖值在 0, 4, 8, 24, 48, 及 72 小時由腹腔內取得。老鼠年齡約 10-11 周(33.4-45.6 g)並被供養在 Certified Purina Rodent Chow #5001。每一組動物在研究過程中能任意取得食物。

研究的結果揭示在圖十八中。圖十八描述顯示經過一 72 小時時程的血糖值。

【圖式簡單說明】

圖一係飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity,DIO）

老鼠腹膜注射一週 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之胰高血糖素類似物之體重變化圖表。老鼠於注射下列物質後每日稱重 (N=8)：賦形劑▼、胰高血糖素超級家族胜肽A（簡稱胜肽）劑量為 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▷)或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(▶)、或胜肽A之前驅藥衍生物其具一雙肽透過醯胺鍵連結至胜肽A之N端，其中該雙肽係：$Aib^{-1}Pro^{0}$（施予劑量 15 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(○)或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(●)）、$Aib^{-1}dPro^{0}$（施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◇)）、$Lys^{-1}Sar^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◆))、$dAla^{-1}Pro^{0}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(◀))或Ac-$Aib^{-1}Pro^{-1}$(施予劑量 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）(■))。

圖二係飲食誘導肥胖模式（diet-induced obesity,DIO）老鼠腹膜注射之體重變化表：一週劑量為：僅含賦形劑(◆)之劑量為 0、5、3、15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）、胜肽A（劑量為 0.5▲、3▶、15▼或 70◀奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)或$Lys^{-1}Sar^{0}$-胜肽A(劑量為 0.5△、3▷、15▽或 70◁奈莫耳/公斤/天（nmol/kg/day)。

圖三係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▲)、或 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胜肽 A(劑量為 15◁或 70◀奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，

(B)$Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15▷或 70▶奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)，或

(C)$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(劑量為 15□或 70■奈莫耳/公斤 nmol/kg/day)

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為 25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-60、0、15、30、60 及 120 分鐘時點測量。

圖四係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負十五分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▼)、或 2 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)$Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(■)，

(B)Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為 1K連接於 Lys側鏈之聚乙二醇鏈)

(C)Lys^{-1}(Y),Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)

(D)$dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(▶)，

在零分鐘時點注射劑量為體重之 1.5 克/公斤(1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為

25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-15、0、15、30、60及120分鐘時點測量。

圖五係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升，mg/dL)圖表。老鼠在負十五分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或20奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之dLys^{-1}Sar^{0}胜肽A(▶)，或0.67奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)Lys^{-1}Sar^{0}胜肽A(■)，

(B)Lys^{-1}(X)、Sar^{0}胜肽A(▲)(X代表分子量為1K連接於Lys側鏈之聚乙二醇鏈)

(C)Lys^{-1}(Y)、Sar^{0}胜肽A(◆)(Y代表連接於Lys側鏈之第三丁基甘胺酸)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之1.5克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為25%(v/v)之葡萄糖。血糖值於第-15、0、15、30、60及120分鐘時點測量。

圖六係飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)第一次以胰高血糖素相關胜肽其後再以葡萄糖溶液注射之血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：僅含賦形劑(▼)、或15或70奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胜肽A(劑量為15△或70▲奈莫耳/公斤

nmol/kg/day)，

(B)dLys^{-1}Sar^{0}胜肽A，(為15□或70■奈莫耳/公斤nmol/kg/day)，或

(C)Lys^{-1}Sar^{0}胜肽A(劑量為15▷或70▶奈莫耳/公斤nmol/kg/day)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之1.5克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為25%(v/v)之葡萄糖，其後經過24小時（請參見圖7）。標示之血糖值於對應葡萄糖溶液第一次施予之時點：第-60、0、15、30、60及120分鐘測量（即0分鐘時點。）

圖七為飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠 (N=8)血糖值（毫克/分升，mg/dL)圖表，係老鼠在負六十分鐘時點以腹膜注射：賦形劑(▼)、或15或70奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胜肽A(劑量為15△或70▲奈莫耳/公斤nmol/kg/day)，

(B)dLys^{-1}Sar^{0}胜肽A，(為15◇或70▽奈莫耳/公斤nmol/kg/day)，或

(C)Lys^{-1}Sar^{0}胜肽A(劑量為15◆或70■奈莫耳/公斤nmol/kg/day)。

在零分鐘時點注射劑量為體重之1.5克/公斤（1.5g/kg of body weight）之鹽溶液，該鹽溶液包含體積百分比為25%(v/v)之葡萄糖，其後經過24小時。標示之血糖值於對

應 24 小時後葡萄糖溶液第二次施予之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。

圖八係表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)腹膜注射以 15 或 70 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之標示化合物後，其體重變化資料。標示體重測定於施予化合物七天後。

圖九A-B表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠(N=8)血糖（BG）值（毫克/分升,mg/dL)圖表。老鼠腹膜注射僅含賦形劑之劑量或前驅藥胜肽，其中前驅藥胜肽係於以 25% 葡萄糖之鹽溶液（其係為體重之 1.5 克/公斤（1.5g/kg of body weight）注射之第 24、8、4、或 1 小時前注射。標示之血糖值於對應葡萄糖溶液注射之時點：第 0、15、30、60 及 120 分鐘測量。圖九A表示施予$Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(即：包含Lys^{-1}-Sar^{0}之前驅藥成份)之血糖值。圖九B表示施予d$Lys^{-1}Sar^{0}$胜肽A(例如：包含D-Lys^{-1}-Sar^{0}之前驅藥成份)之血糖值。

圖十表示多種胰高血糖素超級家族胜肽及其相關片段之胺基酸序列排列。該胺基酸序列表示為：生長激素釋放素（序列編號第 719 號）、組異肽（PHI）(序列編號:第 722 號）、血管活性腸生胜肽(序列編號:第 720 號）、垂體腺苷酸環化酶激活肽-27(序列編號:第 721 號)、或促胰島素分泌素-4(序列編號:第 718 號）、胰高血糖素樣肽-1(序列編號:第 703 號)、或胰高血糖素(序列編號:第 701 號)、或

調酸素(序列編號:第 706 號）、胃抑胜肽(序列編號:第 707 號)、胰高血糖素樣肽-2(序列編號:第 708 號)、或胰泌素(序列編號:第 724 號)。

圖十一表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）血糖值（毫克/分升,mg/dL)圖表，其係皮下注射一劑僅含賦形劑之劑量或 10 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之下列任一物質：

(A)胰高血糖素超級家族胜肽 C（簡稱胜肽 C），

(B)dK-Sar-胜肽 C，

(C)dK-Gly(N-Hexyl)-胰高血糖素超級家族胜肽 B(簡稱胜肽 B)，或

(D)dK-F(N-Me)-胜肽 C。

該老鼠係 5.5 個月大且以高脂肪含量食物餵食約 2 個月。血糖濃度於注射後第 0、2、4、24 及 72 小時測量。

圖十二表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）之體重變化圖表，其係皮下注射單一賦形劑之劑量或 10 奈莫耳/公斤(nmol/kg)劑量之下列任一物質：

(A)胜肽 C，

(B)dK-Sar-胜肽 C，

(C)dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 B，或

(D)dK-F(N-Me)-胜肽 C。

該老鼠係 5.5 個月大且以高脂肪含量食物餵食約 2 個月。食物攝取量和脂肪量於為期一周之研究中監測。

圖十三 A 及十三 B 表示 dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 B (圖十三 A)及 dK-Sar-胜肽 C (圖十三 B) 於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖十四表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（含八隻老鼠共九組）之體重變化圖表，其係皮下注射單一劑量為 3、10 或 30 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之賦形劑或下列任一物質：

(A) 胜肽 C，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C，或

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

於此研究之第 1、3、5 及 7 天測量體重。該老鼠係 5.5 個月大，具初期平均體重為 31.2 g，且定期以飼料餵食約 5 個月。

圖十五 A-C 表示飲食誘導肥胖模式（DIO）老鼠（n＝8）之血糖濃度(mg/dL)圖表，其係皮下注射單一劑量為 3、10 或 30 奈莫耳/公斤（nmol/kg）劑量之賦形劑或下列任一物質：

(A) 胜肽 C，

(B) $dLys^{-1}Sar^{0}$胜肽C，或

(C) $dLys^{-1}$ $Gly(N\text{-}Hexyl)^{0}$ 胜肽B。

於腹膜取得之標示血糖濃度於第一天(圖十五 A)、第三天(圖十五 B)，及第五天(圖十五 C)。該老鼠係 5 個月大

且定期以飼料餵食約 5 個月。

圖十六 A-16C 表示 dLys-Gly(N-Hexyl)-胜肽 C (圖十六 A)及 dLys-Sar-胜肽 C(圖十六 B)以及 dLys-Phe(N-Methyl)-胜肽 C(圖十六 C)於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖十七 A-十七 D 表示 Aib-Sar-胜肽 D(圖十七 A)、dLys-Sar- 胜肽 D(圖十七 B)、dK-Gly(N-Hexyl)-胜肽 D(圖十七 C)以及 dLys-Phe(N-Methyl)- 胜肽 D(圖十七 D)於 20%人類血漿之受體結合活性，而該活性係由胰高血糖素樣肽-受體螢光素酶測定法而測定。

圖十八表示以超過 72 小時的期間老鼠中血糖值的指示濃度的胜肽 D 以及一 Aib-Sar-胜肽 D 作單一皮下注射劑量影響之圖表。

立體圖 分解圖 示意圖 剖視圖 系統架構圖
流程圖 俯視圖 側視圖 前視圖 後視圖

【主要元件符號說明】

（無）

SEQUENCE LISTING

<110> Dimarchi 等人

<120> 醯胺系胰高血糖素及相關胜肽前驅藥

<130> 31135/45487

<160> 1921

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 29
<212> PRT
<213> 人類

<400> 1

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> 2
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 精胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 2

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Xaa Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 3
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 3

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 4
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 4

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 5
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 5

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 6
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 6

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 7
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 7

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 8
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<400> 8

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 9
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 9

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 10
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 10

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 11
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 11

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 12
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 12

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 13
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 13

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 14
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(24)
<223> 內醯胺環於側鏈第 22 及 24 號位置

<400> 14

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 15
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺環於側鏈第 24 及 28 號位置

<400> 15

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 Glu Trp Leu Met Lys Thr
20 25

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(24)
<223> 內醯胺環於側鏈第 20 及 24 號位置

<400> 16

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺環於側鏈第 24 及 28 號位置

<400> 17

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Asp Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr
20 25

<210> 18
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 18

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr
20 25

<210> 19

<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> 可變胺基酸

<400> 19

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Xaa
20 25 30

<210> 20
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、天冬胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 20

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 21
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-絲胺酸、丙胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸或胺基異丁酸

<400> 21

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 22
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 22

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 23
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 23

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 24
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 24

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 25
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 25

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 26
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之合成胜肽片段

<400> 26

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表調酸素羧基端 8 個胺基酸之合成胜肽片段

<400> 27

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
1 5

<210> 28
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<400> 28

Lys Arg Asn Arg
1

<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之合成胜肽片段

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 29

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10

<210> 30
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 30

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 31

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 32
<211> 33
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 32

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg

<210> 33
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸

<400> 33

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 34
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、天冬胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 34

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 35
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 35

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 36
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 36

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 Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 37
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之 2-丁酸內酯鍵結

<400> 37

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 Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 38
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 透過半胱胺酸硫醇基之羧甲基鍵結

<400> 38

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 Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 39
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 39

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<400> 40

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化；內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<400> 41

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr
20 25

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化； 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置
<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<400> 42

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr
20 25

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(24)
<223> 內醯胺環於側鏈第 20 及 24 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<400> 43

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Xaa Thr
20 25

<210> 44
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺環於側鏈第 24 及 28 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Glu or Thr

<400> 44

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Xaa
20 25

<210> 45
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys or Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺醯酸、麩胺酸、離胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸

<400> 45

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 46
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>

<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<400> 46

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 47
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 47

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 48
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 48

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 49
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<400> 49

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 Glu Trp Leu Met Lys Thr
20 25

<210> 50
<211> 31
<212> PRT
<213> 人類

<400> 50

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 51
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸或酸性胺基酸

<400> 51

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 52
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 52

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 53
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>

<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或酸性胺基酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或酸性胺基酸

<400> 53

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 54
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 精胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 精胺酸或丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或丙胺酸

<400> 54

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Lys Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 55
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> 酪胺酸或色胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 離胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸或精胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> 精胺酸、麩醯胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 精胺酸、丙胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、精胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<400> 55

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 56
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<400> 56

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

<210> 57
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置（原文應該是 chain?還是 change?）

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)

<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯

丙胺酸

<400> 57

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 58
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<400> 58

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 59
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(24)
<223> 內醯胺環於側鏈第 20 及 24 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<400> 59

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa Phe Xaa Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 60
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、D-丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)或 N-甲基丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、鳥胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、氧化半胱胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、精胺酸、鳥胺酸或瓜胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> 纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺環於側鏈第 24 及 28 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸、甘胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Xaa Glu Trp Leu Xaa Lys Xaa
20 25

<210> 61
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 僅第 29 號位置為甘胺酸時，第 30 至 40 號位置存在，請參閱申請之書明書中對取代及較佳實施例之描述

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)、N-甲基丙胺酸或 D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 丙胺酸或精胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸或半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸-CONH2、半胱胺酸-聚乙二醇或甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇或不存在

<400> 61

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Xaa Ala Lys Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Xaa Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 62
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 僅第 29 號位置為甘胺酸時，第 30 至 40 號位置存在，請參閱申請之書明書中對取代及較佳實施例之描述

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 組胺酸、D -組胺酸、脫胺基組胺酸、羥基組胺酸、乙醯基組胺酸、同組胺酸、α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)、N-甲基組胺酸、α-甲基組胺酸或咪唑乙酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 絲胺酸、D-絲胺酸、丙胺酸、纈胺酸、甘胺酸、N-甲基絲胺酸、胺基異丁酸(AIB)、N-甲基丙胺酸或 D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> 丙胺酸或精胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 丙胺酸、麩醯胺酸或半胱胺酸-聚乙二醇

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸-CONH2、半胱胺酸-聚乙二醇或甘胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇或不存在

<400> 62

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Met Asn Xaa Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 63
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> 天冬胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸、離胺酸、半胱胺酸、鳥胺酸、同半胱胺酸或乙醯基苯丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> 甲硫胺酸、白胺酸或正白胺酸

<400> 63

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
20 25

<210> 64
<211> 38

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> 天冬胺酸、麩胺酸、同麩胺酸、氧化半胱胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 絲胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、同麩胺酸或同胱胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> 麩醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬醯胺酸、離胺酸或天冬胺酸

<400> 64

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Pro Pro Pro Ser
35

<210> 65
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 代表促胰島素分泌素-4 羧基端 10 個胺基酸之合成胜肽片段

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 65

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
1 5 10

<210> 66
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 66

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 67
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 67

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 68
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(24)
<223> 內醯胺環於側鏈第 20 及 24 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> 天冬胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 68

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Xaa Xaa
20 25

<210> 69
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(28)
<223> 內醯胺環於側鏈第 24 及 28 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 蘇胺酸或甘胺酸

<400> 69

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 Glu Trp Leu Met Lys Xaa
20 25

<210> 70
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 70

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 71
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 71

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 72
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 72

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 73

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 74
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 74

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 75
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 75

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 76
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 76

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 77
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 77

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 78
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 78

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 79
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 79

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 80
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 80

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 81
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 81

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 82
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 82

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 83
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 83

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 84

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 84

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 85
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)

<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 85

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 86
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 86

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 87
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 87

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 88
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 88

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 89
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 89

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 90
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 90

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 91
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 91

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 92
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 92

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 93
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> c 端醯胺化

<400> 93

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 94
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 94

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 95
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 95

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 96
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 96

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 97
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 97

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 98
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 98

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 99
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 99

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 100

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 100

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 101
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 101

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 102
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 102

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 103
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)

<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 103

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 104
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> c 端醯胺化

<400> 104

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 105
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 105

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 106
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 106

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 107
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 107

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 108
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 108

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 109
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 109

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 110
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 110

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 111
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 111

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 112
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 112

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 113
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 113

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 114
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 114

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 115
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 115

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 116
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 116

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 117
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 117

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 118
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 118

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 119
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 119

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 120
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 120

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 121
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> D-丙胺酸

<400> 121

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 122
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 122

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 123
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 123

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 124
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 124

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 125
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 125

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 126
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 126

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 127
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 127

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 128
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 128

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 129
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 129

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 130
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 130

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 131
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 131

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 132
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 132

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 133
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 133

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 134
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 134

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 135
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 135

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 136
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 136

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 137
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 137

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 138
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 138

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 139
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 139

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 140
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 140

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 141
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 141

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 142
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 142

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 143
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 143

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 144
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 144

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 145
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 145

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 146
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 146

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 147
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 147

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 148
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 148

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 149
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 149

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 150
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 150

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 151
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 151

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 152
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 152

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

S

20 25

<210> 153
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 153

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 154
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 154

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 155
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 155

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 156
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 156

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 157
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 157

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 158
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 158

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 159
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 159

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 160
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 160

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 161
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 161

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 162
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 162

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 163
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 163

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 164

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 164

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 165
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 165

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 166
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 166

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 167
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)

S

<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 167

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 168
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 168

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 169
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 169

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 170
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 170

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 171
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 171

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 172
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 172

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 173
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 173

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 174
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 174

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 175
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 175

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 176
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 176

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 177
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 177

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 178
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 178

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 179
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 179

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 180
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 180

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 181
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 181

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 182
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 182

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 183
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 183

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 184
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 184

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 185
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 185

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 186
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 186

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 187
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 187

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 188
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 188

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 189
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 189

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 190
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 190

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 191
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 191

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 192
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 192

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 193

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 193

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 194
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 194

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 195
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 195

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 196
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 196

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 197
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)

<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 197

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 198
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 198

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 199
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 199

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 200
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 200

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 201
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 201

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 202
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 202

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 203
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 203

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 204
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 204

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 205
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> c 端醯胺化

<400> 205

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 206
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 206

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 207
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 207

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 208
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 208

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 209
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 209

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 210
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 210

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 211
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 211

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 212
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 212

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 213
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 213

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 214
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 214

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 215
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 215

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 216
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 216

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 217
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 217

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

S

<210> 218
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 218

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 219
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 219

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 220
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 220

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 221
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 221

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 222
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 222

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 223
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 223

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 224
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 224

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 225

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 225

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 226

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 226

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 227

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 227

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 228

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 228

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 229

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 229

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 230
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 230

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 231
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化；內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 231

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 232
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 232

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 233
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 233

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 234
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 234

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 235
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 235

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 236
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 236

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 237
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 237

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 238
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)

<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 238

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 239
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 胰高血糖素類似物

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)

<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 239

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 240
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 240

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 241
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 241

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 242
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 242

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 243
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 243

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 244
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 244

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 245
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 245

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 246
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 246

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 247
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 247

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 248
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 248

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 249
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 249

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 250
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 250

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 251
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 251

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 252
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<400> 252

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 253
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 253

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 254
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 254

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 255
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 255

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 256
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 256

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 257
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 257

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 258
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 258

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 259
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 259

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 260
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 260

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 261
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化；內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 261

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 262
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 262

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 263
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 263

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 264
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 264

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 265
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 265

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 266
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 266

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 267
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 267

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 268
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 268

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 269
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 269

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 270
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 270

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 271
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 271

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 272
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 272

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 273
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 273

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 274
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 274

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 275
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 275

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 276
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 276

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 277

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 277

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 278
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 278

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 279
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 279

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 280
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 280

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 281
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 281

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 282
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 282

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 283
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 283

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 284
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 284

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 285
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 285

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 286
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 286

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 287
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 287

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 288
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 288

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 289
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 289

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 290
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 290

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 291
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 291

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 292
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 292

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 293
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 293

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 294
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 294

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 295
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 295

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 296
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 296

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 297
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 297

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 298
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 298

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 299
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 299

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 300
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 300

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 301
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 301

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 302
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 302

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 303
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 303

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 304
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 304

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 305
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 305

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 306
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 306

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 307
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 307

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 308
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 308

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 309
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 309

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 310
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 310

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 311
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 311

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 312
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 312

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 313
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 313

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 314
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 314

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 315
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 315

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 316
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 316

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 317
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 317

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 318
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 318

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 319
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 319

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 320
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 320

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 321
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 321

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 322
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 322

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 323
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 323

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 324
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 324

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 325
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 325

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 326
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 326

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 327
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 327

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 328
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 328

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 329
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 329

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 330
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 330

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 331
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 331

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 332
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 332

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 333
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 333

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 334
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 334

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 335
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 335

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 336
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 336

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 337
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 337

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 338
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 338

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 339
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 339

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 340
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 340

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 341
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 341

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 342
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 342

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 343
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 343

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 344
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 344

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 345

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 345

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 346
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 346

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 347
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 347

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 348
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)

<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 348

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 349
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 349

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 350
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 350

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 351
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 351

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 352
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 352

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 353
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 353

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 354
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 354

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 355
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 355

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 356
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 356

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 357
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 357

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 358
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 358

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 359
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 359

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 360
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 360

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 361
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 361

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

S

20 25

<210> 362
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 362

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 363
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 363

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 364
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 364

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 365
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 365

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 366
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 366

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 367
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 367

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 368
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 368

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

S

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 369
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 369

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 370
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 370

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 371
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 371

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 372
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 372

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 373
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 373

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
20 25

<210> 374
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 374

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 375
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 375

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 376
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE

S

<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 376

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 377
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 377

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 378
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 378

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 379
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 379

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 380
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 380

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 381
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化；內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 381

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 382
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 382

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 383
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 383

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 384
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 384

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 385
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 385

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 386
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 386

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 387
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 387

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 388
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 388

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 389
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 389

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 390
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 390

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 391
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 391

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 392
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 係為任何自然發生之胺基酸

<400> 392

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 393
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 393

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 394
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 394

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 395
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 395

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 396
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 396

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 397
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 397

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 398
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 398

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 399
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 399

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 400
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 400

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 401
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 401

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 402
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 402

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 403
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 403

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 404
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 404

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 405
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 405

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 406
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 406

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 407
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 407

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 408
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> c 端醯胺化

<400> 408

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 409
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 409

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 410
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 410

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 411
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 411

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 412
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 412

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 413
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 413

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 414
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 414

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 415
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 415

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 416
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 416

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 417
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 417

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 418
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 418

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 419
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 419

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 420
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 420

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 421
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 421

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 422
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 422

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 423
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 423

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 424
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 424

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 425
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 425

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 426
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 426

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 427
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 427

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 428
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 428

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 429

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 429

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 430
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 430

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 431
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 431

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 432
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 432

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 433
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 433

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 434
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 434

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 435
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 435

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 436
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 436

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 437
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE

<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 437

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 438
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 438

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 439
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 439

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 440
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 440

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 441
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<400> 441

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 442
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 442

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 443
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 443

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 444
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 444

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 445
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 445

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 446
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 446

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 447
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 447

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 448
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 448

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 449
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 449

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 450
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 450

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 451
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 451

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 452
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> C 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 452

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 453
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 453

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 454
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 454

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 455
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<400> 455

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 456
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 456

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 457
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 脫胺基組胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 457

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 458
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 458

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 459
<211> 29

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 459

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 460
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 460

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 461
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 461

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 462
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 462

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 463
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 463

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 464
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 464

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 465
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 465

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 466
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 466

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 467
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>

<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 467

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 468
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 468

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 469
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<400> 469

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 470
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 470

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 471

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 471

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 472
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 472

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 473
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)

<223> D-丙胺酸

<400> 473

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 474
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 474

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 475
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 475

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 476
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 476

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 477
<211> 29
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 477

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 478
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 478

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 479
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 479

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 480
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 480

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 481
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 481

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 482
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 482

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 483
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<400> 483

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 484
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>

<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> 內醯胺環於側鏈第 12 及 16 號位置

<400> 484

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 485
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
<223> D-丙胺酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<400> 485

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 486
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 486

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 487
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 487

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys
20 25

<210> 488
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 488

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 489
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 489

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 490
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 490

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 491
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 491

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 492
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 492

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 493
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 493

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Cys
20 25

<210> 494
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 494

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 495
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 495

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 496
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 496

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 497
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 497

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 498
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 498

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr Ala
20 25 30

<210> 499
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 499

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Cys
20 25

<210> 500
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 500

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 501

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 501

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 502
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 502

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

S

<210> 503
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 503

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 504
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 胺基異丁酸

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 504

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 505
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成胜肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> c 端醯胺化

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> α,α-雙甲基咪唑乙酸(DMIA)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> 內醯胺環於側鏈第 16 及 20 號位置

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> 半胱胺酸-聚乙二醇

<400> 505

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

201209062

3-1

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100121933

※申請日：100.6.23.　　※IPC 分類：C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

醯胺系胰高血糖素超級家族之胜肽前驅藥物

二、中文發明摘要：

本發明提供一種胰高血糖素超級家族胜肽之前驅藥設計，其中該胰高血糖素超級家族胜肽係藉由以醯胺鍵結將雙肽連接至胰高血糖素超級家族胜肽而修飾。本發明揭示之前驅藥具有延長之半生期，並於生理環境下透過一非酵素性反應轉換為活化型式，該非酵素性反應係由化學不穩定性驅動。

三、英文發明摘要：

Prodrug formulations of glucagon superfamily peptides are provided wherein the glucagon superfamily peptide has been modified by the linkage of a dipeptide to the glucagon superfamily through an amide bond linkage. The prodrugs disclosed herein have extended half lives and are converted to the active form at physiological conditions through a non-enzymatic reaction driven by chemical instability.

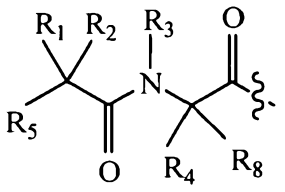
七、申請專利範圍：

1. 一種前驅藥包含結構：

A-B-Q；

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1 及 R_2 分別選自於由：H、C_1-C_{18} 烷基、C_2-C_{18} 烯基、(C_1-C_{18} 烷基)OH、(C_1-C_{18} 烷基)SH、(C_2-C_3 烷基)SCH_3、(C_1-C_4 烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4 烷基)COOH、(C_1-C_4 烷基)NH_2、(C_1-C_4 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4 烷基)(C_3-C_6 環烷基)、(C_0-C_4 烷基)(C_2-C_5 雜環)、(C_0-C_4 烷基)(C_6-C_{10} 芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4 烷基)(C_3-C_9 雜環芳香基)、及 C_1-C_{12} 烷基(W_1)C_1-C_{12} 烷基所組成之群(其中 W_1 為一異質原子選自於 N、S 及 O)，或 R_1 及 R_2 和其相接原子一起形成之 C_3-C_{12} 環烷基；

R_3 為 C_1- C_{18} 烷基；

R_4 及 R_8 均為氫；

R_5 為 NHR_6,、或 R5 及 R_2 和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_6 為 H 或 C_1-C_4 烷基；以及

R_7 選自於由 H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7 烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群;

其中 A-B 透過介於 A-B 間之一醯胺鍵以及 Q 之一脂肪族胺基而連接至 Q;

其中由 Q 切割 A-B 之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境 PBS 中至少約 1 小時至 1 週;

附加條件為當 A-B 係連接至 Q 之 N 端上之 α 胺基且(i) R_1 及 R_2 兩者均為 H,且(ii) R_3 為甲基時,則 Q 並非 F^7GLP-1(8-37)。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之前驅藥,其中 B 選自於由甘胺酸(N-甲基)、甘胺酸(N-乙基)、甘胺酸(N-丙基)、甘胺酸(N-丁基)、甘胺酸(N-戊基)、甘胺酸(N-己基)、甘胺酸(N-庚基)以及甘胺酸(N-辛基)所組成之群。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述之前驅藥,其中 B 係甘胺酸(N-甲基)。

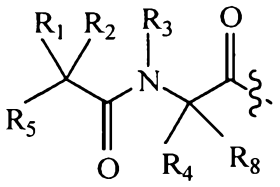
4. 如申請專利範圍第 2 項所述之前驅藥,其中 B 係甘胺酸(N-己基)。

5. 一種前驅藥包含結構:

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽;

其中 A-B 包含一結構:



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群(其中W_1為一異質原子選自於N、S及O)，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1-C_{18}烷基；

R_4選自於由CH_3、CH_2(C_1-C_{10}烷基)、CH_2(C_2-C_{10}烯基)、CH_2(C_0-C_{10}烷基)OH、CH_2(C_0-C_{10}烷基)SH、CH_2(C_0-C_3烷基)SCH_3、CH_2(C_0-C_3烷基)$CONH_2$、CH_2(C_0-C_3烷基)COOH、CH_2(C_0-C_3烷基)NH_2、CH_2(C_0-C_3烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、CH_2(C_0-C_3烷基)(C_3-C_6環烷基)、CH_2(C_0-C_3烷基)(C_2-C_5雜環)、CH_2(C_0-C_3烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、CH_2(C_1-C_3烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及CH_2(C_0-C_{12}烷基)(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之4碳、5碳或6碳雜環；

R_8 為 H；

R_5 為 NHR_6，或 R_5 及 R_2 和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_6 為 H 或 C_1-C_4 烷基；以及

R_7 選自於由 H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7 烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群;

其中 A-B 透過介於 A-B 間之一醯胺鍵以及 Q 之一脂肪族胺基而連接至 Q；

其中由 Q 切割 A-B 之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境 PBS 中至少約 1 小時至 1 週；

視情況排除甘胺酸-脯胺酸作為 A-B。

6. 申請專利範圍第 5 項所述之前驅藥，其中 R_4 選自於由 CH_3、CH_2(C_1-C_4 烷基)、CH_2(C_1-C_4) 烯基、CH_2(C_0-C_4 烷基)OH、CH_2(C_0-C_4 烷基)SH、CH_2(C_0-C_3 烷基)SCH_3、CH_2(C_0-C_3 烷基)$CONH_2$、CH_2(C_0-C_3 烷基)COOH、CH_2(C_0-C_4 烷基)NH_2 及 CH_2(C_0-C_3 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$ 所組成之群。

7. 如申請專利範圍第 6 項所述之前驅藥，其中 B 選自於由丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩胺酸

(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、組胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、離胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、精胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之前驅藥，其中B選自於由丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_6烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、組胺酸(N-C_1-C_6烷基)、離胺酸(N-C_1-C_6烷基)、精胺酸(N-C_1-C_6烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_6烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_6烷基)。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之前驅藥，其中 B 選自於由丙胺酸(N-甲基)、白胺酸(N-甲基)、甲硫胺酸(N-甲基)、天冬醯胺酸(N-甲基)、麩胺酸(N-甲基)、天冬胺酸(N-甲基)、麩醯胺酸(N-甲基)、組胺酸(N-甲基)、離胺酸(N-甲基)、精胺酸(N-甲基)、絲胺酸(N-甲基)及半胱胺酸(N-甲基)。

10.如申請專利範圍第 8 項所述之前驅藥，其中R_4選自於由CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_3-C_6 環烷基)、CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_2-C_5 雜環)、CH_2(C_0-C_3 烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、CH_2(C_1-C_3烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及CH_2(C_0-C_{12}烷基)(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選

自於N、S及O，且其中R_7選自於由H及OH所組成之群。

11.如申請專利範圍第 10 項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)，酪胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)以及色胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)所組成之群。

12.如申請專利範圍第 11 項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-C_1-C_6烷基)，酪胺酸(N-C_1-C_6烷基)以及色胺酸(N-C_1-C_6烷基)所組成之群。

13.如申請專利範圍第 12 項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-甲基)，酪胺酸(N-甲基)以及色胺酸(N-甲基)所組成之群。

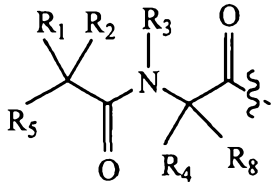
14.如申請專利範圍第 5 項所述之前驅藥，其中 B 為脯胺酸。

15.一種前驅藥包含結構：

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、

(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；或R_1及R_2和與其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4 獨自地選自由$CH(C_1$-C_8 烷基$)_2$、CH (C_2-C_8 烯基$)_2$、$CH(C_1$-C_8 烷基)(OH)、$CH(C_1$-C_8 烷基)((C_1-C_8 烷基)SH)及 $CH(C_1$-C_3 烷基)((C_1-C_8 烷基)(NH_2))；

R_8為H；

R_5為NHR_6或R_5及R_2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；

R_6為H或C_1-C_4烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群；

其中 A-B 透過介於 A-B 間之一醯胺鍵以及 Q 之一脂肪族胺基而連接至 Q；

其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約1小時至1週。

16.如申請專利範圍第 15 項所述之前驅藥，其中R_4為$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)_2$或$CH(C_1\text{-}C_8$ 烷基$)OH$。

17.如申請專利範圍第 16 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、纈胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)以及蘇胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)所組成之群。

18.如申請專利範圍第 17 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-C_1-C_6烷基)、纈胺酸(N-C_1-C_6烷基)以及蘇胺酸(N-C_1-C_6烷基)所組成之群。

19.如申請專利範圍第 18 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-甲基)、纈胺酸(N-甲基)以及蘇胺酸(N-甲基)所組成之群。

20.如申請專利範圍第 1 項所述之前驅藥，其中該脂肪族胺基係 Q 之 N 端胺基酸之 α 胺基。

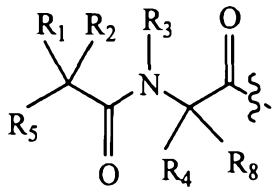
21.如申請專利範圍第 1 項所述之前驅藥，其中該脂肪族胺基係 Q 之一側鏈之一脂肪族胺基。

22.一種前驅藥包含結構：

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4及R_8均為氫；

R_5為NHR_6或R_5及R_2和與其相接之原子形成之4碳、5碳或6碳雜環；

R_6為H或C_1-C_4烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群；

其中A-B透過介於A-B間之一醯胺鍵以及Q之一胺基酸側鏈上一芳香族胺基而連接至Q；

其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約1小時至1週。

23.如申請專利範圍第22項所述之前驅藥，其中B 選自於由甘胺酸(N-甲基)，甘胺酸(N-乙基)，甘胺酸(N-丙

基)，甘胺酸(N-丁基)，甘胺酸(N-戊基)，甘胺酸(N-己基)，甘胺酸(N-庚基)，以及甘胺酸(N-辛基)所組成之群。

24.如申請專利範圍第23項所述之前驅藥，其中B係甘胺酸(N-甲基)。

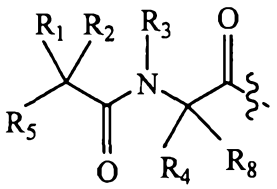
25.如申請專利範圍第23項所述之前驅藥，其中B係甘胺酸(N-己基)。

26.一種前驅藥包含結構：

A-B-Q;

其中Q為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中A-B包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由：H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4選自於由：CH_3、$CH_2(C_1\text{-}C_{10}$ 烷基)、$CH_2(C_2\text{-}C_{10}$ 烯基)、$CH_2(C_0\text{-}C_{10}$ 烷基)OH、$CH_2(C_0\text{-}C_{10}$ 烷基)SH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)SCH_3、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$CONH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)COOH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)NH_2、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_3\text{-}C_6$ 環烷基)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_2\text{-}C_5$ 雜環)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_6\text{-}C_{10}$芳香族羥基)R_7、$CH_2(C_1\text{-}C_3$烷基)($C_3\text{-}C_9$雜環芳香基)、及$CH_2(C_0\text{-}C_{12}$ 烷基)(W_1)$C_1\text{-}C_{12}$烷基所組成之群（其中W_1為一異質原子選自於N、S及O），或R_4及R_3和與其相接之原子一起形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_8為H；

R_5為NHR_6,、或R_5及R_2和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_6為H或$C_1\text{-}C_4$烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、($C_1\text{-}C_7$ 烷基)、($C_2\text{-}C_7$ 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O($C_1\text{-}C_7$ 烷基)、CO_2H, CO_2($C_1\text{-}C_7$烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群；

其中 A-B 透過介於 A-B 間之一醯胺鍵以及 Q 之一胺基酸側鏈上一芳香族胺基而連接至 Q；

其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週。

27.如申請專利範圍第26項所述之前驅藥，其中R_4選自於由CH_3、$CH_2(C_1\text{-}C_4$烷基)、$CH_2(C_1\text{-}C_4)$烯基、$CH_2(C_0\text{-}C_4$烷基)OH、$CH_2(C_0\text{-}C_4$烷基)SH、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)SCH_3、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)$CONH_2$、$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)COOH、$CH_2(C_0\text{-}C_4$烷基)NH_2及$CH_2(C_0\text{-}C_3$烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$所組成之群。

28.如申請專利範圍第27項所述之前驅藥，其中B選自於由丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、組胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、離胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、精胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)。

29.如申請專利範圍第28項所述之前驅藥，其中B選自於由丙胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、白胺酸(N-C_1-C_6烷基)、甲硫胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩胺酸(N-C_1-C_6烷基)、天冬胺酸(N-C_1-C_6烷基)、麩醯胺酸(N-C_1-C_6烷基)、組胺酸(N-C_1-C_6烷基)、離胺酸(N-C_1-C_6烷基)、精胺酸(N-C_1-C_6烷基)、絲胺酸(N-C_1-C_6烷基)及半胱胺酸(N-C_1-C_6烷基)。

30.如申請專利範圍第29項所述之前驅藥，其中B選自於由丙胺酸(N-甲基)、白胺酸(N-甲基)、甲硫胺酸(N-甲基)、天冬醯胺酸(N-甲基)、麩胺酸(N-甲基)、天冬胺酸

(N-甲基)、麩醯胺酸(N-甲基)、組胺酸(N-甲基)、離胺酸(N-甲基)、精胺酸(N-甲基)、絲胺酸(N-甲基)及半胱胺酸(N-甲基)。

31.如申請專利範圍第26項所述之前驅藥，其中R_4選自於由$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_3\text{-}C_6$ 環烷基)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_2\text{-}C_5$ 雜環)、$CH_2(C_0\text{-}C_3$ 烷基)($C_6\text{-}C_{10}$芳香族羥基)R_7、$CH_2(C_1\text{-}C_3$烷基)($C_3\text{-}C_9$雜環芳香基)、及$CH_2(C_0\text{-}C_{12}$烷基)(W_1)$C_1\text{-}C_{12}$烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O，且其中R_7選自於由H及OH所組成之群。

32.如申請專利範圍第31項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-$C_1\text{-}C_{10}$烷基)，酪胺酸(N-$C_1\text{-}C_{10}$烷基)以及色胺酸(N-$C_1\text{-}C_{10}$烷基)所組成之群。

33.如申請專利範圍第32項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-$C_1\text{-}C_6$烷基)，酪胺酸(N-$C_1\text{-}C_6$烷基)以及色胺酸(N-$C_1\text{-}C_6$烷基)所組成之群。

34.如申請專利範圍第33項所述之前驅藥，其中B選自於由苯丙胺酸(N-甲基)，酪胺酸(N-甲基)以及色胺酸(N-甲基)所組成之群。

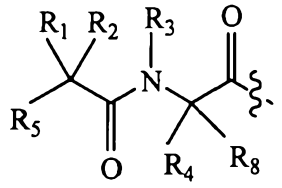
35.如申請專利範圍第26項所述之前驅藥，其中B為脯胺酸。

36.一種前驅藥包含結構：

A-B-Q;

其中 Q 為胰高血糖素超級家族胜肽；

其中 A-B 包含一結構：



I

其中

R_1及R_2分別選自於由H、C_1-C_{18}烷基、C_2-C_{18}烯基、(C_1-C_{18}烷基)OH、(C_1-C_{18}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)$NHC(NH_2^+)NH_2$、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；或R_1及R_2和與其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基；

R_3為C_1- C_{18}烷基；

R_4 獨自地選自由CH(C_1-C_8 烷基)$_2$、CH (C_2-C_8 烯基)$_2$、CH(C_1-C_8 烷基)(OH)、CH(C_1-C_8 烷基)((C_1-C_8 烷基)SH)及 CH(C_1-C_3 烷基)((C_1-C_8 烷基)(NH_2))；

R_8為H；

R_5為NHR_6,、或R_5及R_2和與其相接之原子形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

R_6為H或C_1-C_4烷基；以及

R_7選自於由H、OH、鹵素、(C_1-C_7 烷基)、(C_2-C_7 烯基)、OCF_3、NO_2、CN、NC、O(C_1-C_7 烷基)、CO_2H, CO_2(C_1-C_7烷基)、NHR_6、芳香族羥基以及雜環芳香基所組成之群；

其中 A-B 透過介於 A-B 間之一醯胺鍵以及 Q 之一胺基酸側鏈上一芳香族胺基而連接至 Q；

其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 1 小時至 1 週。

37.如申請專利範圍第 36 項所述之前驅藥，其中R_4為CH(C_1-C_8 烷基)$_2$或CH(C_1-C_8 烷基)OH。

38.如申請專利範圍第 37 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)、纈胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)以及蘇胺酸(N-C_1-C_{10}烷基)所組成之群。

39.如申請專利範圍第 38 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-C_1-C_6烷基)、纈胺酸(N-C_1-C_6烷基)以及蘇胺酸(N-C_1-C_6烷基)所組成之群。

40.如申請專利範圍第 39 項所述之前驅藥，其中B選自於由異白胺酸(N-甲基)、纈胺酸(N-甲基)以及蘇胺酸(N-甲基)所組成之群。

41.如前述申請專利範圍任一項所述之前驅藥，其中R_1及R_2分別選自於由C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}烷基)OH、(C_1-C_{10}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷

基)NHC(NH_2^+)NH_2、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基，以及其中R_7 選自於由H 及OH所組成之群。

42.如申請專利範圍第 41 項所述之前驅藥，其中 A 為胺基異丁酸。

43.如前述申請專利範圍任一項所述之前驅藥，其中R_1為H且R_2選自於由：H、C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、(C_1-C_{10}烷基)OH、(C_1-C_{10}烷基)SH、(C_2-C_3烷基)SCH_3、(C_1-C_4烷基)$CONH_2$、(C_1-C_4烷基)COOH、(C_1-C_4烷基)NH_2、(C_1-C_4烷基)NHC(NH_2^+)NH_2、(C_0-C_4烷基)(C_3-C_6環烷基)、(C_0-C_4烷基)(C_2-C_5雜環)、(C_0-C_4烷基)(C_6-C_{10}芳香族羥基)R_7、(C_1-C_4烷基)(C_3-C_9雜環芳香基)、及C_1-C_{12}烷基(W_1)C_1-C_{12}烷基所組成之群，其中W_1為一異質原子選自於由N、S及O所組成之群，或R_1及R_2和其相接原子一起形成之C_3-C_{12}環烷基，或R_2及R_5和與其相接之原子一起形成之 4 碳、5 碳或 6 碳雜環；

44.如申請專利範圍第 43 項所述之前驅藥，其中 A 選自於由離胺酸、半胱胺酸及丙胺酸所組成之群。

45.如申請專利範圍第 43 或 44 項所述之前驅藥，其中 A 具有 d-立體化學。

46.如前述申請專利範圍任一項所述之前驅藥，其中A-B選自於由Aib-Gly(N-己基)、dLys-Gly(N-己基)、dCys-Gly(N-己基)、dAla-Gly(N-己基)、Aib-Gly(N-甲基)、dLys-Gly(N-甲基)、dCys-Gly(N-甲基)、dAla-Gly(N-己基)、Aib-Phe(N-甲基)、dLys-Phe(N-甲基)、dCys-Phe(N-甲基)及dAla-Phe(N-甲基)所組成之群。

47.如前述申請專利範圍任一項所述之前驅藥，其中Q選自於由序列編號第1至564、566至570、573至575、577、579至580、585至612、616、618至632、634至642、647、657至684、701至732、801至878、883至919、1001至1262、1301至1371、1401至1518、1701至1708、1710、1711、1731至1734、1738、1740、1741、1745及1747至1776號所組成之群。

48.如申請專利範圍第47項所述之前驅藥，其中Q選自於由序列編號第742至768號所組成之群。

49.如前述申請專利範圍任一項所述之前驅藥，其係進一步包含一親水性基團，該親水性基團係共價性連接至該前驅藥。

50.如申請專利範圍第49項所述之前驅藥，其中該親水性基團係為一聚乙二醇。

51.如申請專利範圍第50項所述之前驅藥，其中該聚乙二醇係共價性連接至A-B。

52.如申請專利範圍第 51 項所述之前驅藥，其中該聚乙二醇係透過一間隔物共價性連接至 A-B。

53.如前述申請專利範圍中任一項所述之前驅藥，其係進一步包含一醯基或烷基，該醯基或烷基係共價性連接至該前驅藥。

54.如申請專利範圍第 52 項所述之前驅藥，其中該醯基或烷基係共價性連接至 A-B。

55.如申請專利範圍第 54 項所述之前驅藥，其中該醯基或烷基係透過一間隔物共價性連接至 A-B。

56.如前述申請專利範圍中任一項所述之前驅藥，其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 6 小時至 72 小時。

八、圖式 (請見下頁)：

52.如申請專利範圍第 51 項所述之前驅藥，其中該聚乙二醇係透過一間隔物共價性連接至 A-B。

53.如前述申請專利範圍中任一項所述之前驅藥，其係進一步包含一醯基或烷基，該醯基或烷基係共價性連接至該前驅藥。

54.如申請專利範圍第 52 項所述之前驅藥，其中該醯基或烷基係共價性連接至 A-B。

55.如申請專利範圍第 54 項所述之前驅藥，其中該醯基或烷基係透過一間隔物共價性連接至 A-B。

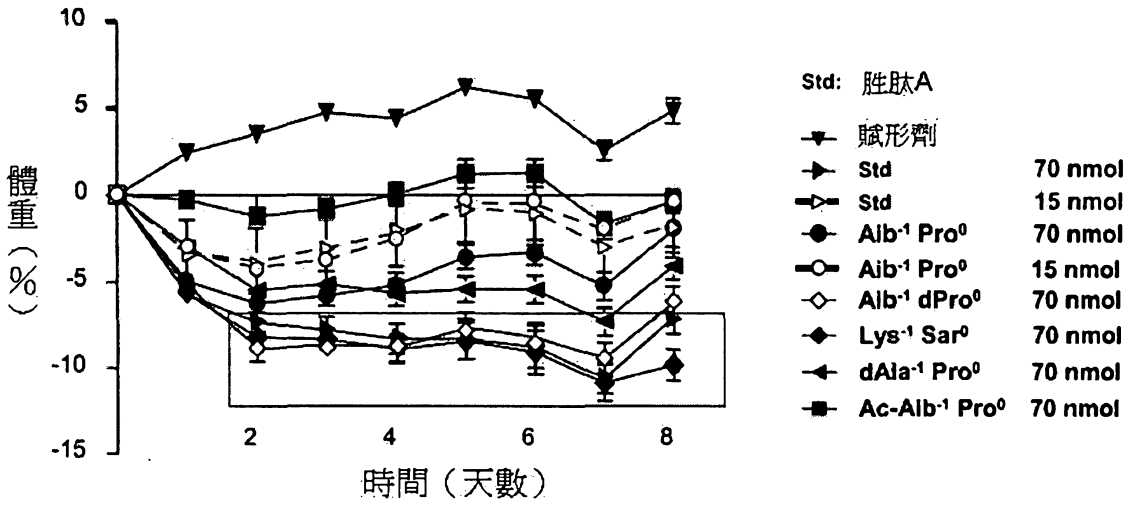
56.如前述申請專利範圍中任一項所述之前驅藥，其中由Q切割A-B之化學切割半生期($t_{1/2}$) 為於生理環境PBS中至少約 6 小時至 72 小時。

八、圖式 (請見下頁)：

八、圖式：

當前驅藥作用時之體重變化

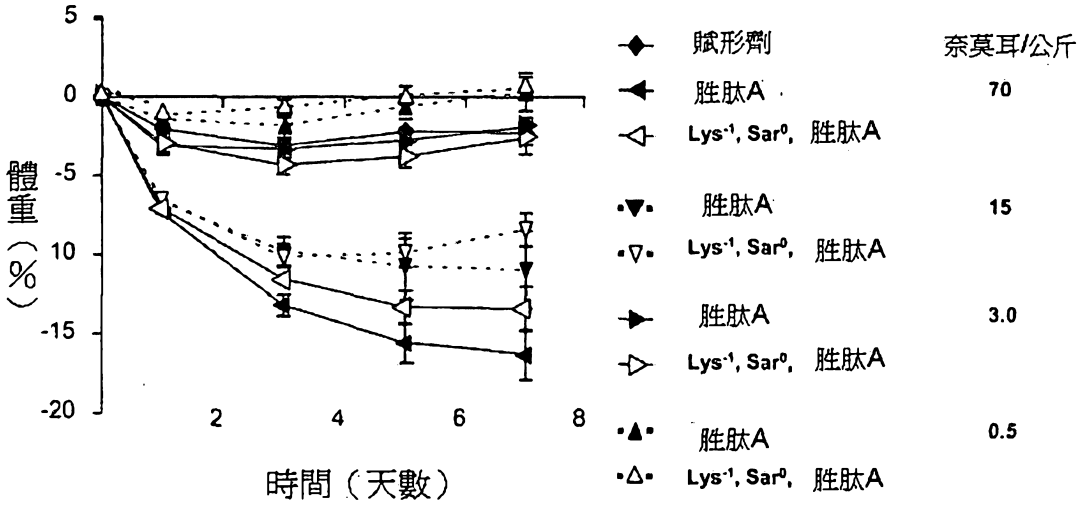
飲食誘導肥胖模式老鼠腹膜注射一週不同劑量（15或70奈莫耳/公斤）



圖一

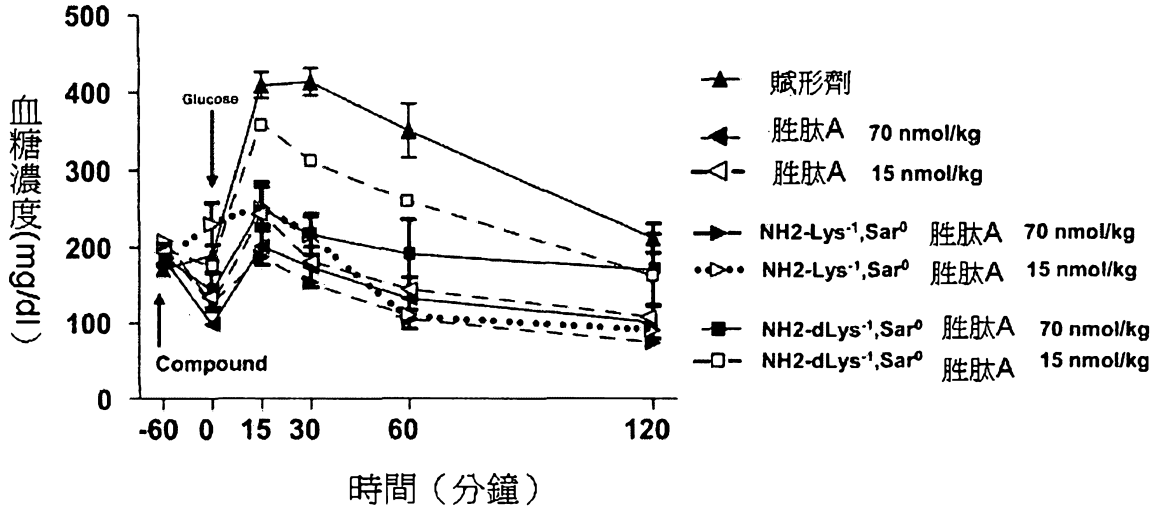
當前驅藥濃度作用時之體重變化

飲食誘導肥胖模式老鼠腹膜注射一週不同劑量（0.5、3、15或70奈莫耳/公斤）



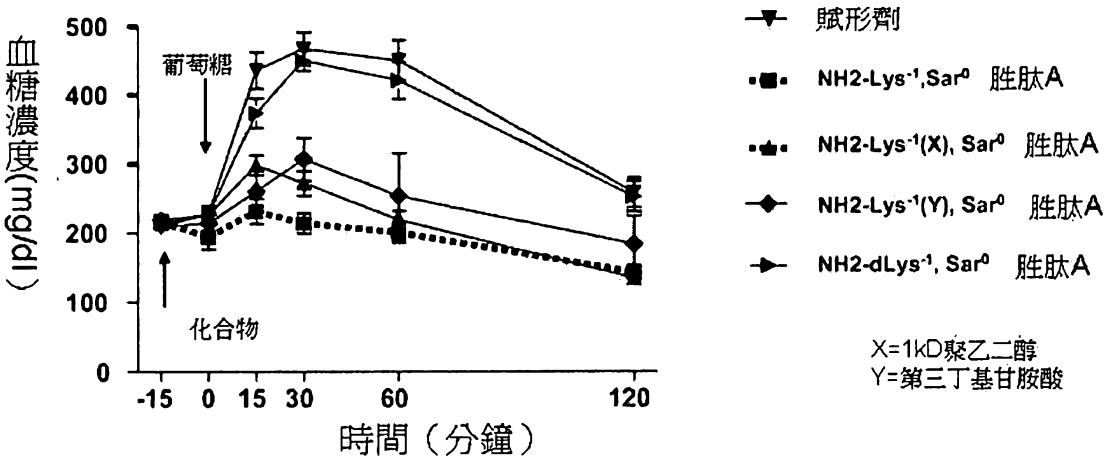
圖二

當前驅藥作用時之血糖濃度變化



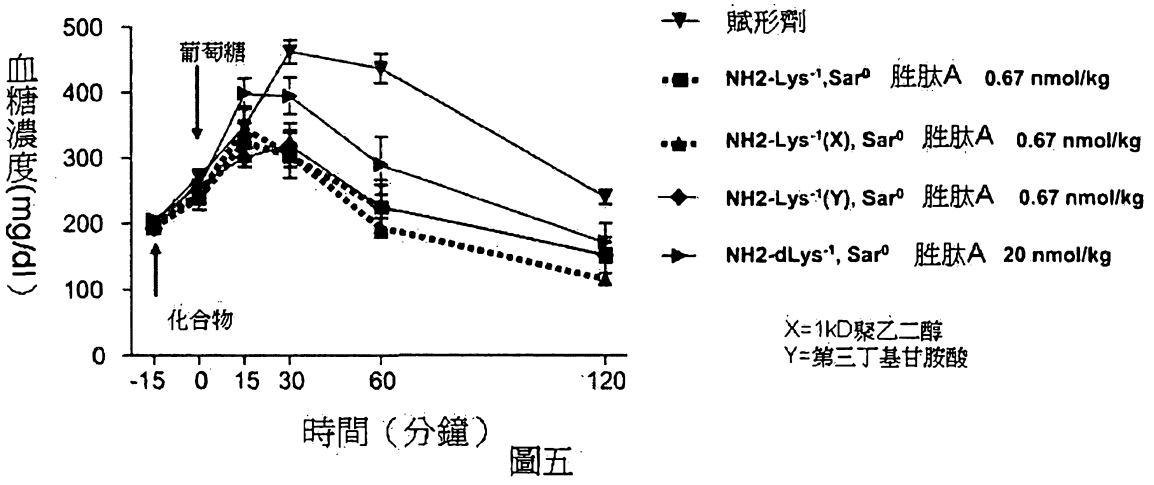
圖三

當前驅藥（2奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化



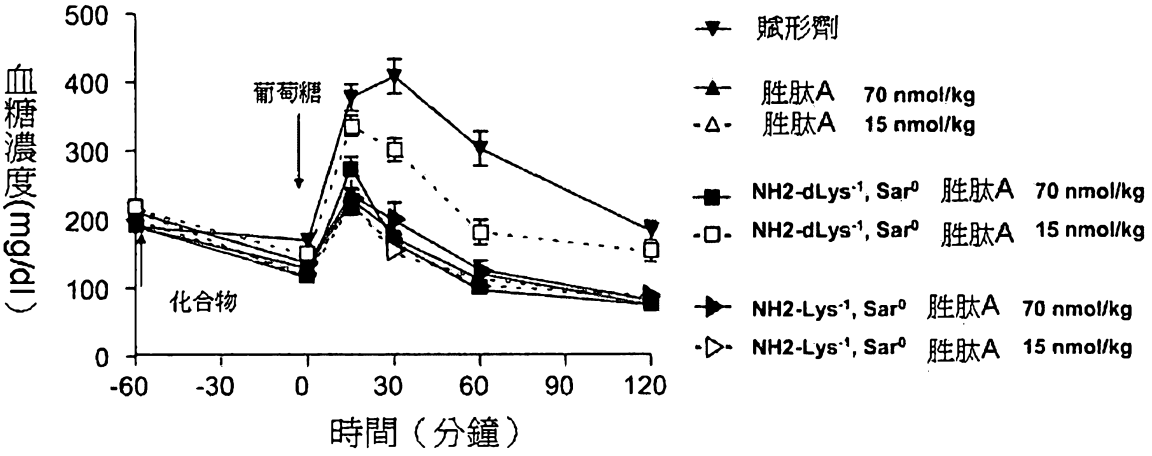
圖四

當前驅藥（0.67或20奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化



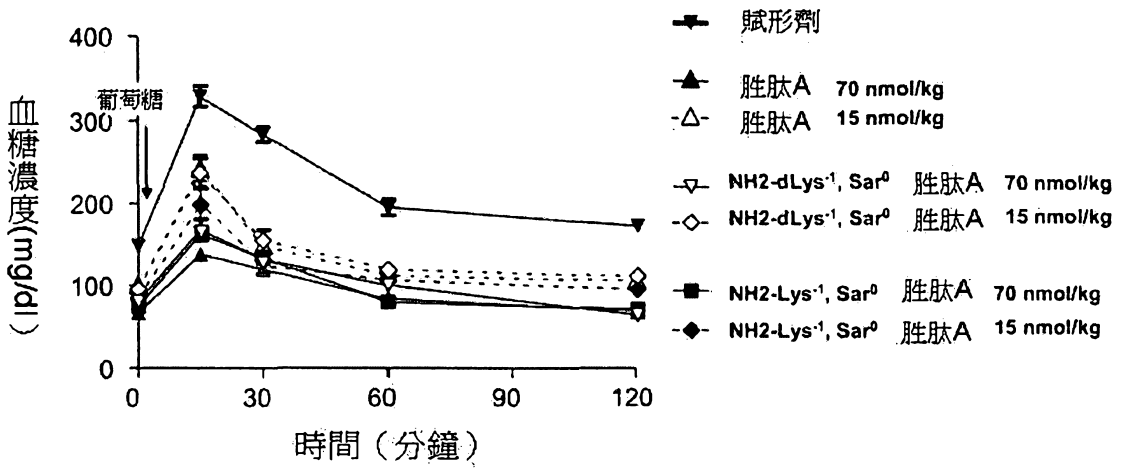
圖五

當前驅藥（15及70奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

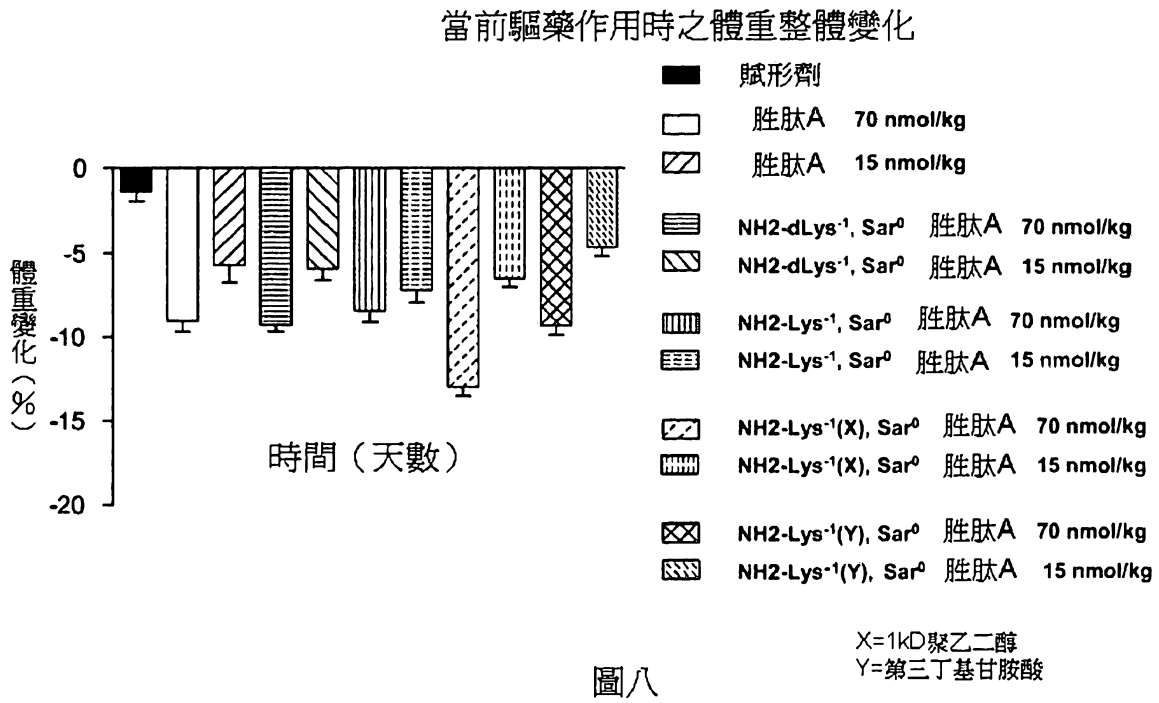


圖六

當前驅藥（15及70奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

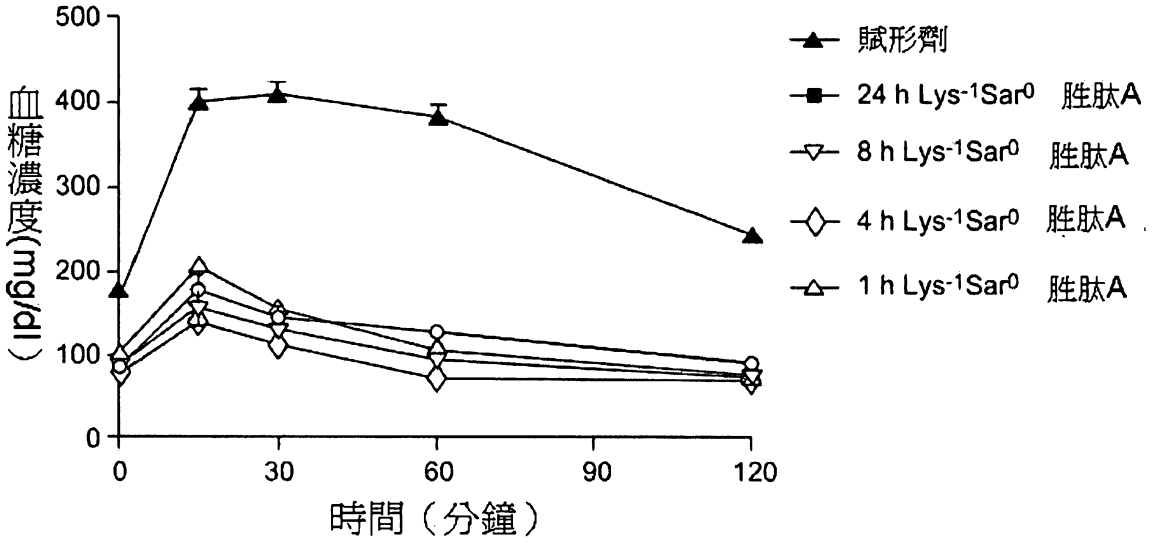


圖七


當前驅藥作用時之體重整體變化
賦形劑
胜肽A 70 nmol/kg
胜肽A 15 nmol/kg
NH2-dLys-1, Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-dLys-1, Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1, Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1, Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1(X), Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1(X), Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1(Y), Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1(Y), Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
0
-5
-10
-15
-20
體重變化（%）
時間（天數）
X=1kD聚乙二醇
Y=第三丁基甘胺酸

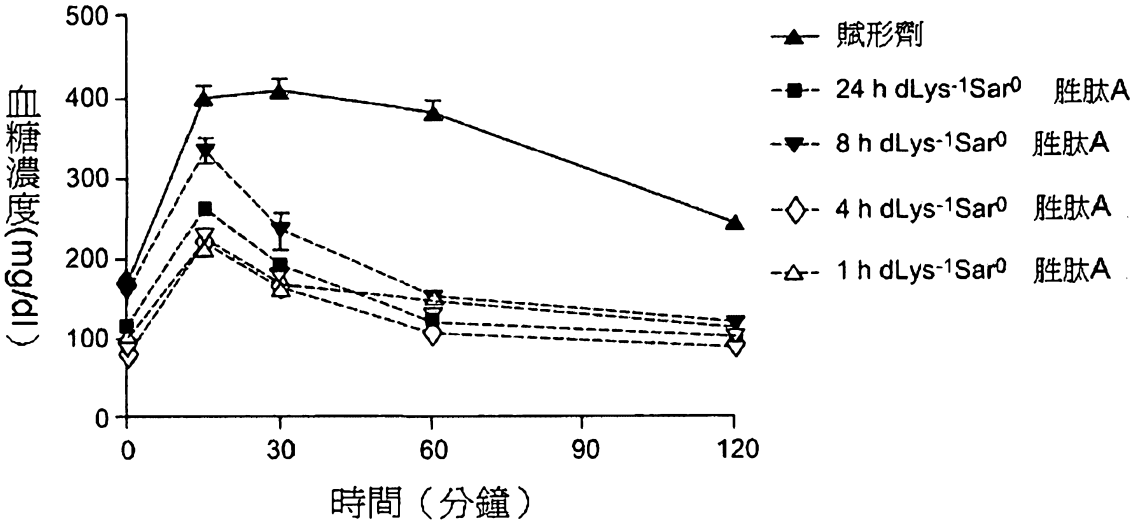
圖八

當前驅藥$Lys^{-1}Sar^{0}$作用時之血糖濃度變化



圖九A

當前驅藥dLys^{-1}Sar^{0}作用時之血糖濃度變化

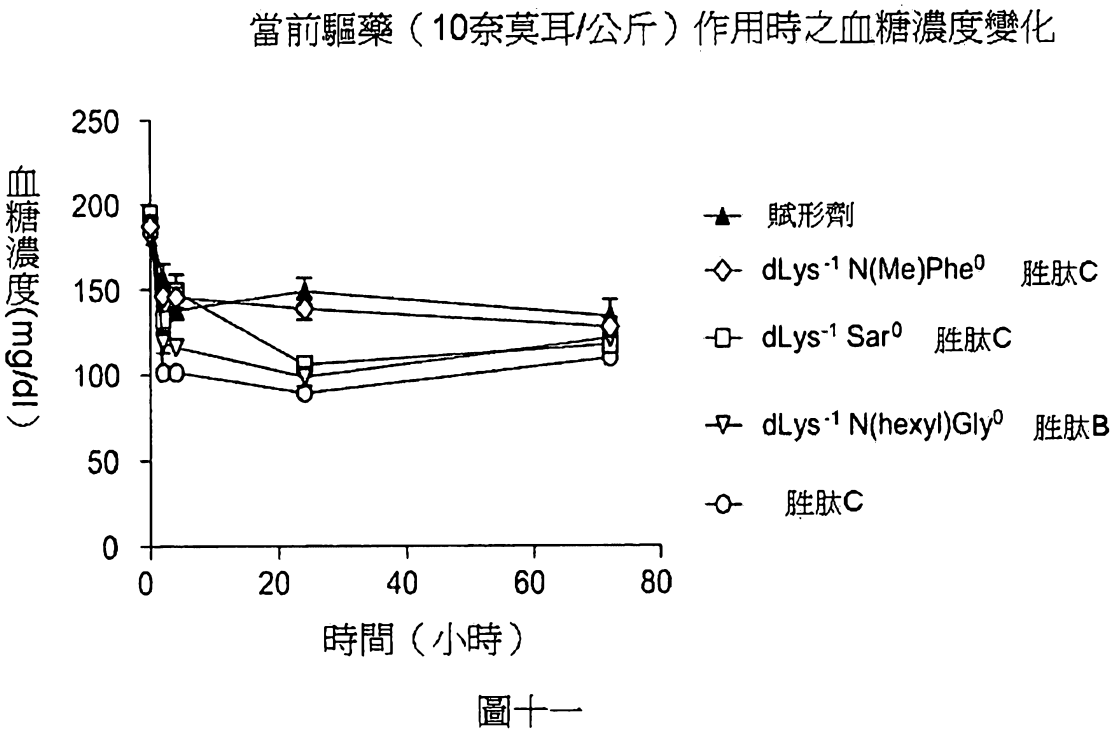


圖九B

胰高血糖素超級家族胜肽及胺基酸序列之排列

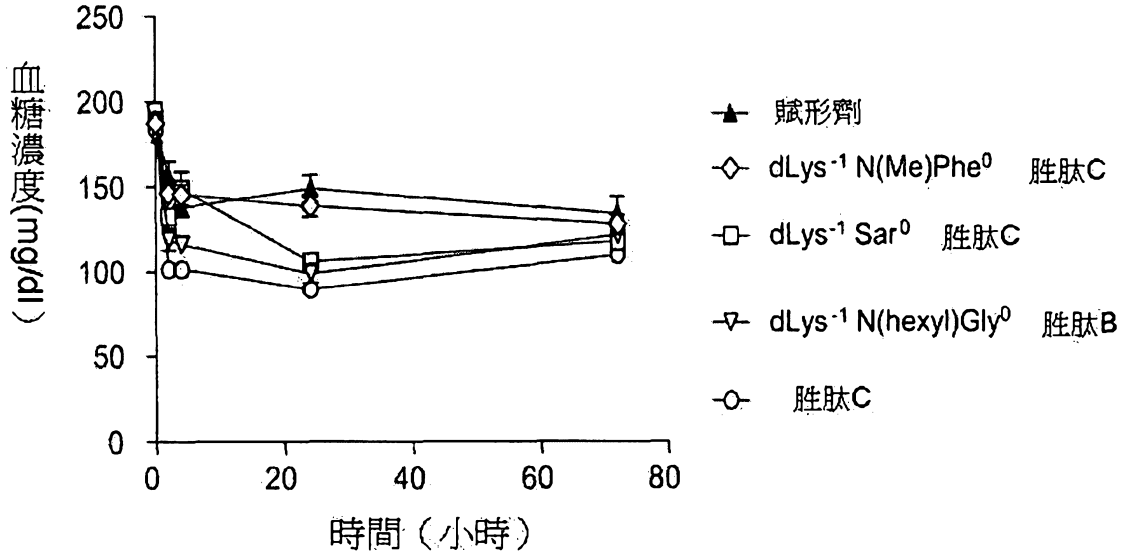
生長激素釋放素	YADAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDIMSR----------	29
組異肽	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESLM----------	27
血管活性腸生胜肽	HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN----------	28
垂體腺苷酸環化酶激活肽-38	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLAAVL----------	27
促胰島素分泌素-4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS---	39
胰高血糖素樣肽-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----------	31
胰高血糖素	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT----------	29
饲酸素	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRNNIA-----	37
胃抑胜肽	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ	42
胰高血糖素樣肽-2	HADGSFSDEMNTIIDNLAARDFINWLIQTKITD---------	33
胰泌素	HSDGTFTSELSRLREGARLQRLLQGLV----------	27

圖十


當前驅藥（10奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化
血糖濃度(mg/dl)
250
200
150
100
50
0
0
20
40
60
80
時間（小時）
賦形劑
dLys-1 N(Me)Phe0 胜肽C
dLys-1 Sar0 胜肽C
dLys-1 N(hexyl)Gly0 胜肽B
胜肽C

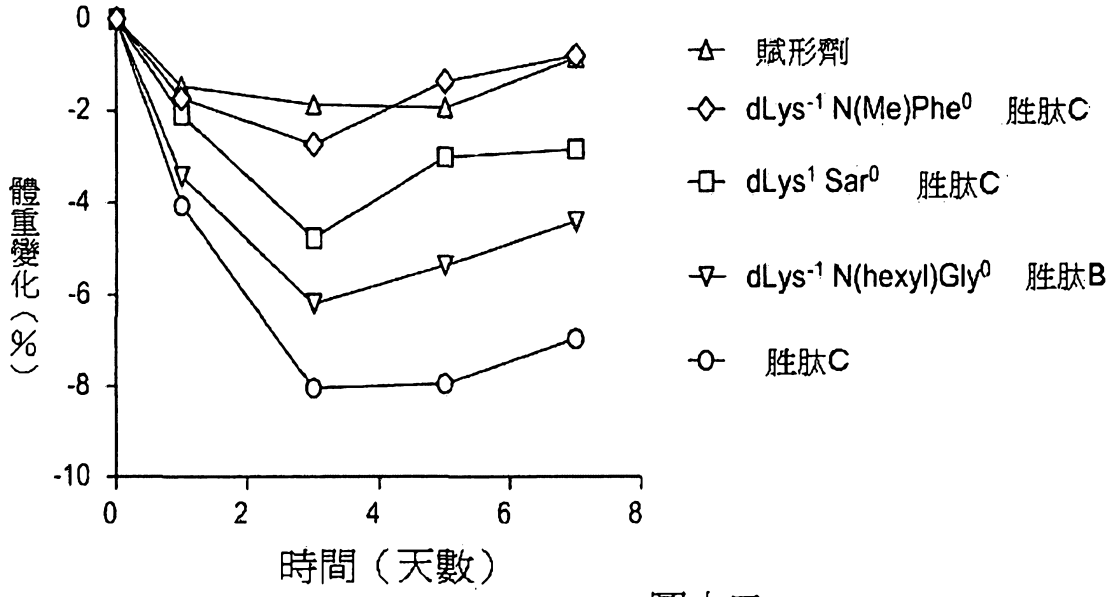
圖十一

當前驅藥（10奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

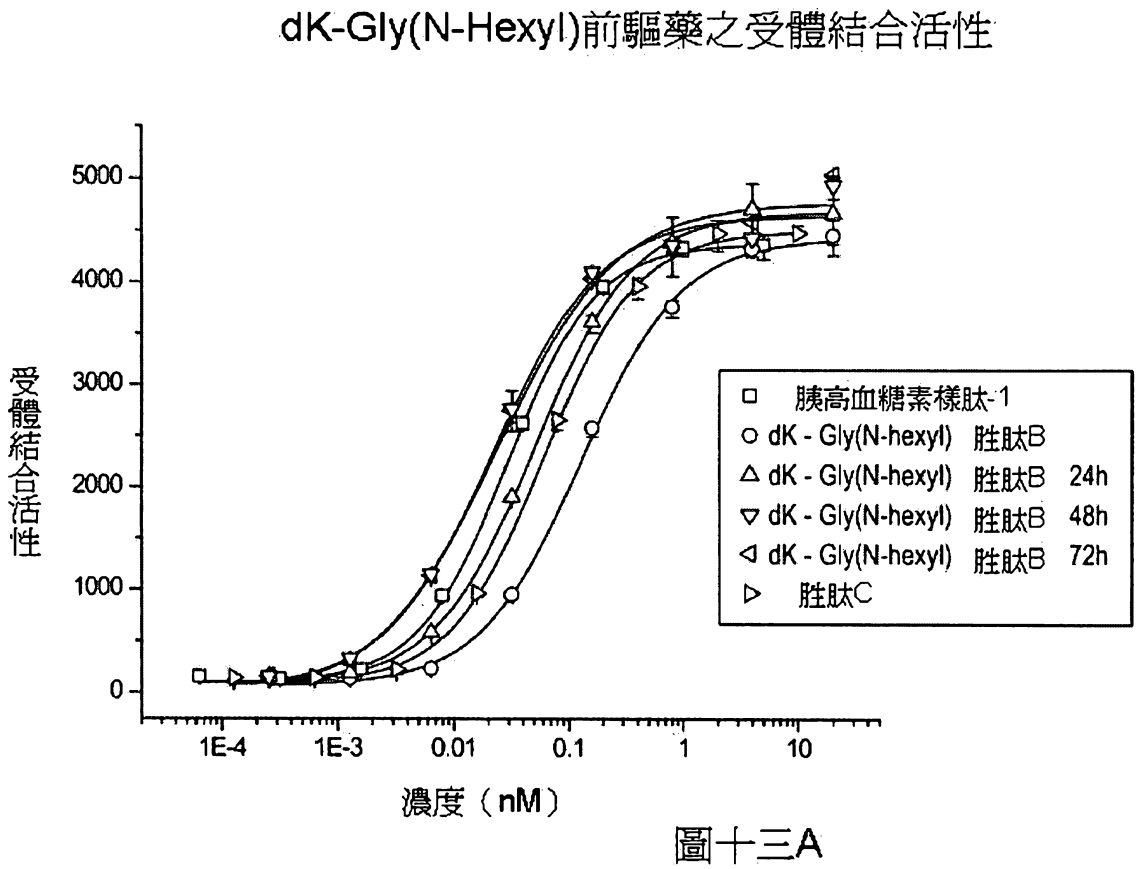


圖十一

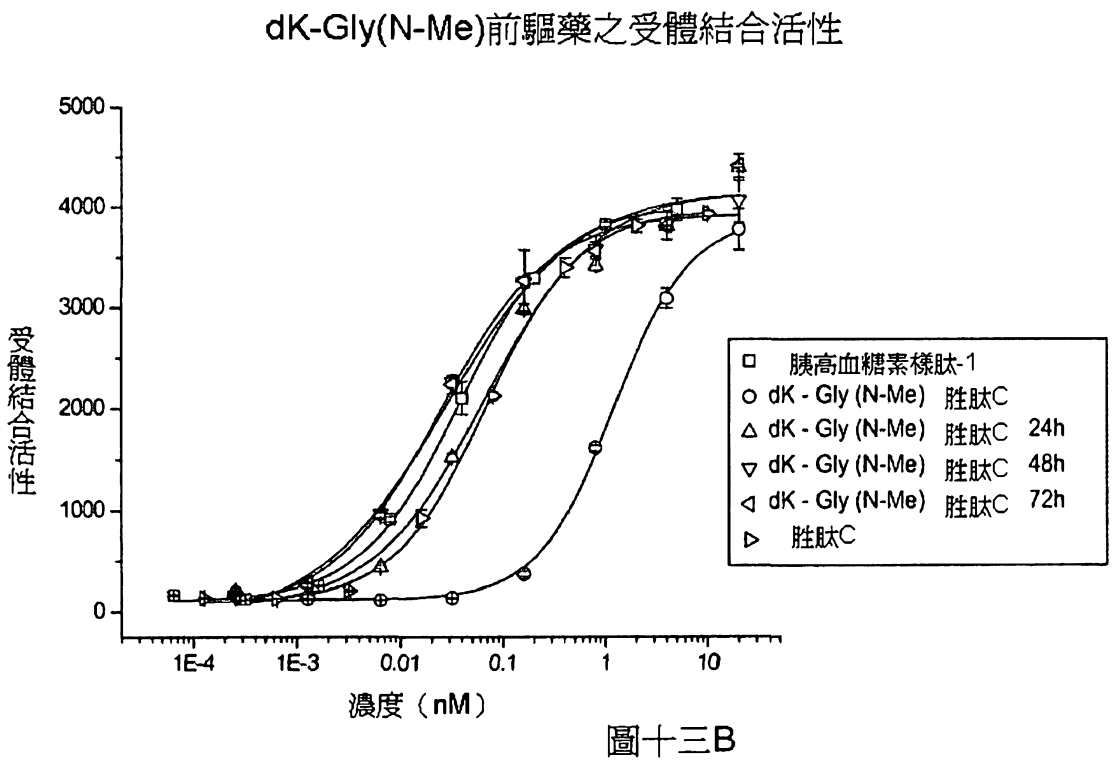
當前驅藥（10奈莫耳/公斤）作用時之體重變化



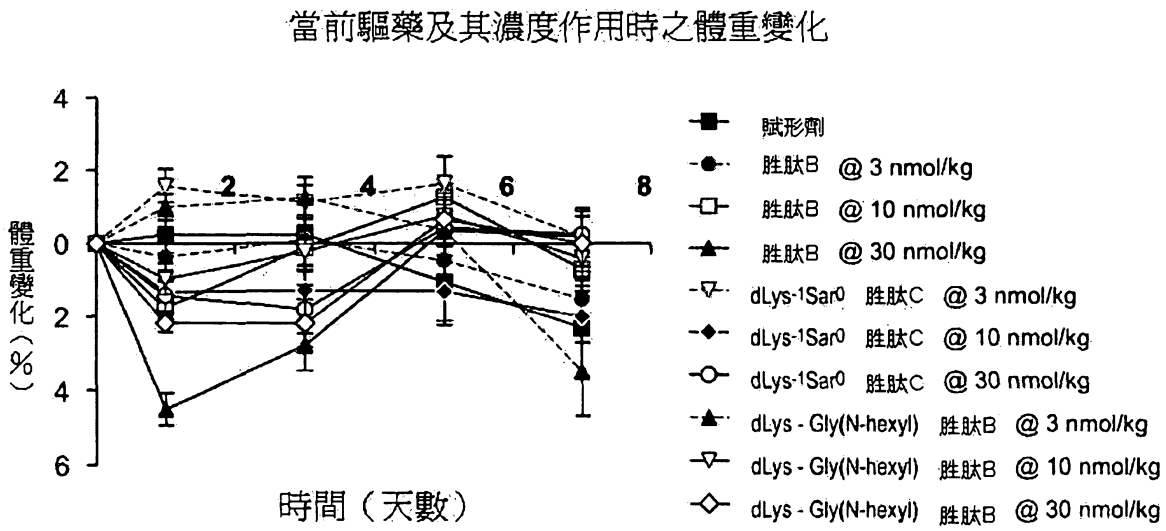
圖十二


dK-Gly(N-Hexyl)前驅藥之受體結合活性
受體結合活性
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
濃度（nM）
胰高血糖素樣肽-1
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 24h
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 48h
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 72h
胜肽C

圖十三A

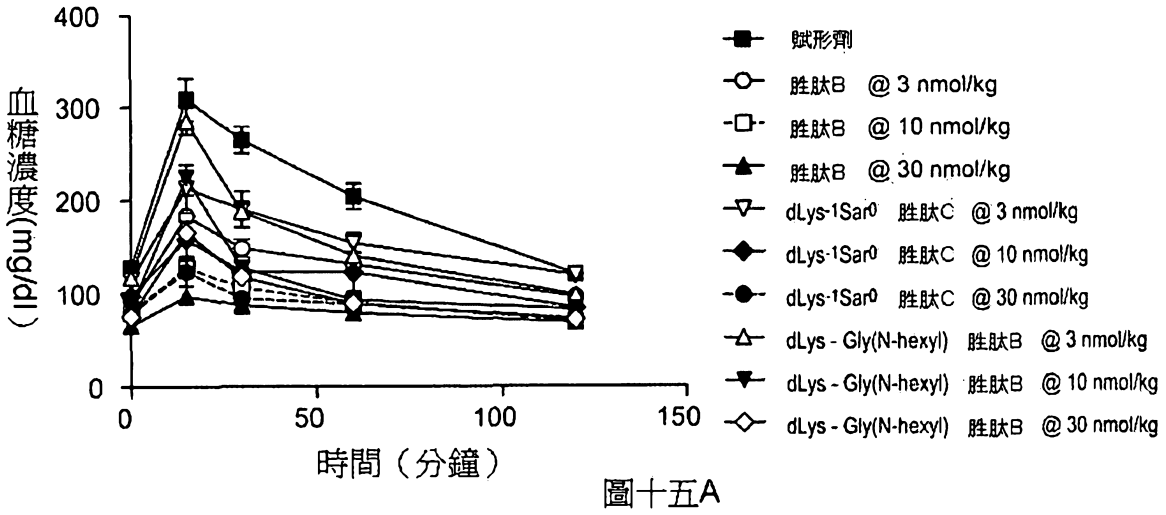

dK-Gly(N-Me)前驅藥之受體結合活性
受體結合活性
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
濃度（nM）
胰高血糖素樣肽-1
dK - Gly (N-Me) 胜肽C
dK - Gly (N-Me) 胜肽C 24h
dK - Gly (N-Me) 胜肽C 48h
dK - Gly (N-Me) 胜肽C 72h
胜肽C

圖十三B


當前驅藥及其濃度作用時之體重變化
體重變化（%）
4
2
0
2
4
6
2
4
6
8
時間（天數）
賦形劑
胜肽B @ 3 nmol/kg
胜肽B @ 10 nmol/kg
胜肽B @ 30 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 3 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 10 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 30 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 3 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 10 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 30 nmol/kg

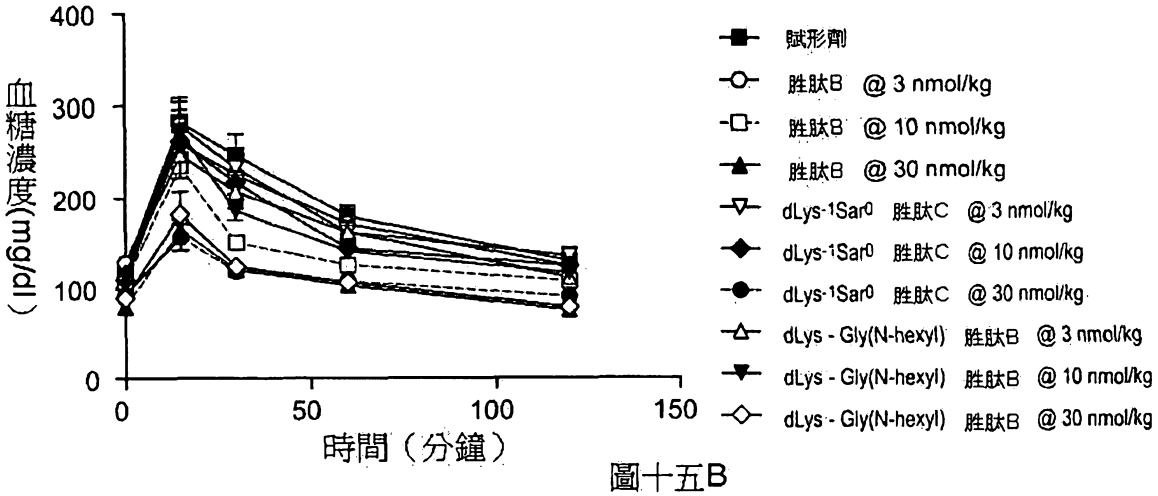
圖十四

第一天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度

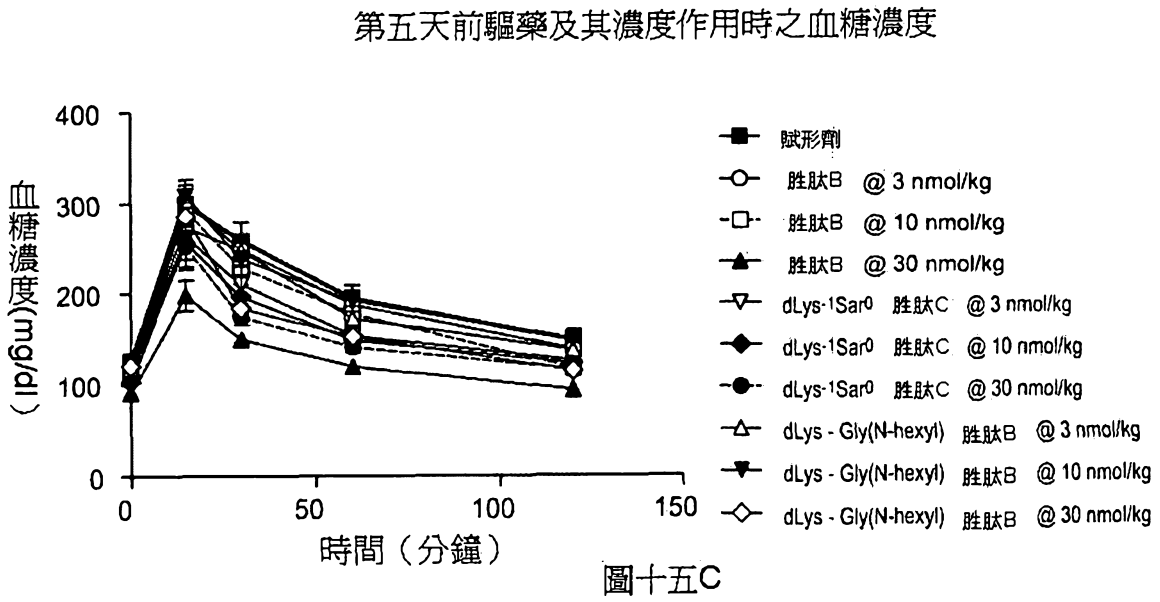


圖十五A

第三天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度

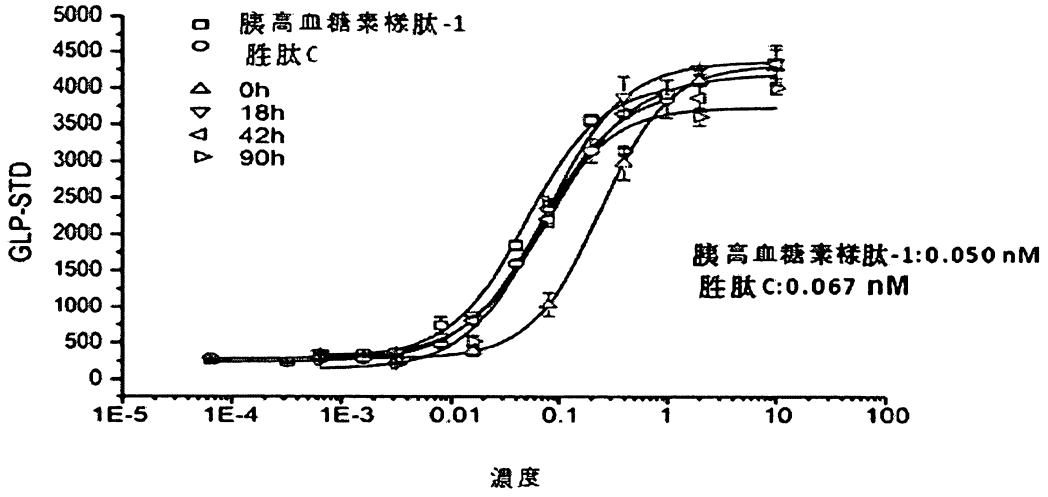


圖十五B


第五天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度
血糖濃度(mg/dl)
400
300
200
100
0
0
50
100
150
時間（分鐘）
賦形劑
胜肽B @ 3 nmol/kg
胜肽B @ 10 nmol/kg
胜肽B @ 30 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 3 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 10 nmol/kg
dLys-1Sar0 胜肽C @ 30 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 3 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 10 nmol/kg
dLys - Gly(N-hexyl) 胜肽B @ 30 nmol/kg

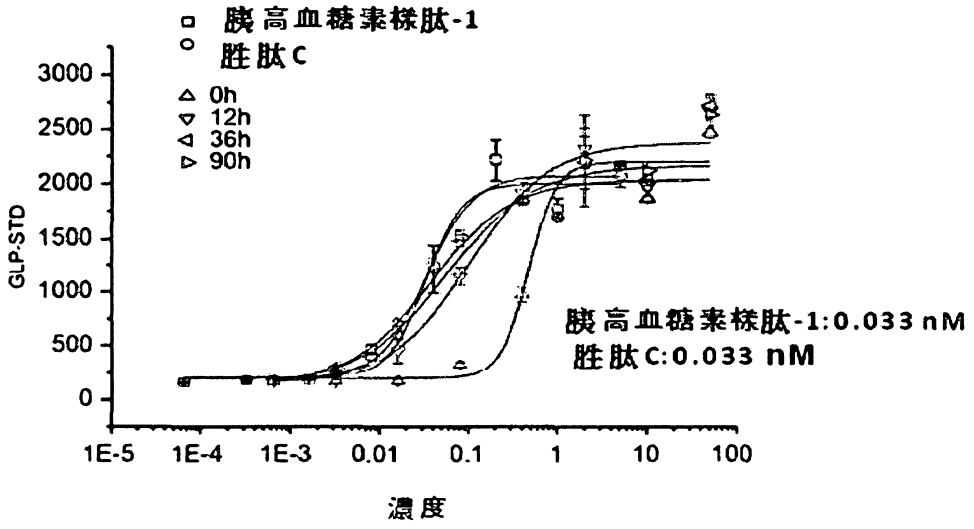
圖十五C

dLys^{-1}Gly(N-己基)^{0}胜肽C
$T_{1/2}$ 12hr 模式胜肽

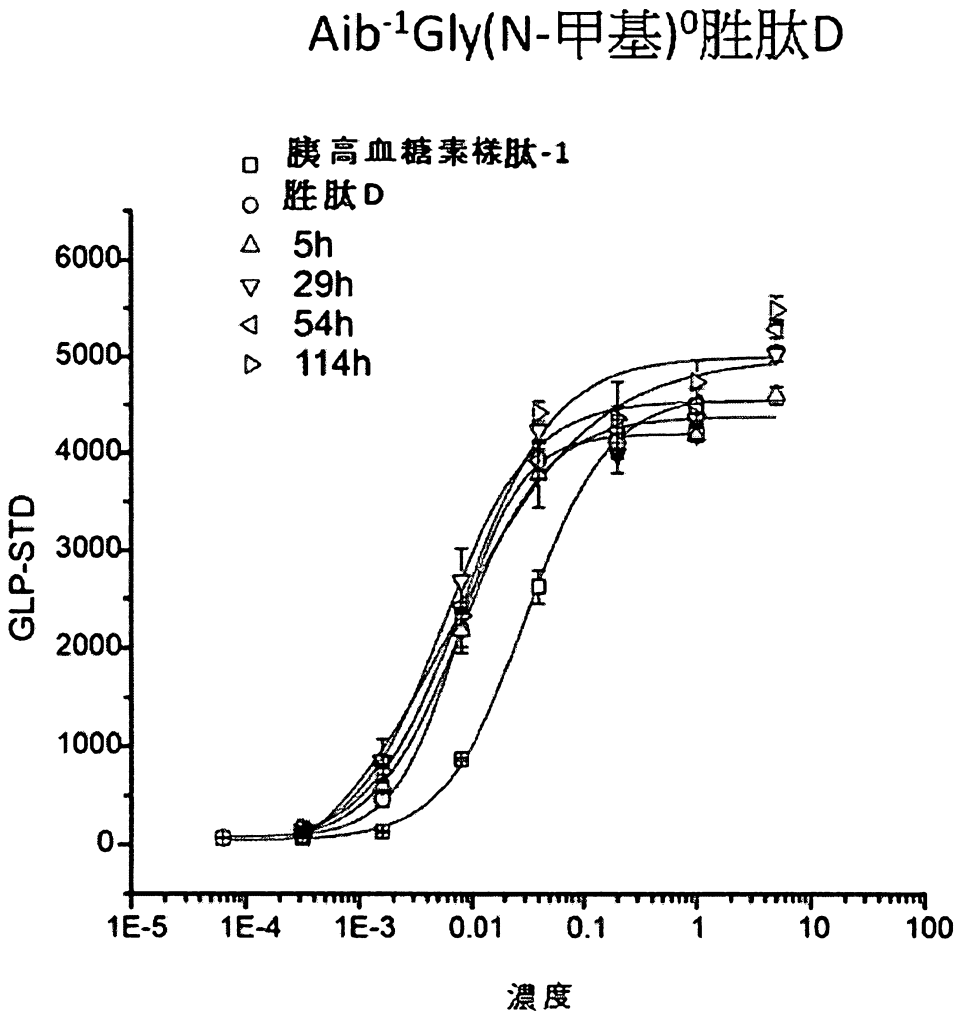


圖十六A

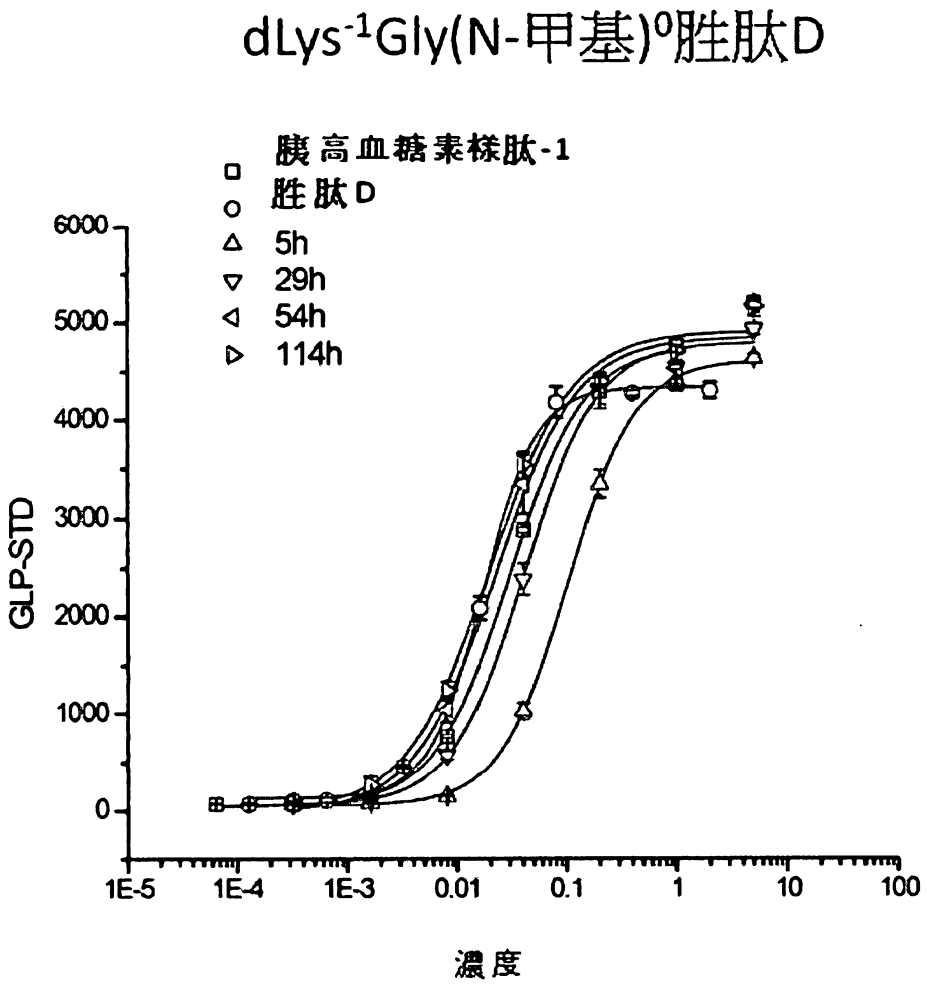
dLys^{-1}Gly(N-甲基)^{0}胜肽C
$T_{1/2}$ 30hr 模式胜肽



圖十六B

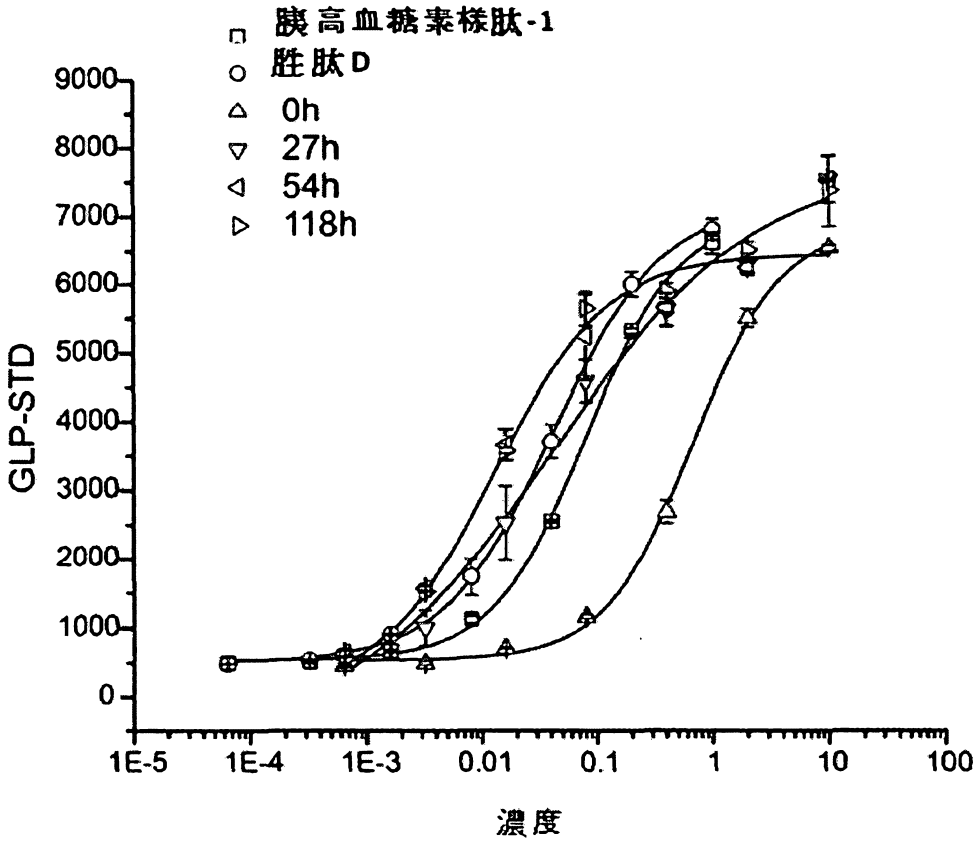

Aib-1Gly(N-甲基)0胜肽D
胰高血糖素样肽-1
胜肽D
5h
29h
54h
114h
GLP-STD
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-5
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
100
濃度

圖十七A


dLys-1Gly(N-甲基)0胜肽D
胰高血糖素樣肽-1
胜肽D
5h
29h
54h
114h
GLP-STD
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-5
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
100
濃度

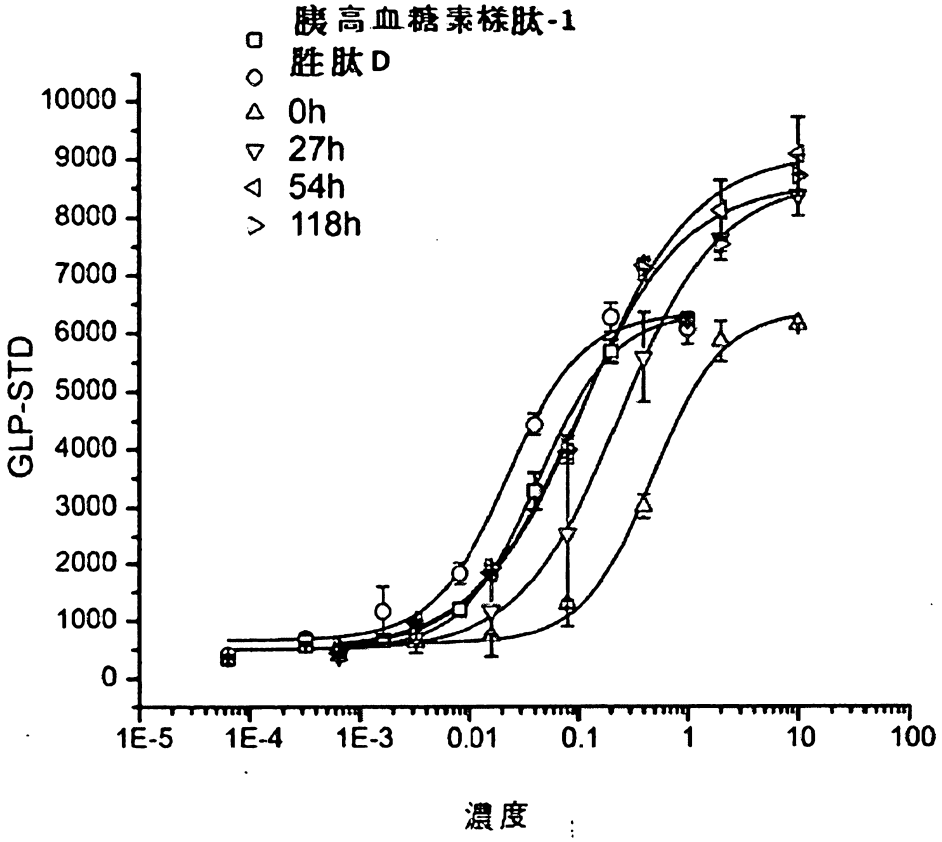
圖十七B

dLys^{-1}Gly(N-己基)^{0}胜肽D



圖十七C

dLys^{-1}Phe(N-甲基)^{0}胜肽D



圖十七D

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：圖（ 1 ）。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

（無元件代表符號）

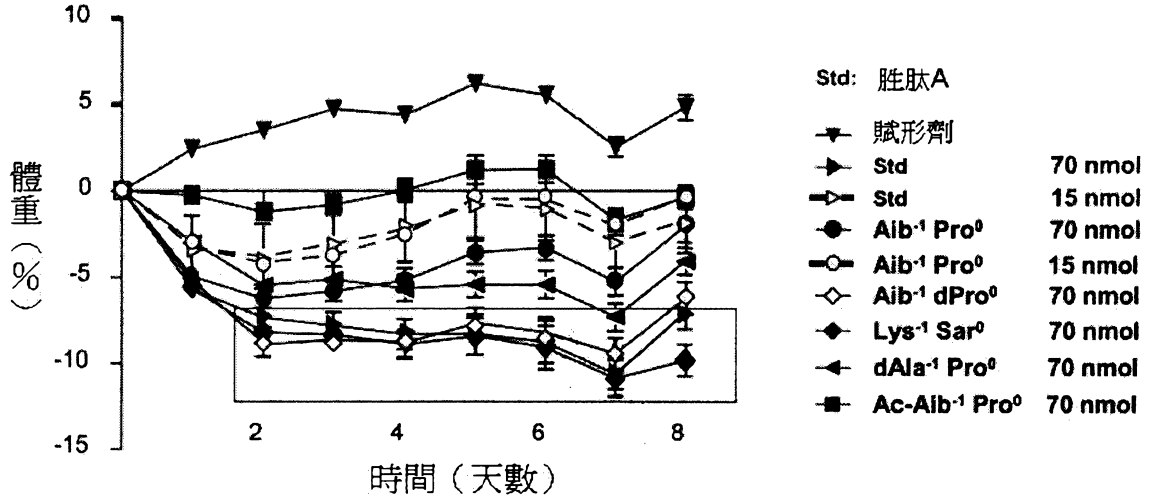
五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

修正 100年11月22日 補充

八、圖式：

當前驅藥作用時之體重變化

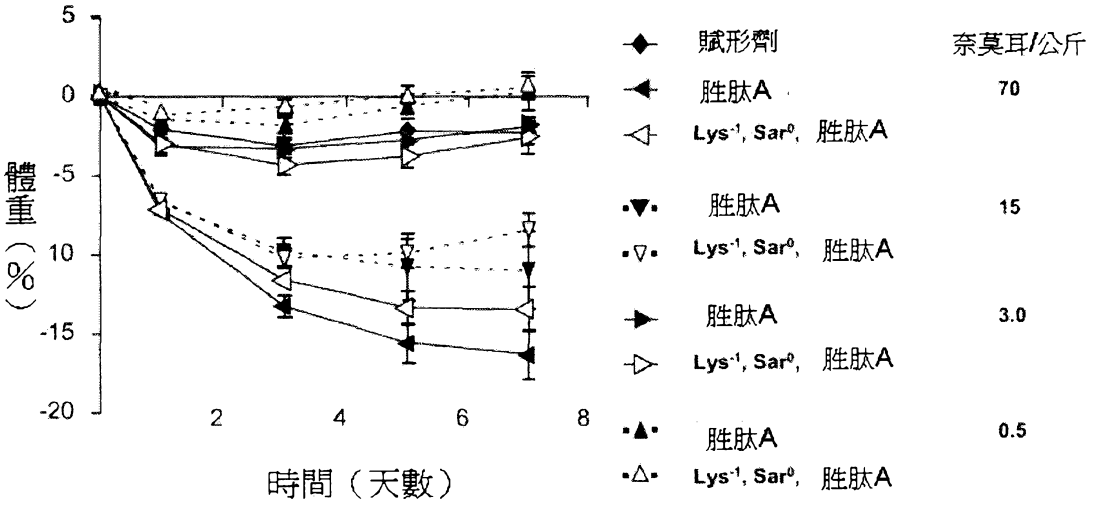
飲食誘導肥胖模式老鼠腹膜注射一週不同劑量（15或70奈莫耳/公斤）



圖一

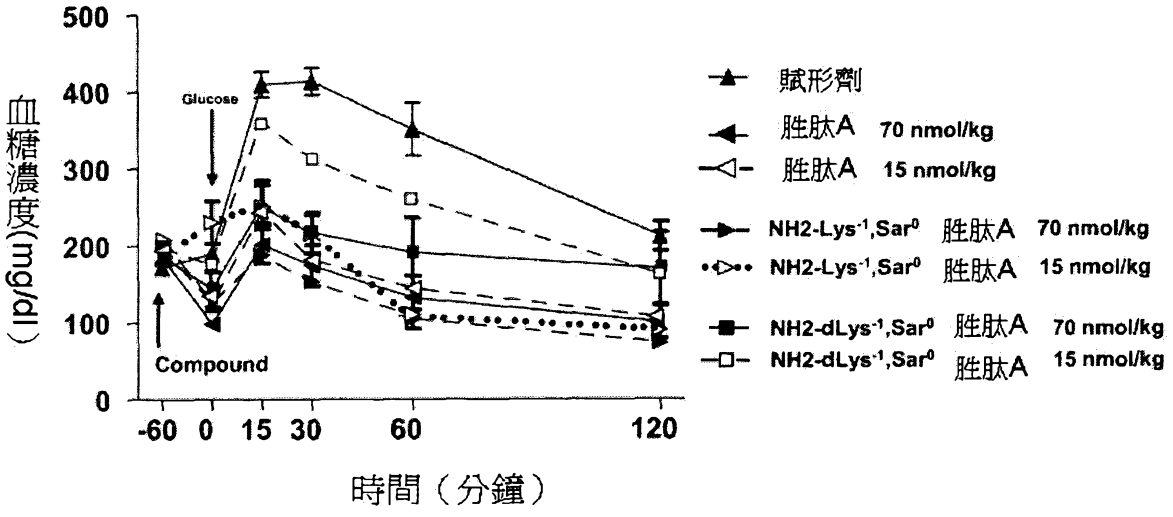
當前驅藥濃度作用時之體重變化

飲食誘導肥胖模式老鼠腹膜注射一週不同劑量（0.5、3、15或70奈莫耳/公斤）



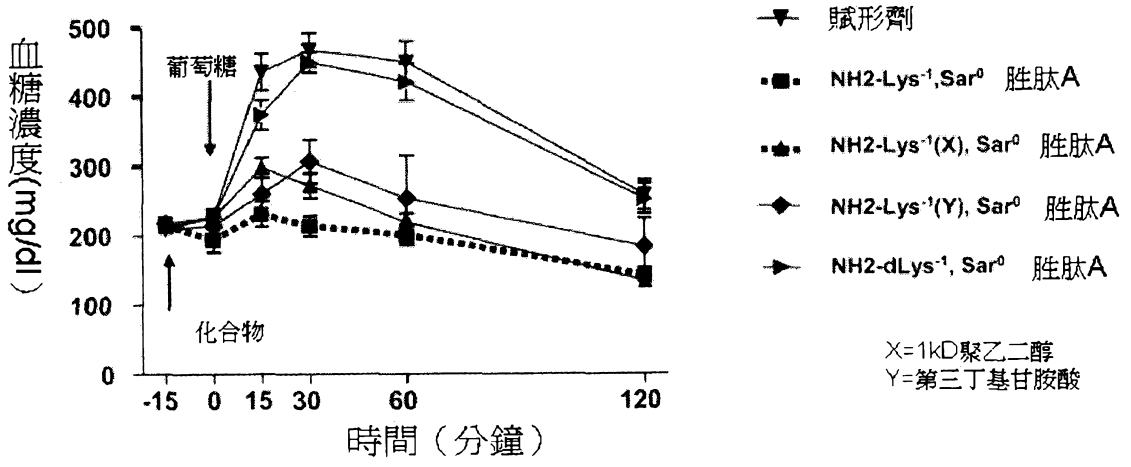
圖二

當前驅藥作用時之血糖濃度變化



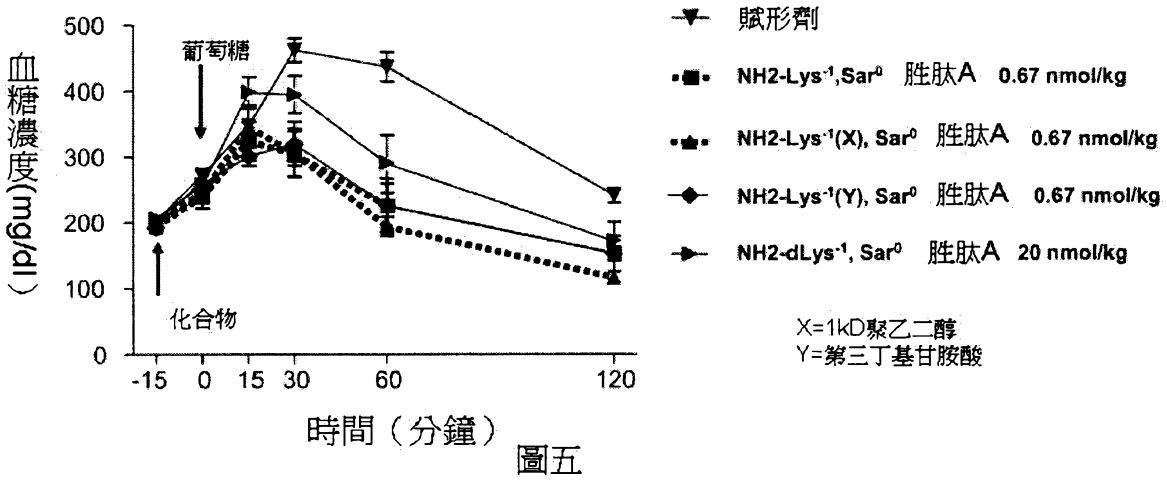
圖三

當前驅藥（2奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化



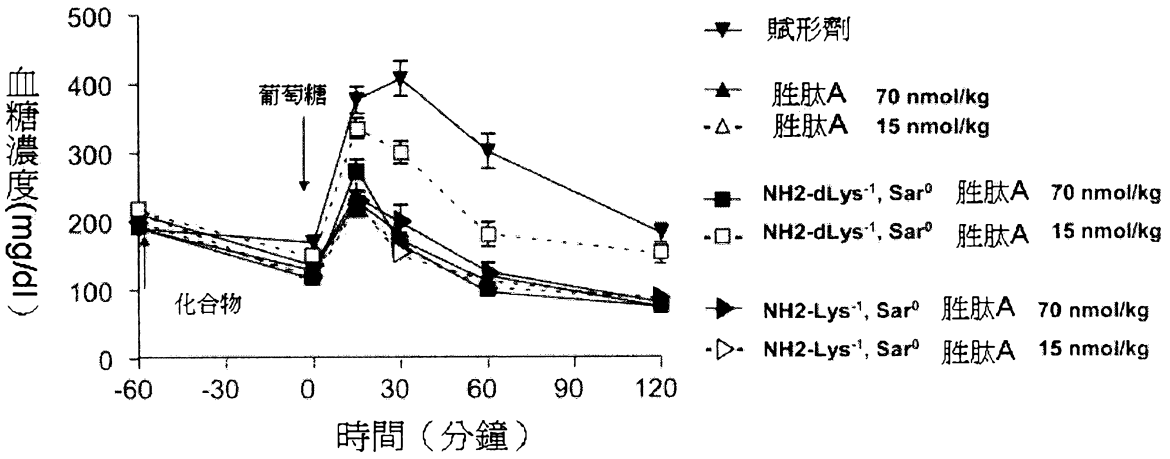
圖四

當前驅藥（0.67或20奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化



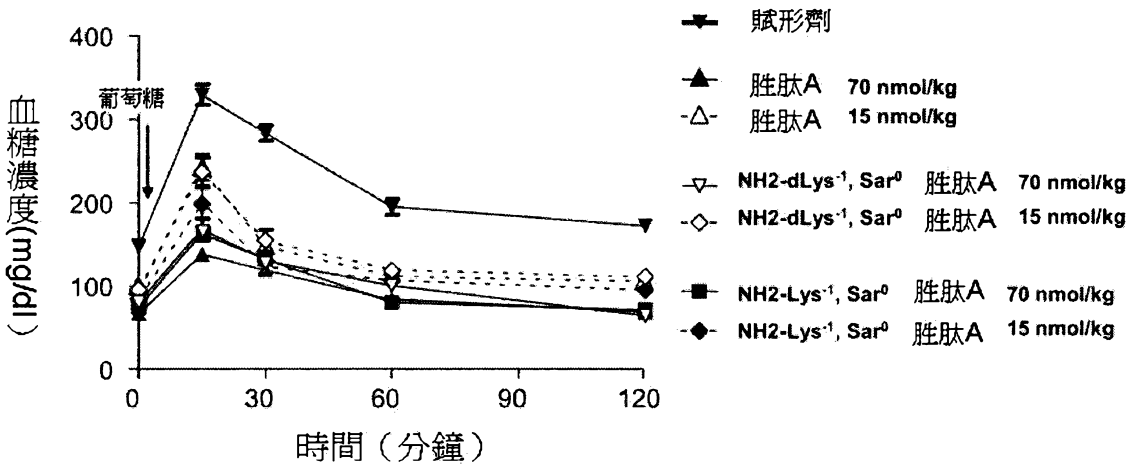
圖五

當前驅藥（15及70奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

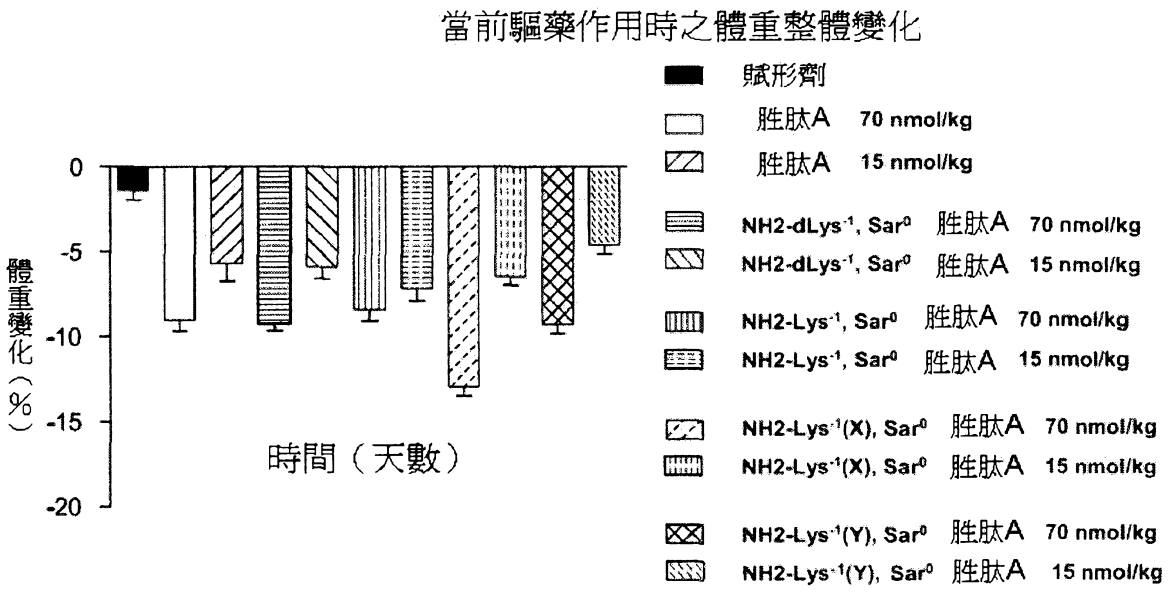


圖六

當前驅藥（15及70奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

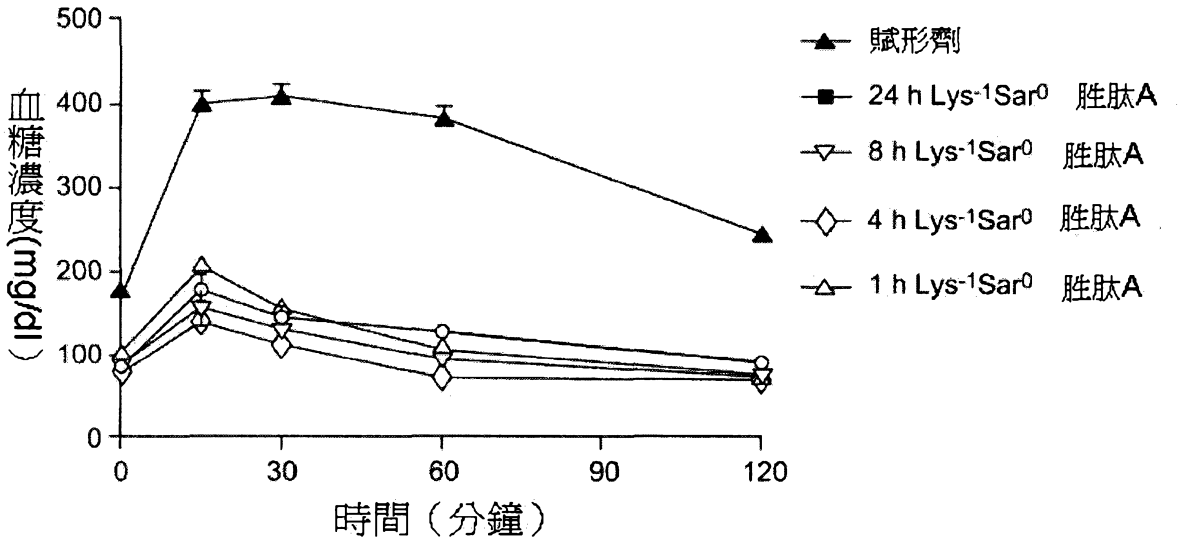


圖七


當前驅藥作用時之體重整體變化
賦形劑
胜肽A 70 nmol/kg
胜肽A 15 nmol/kg
NH2-dLys-1, Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-dLys-1, Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1, Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1, Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1(X), Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1(X), Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
NH2-Lys-1(Y), Sar0 胜肽A 70 nmol/kg
NH2-Lys-1(Y), Sar0 胜肽A 15 nmol/kg
體重變化（%）
0
-5
-10
-15
-20
時間（天數）
X=1kD聚乙二醇
Y=第三丁基甘胺酸

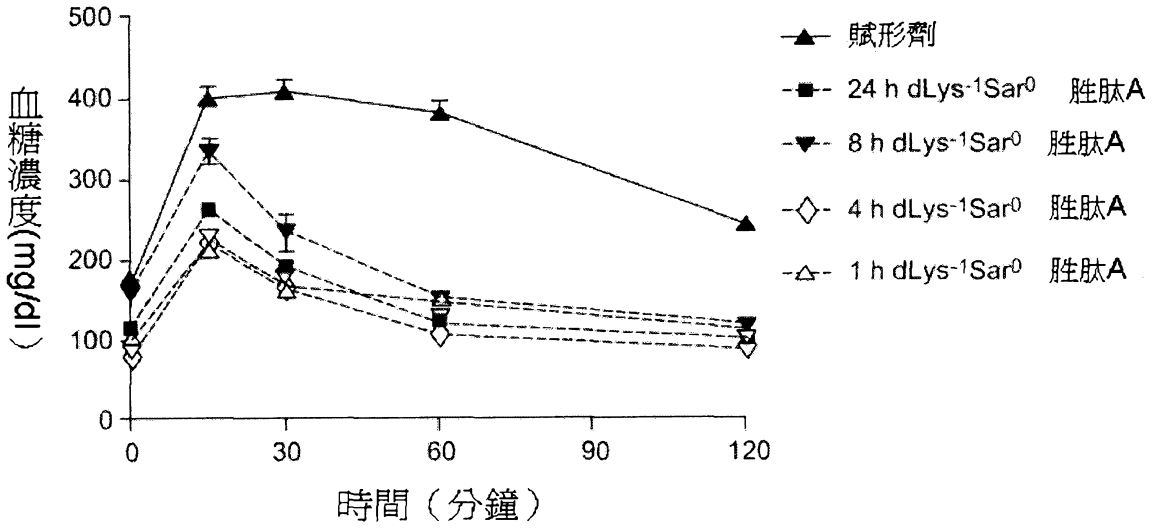
圖八

當前驅藥Lys-^{1}Sar^{0}作用時之血糖濃度變化



圖九A

當前驅藥dLys^{-1}Sar^{0}作用時之血糖濃度變化



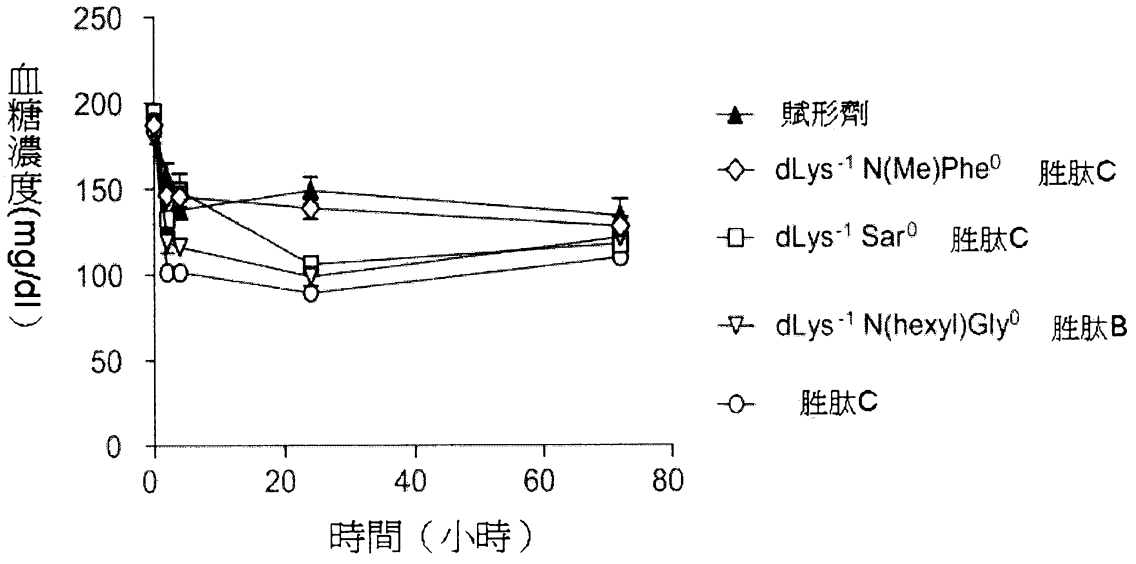
圖九B

胰高血糖素超級家族胜肽及胺基酸序列之排列

生長激素釋放素	YADAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDIMSR----------	29
組異肽	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESLM----------	27
血管活性腸生胜肽	HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN----------	28
垂體腺苷酸環化酶激活肽-38	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLAAVL----------	27
促胰島素分泌素-4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS---	39
胰高血糖素樣肽-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG----------	31
胰高血糖素	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT----------	29
調酸素	HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTKRNRNNIA-----	37
胃抑胜肽	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ	42
胰高血糖素樣肽-2	HADGSFSDEMNTIIDNLAARDFINWLIQTKITD---------	33
胰泌素	HSDGTFTSELSRLREGARLQRLLQGLV----------	27

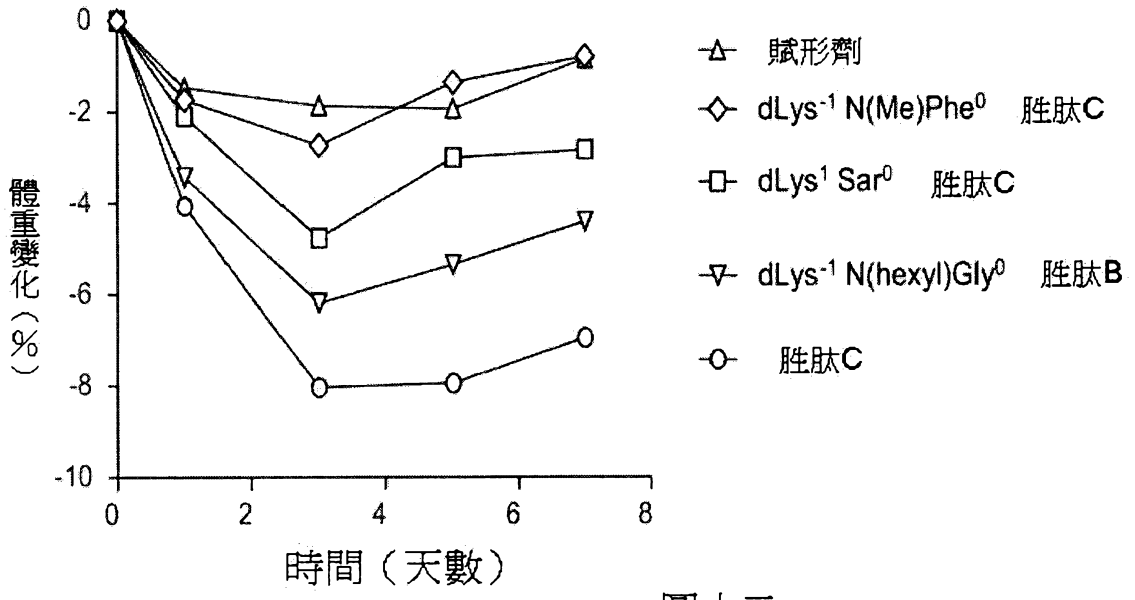
圖十

當前驅藥（10奈莫耳/公斤）作用時之血糖濃度變化

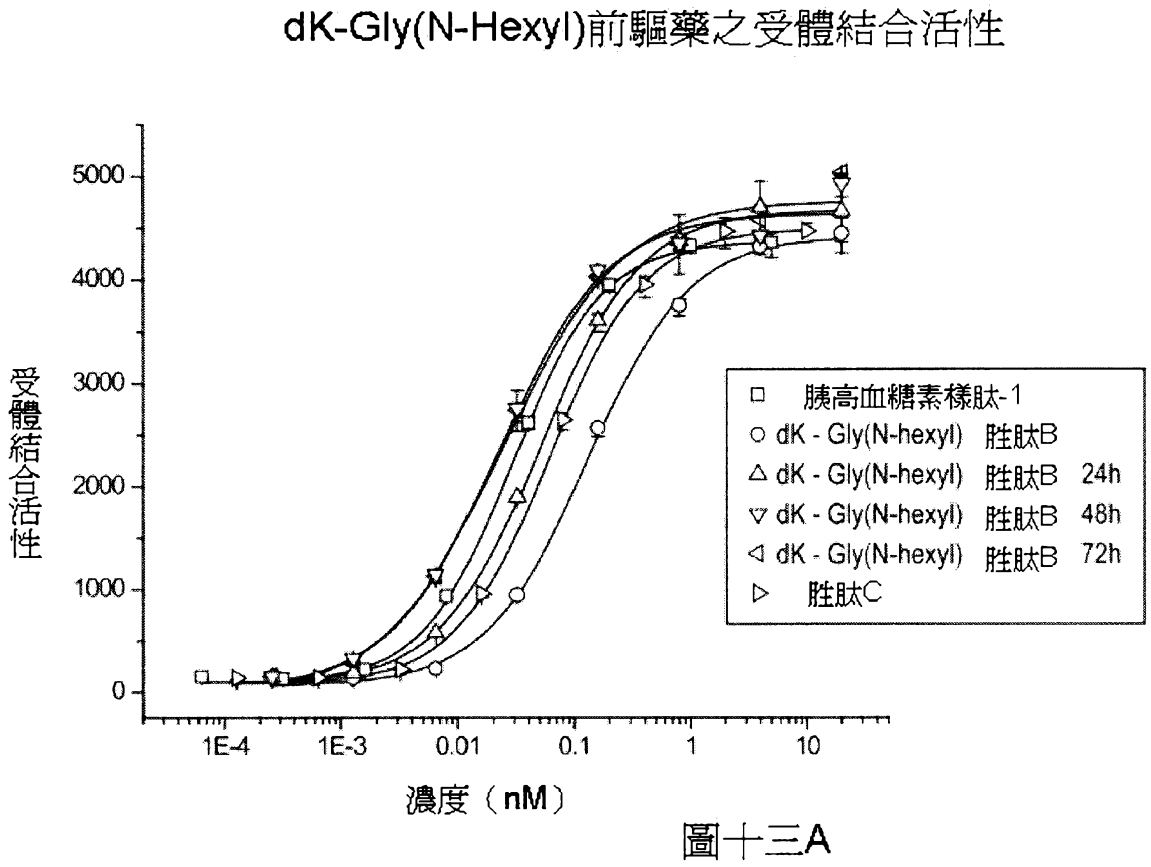


圖十一

當前驅藥（10奈莫耳/公斤）作用時之體重變化

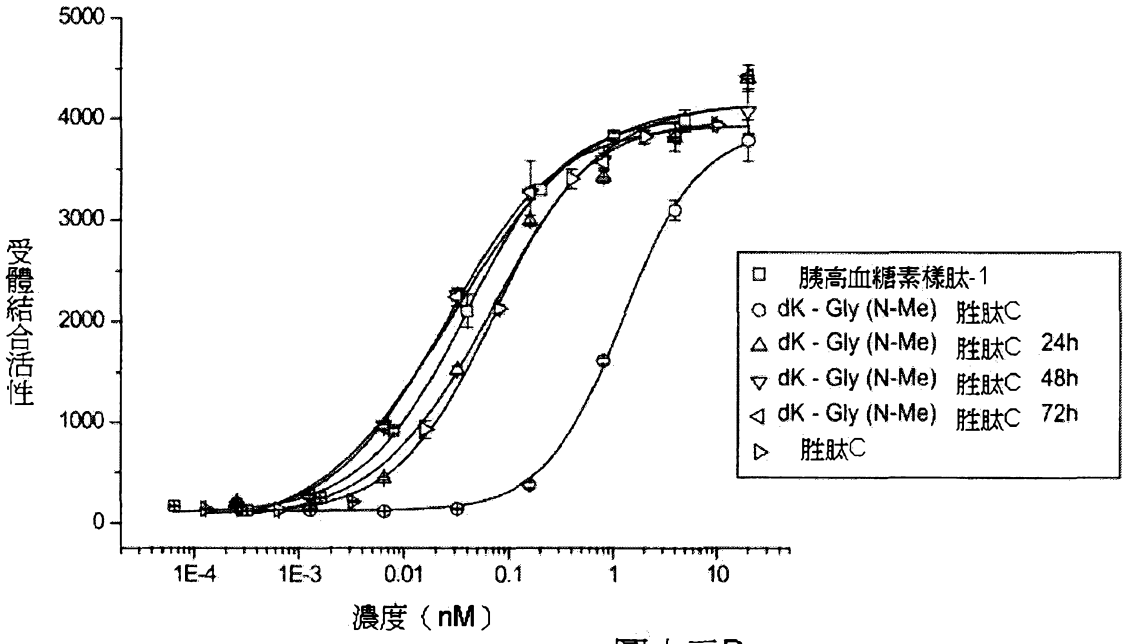


圖十二


dK-Gly(N-Hexyl)前驅藥之受體結合活性
受體結合活性
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
濃度（nM）
胰高血糖素樣肽-1
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 24h
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 48h
dK - Gly(N-hexyl) 胜肽B 72h
胜肽C

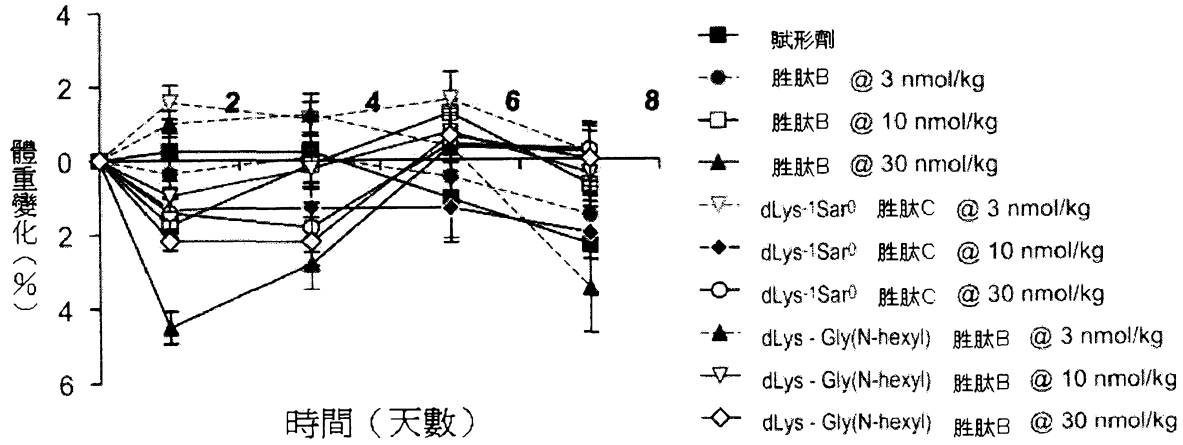
圖十三A

dK-Gly(N-Me)前驅藥之受體結合活性



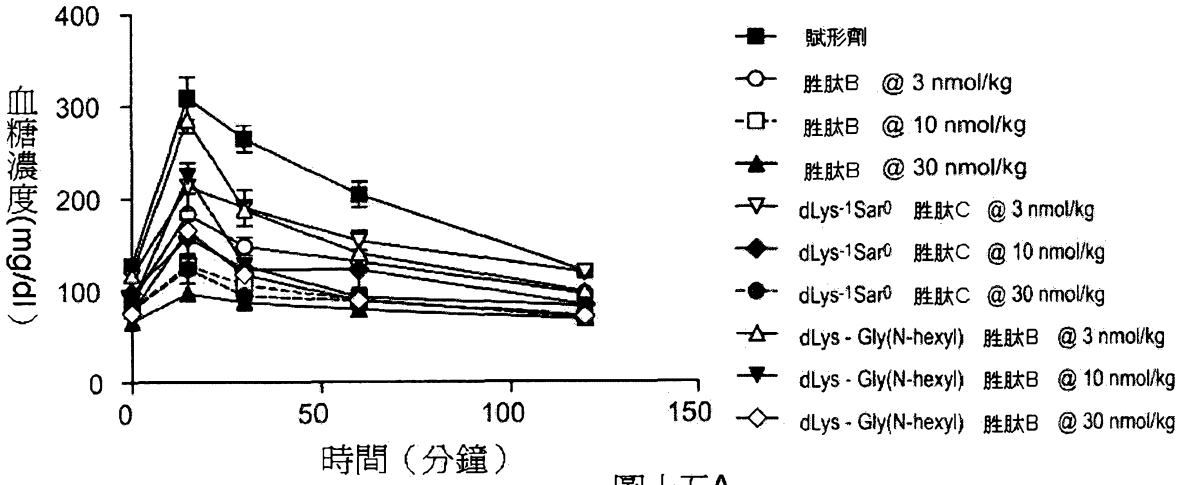
圖十三B

當前驅藥及其濃度作用時之體重變化



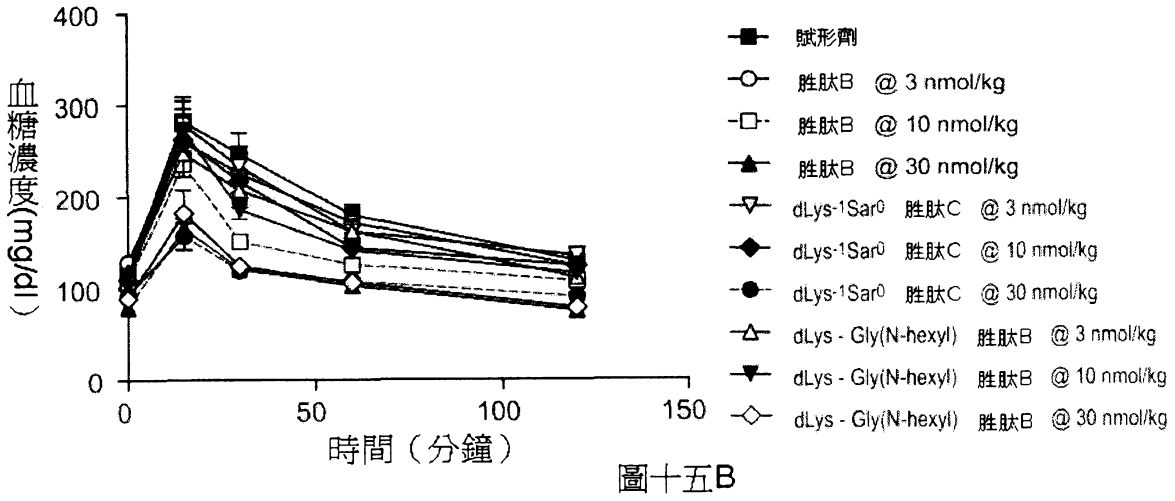
圖十四

第一天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度



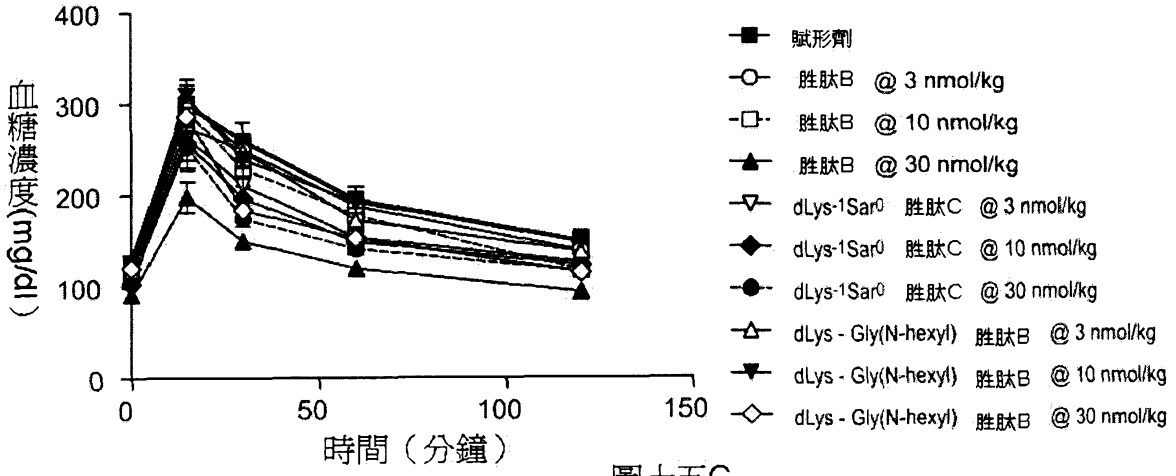
圖十五A

第三天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度



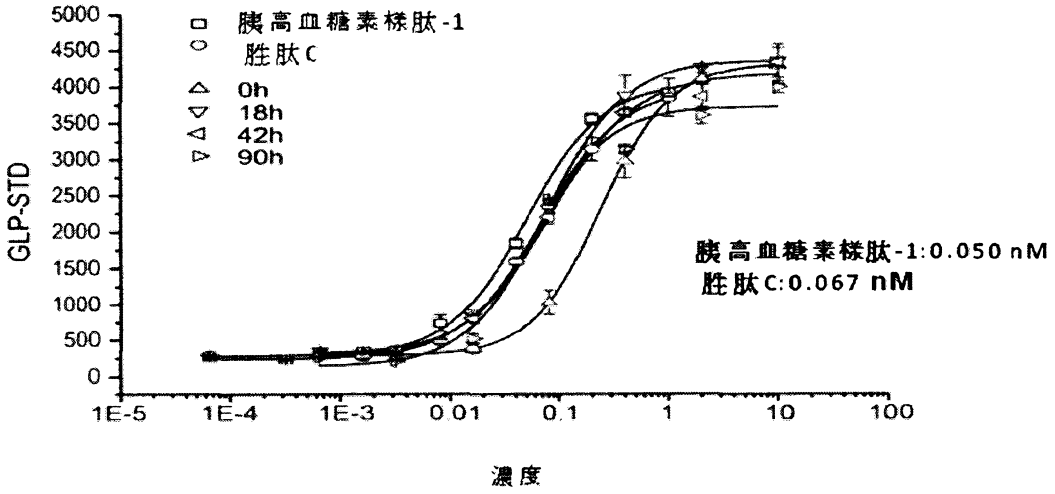
圖十五B

第五天前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度



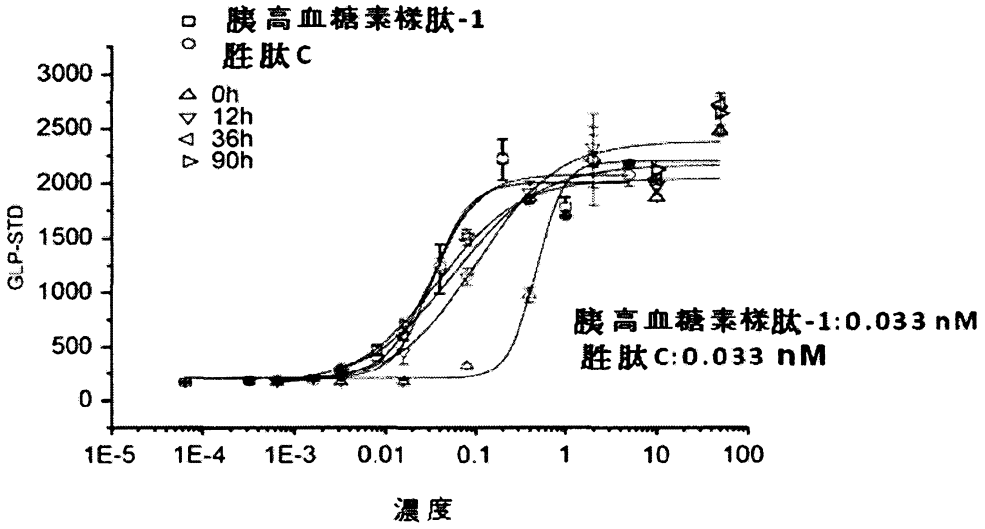
圖十五C

dLys^{-1}Gly(N-己基)^{0}胜肽C
$T_{1/2}$ 12hr 模式胜肽



圖十六A

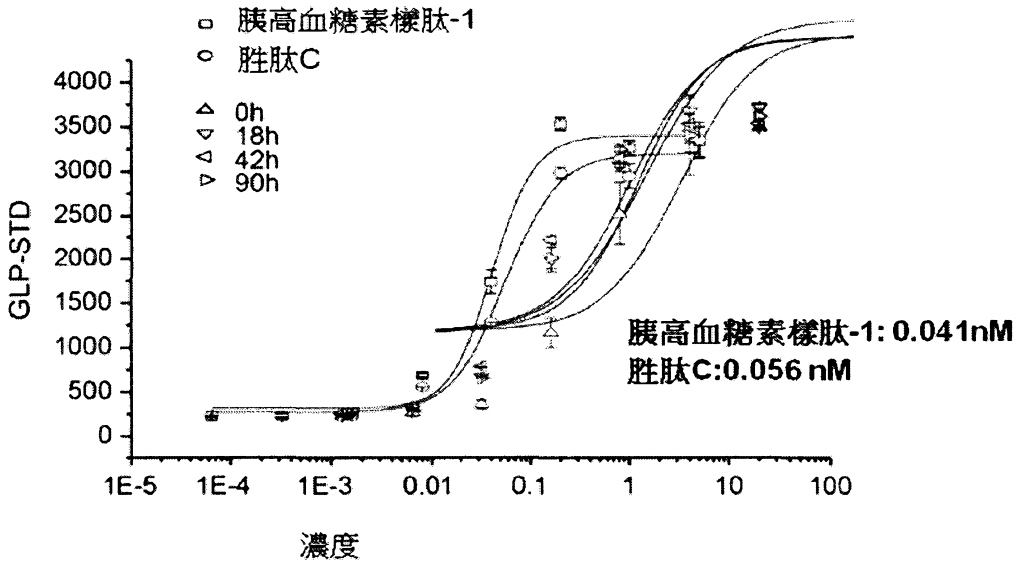
dLys^{-1}Gly(N-甲基)^{0}胜肽C
$T_{1/2}$ 30hr 模式胜肽



圖十六B

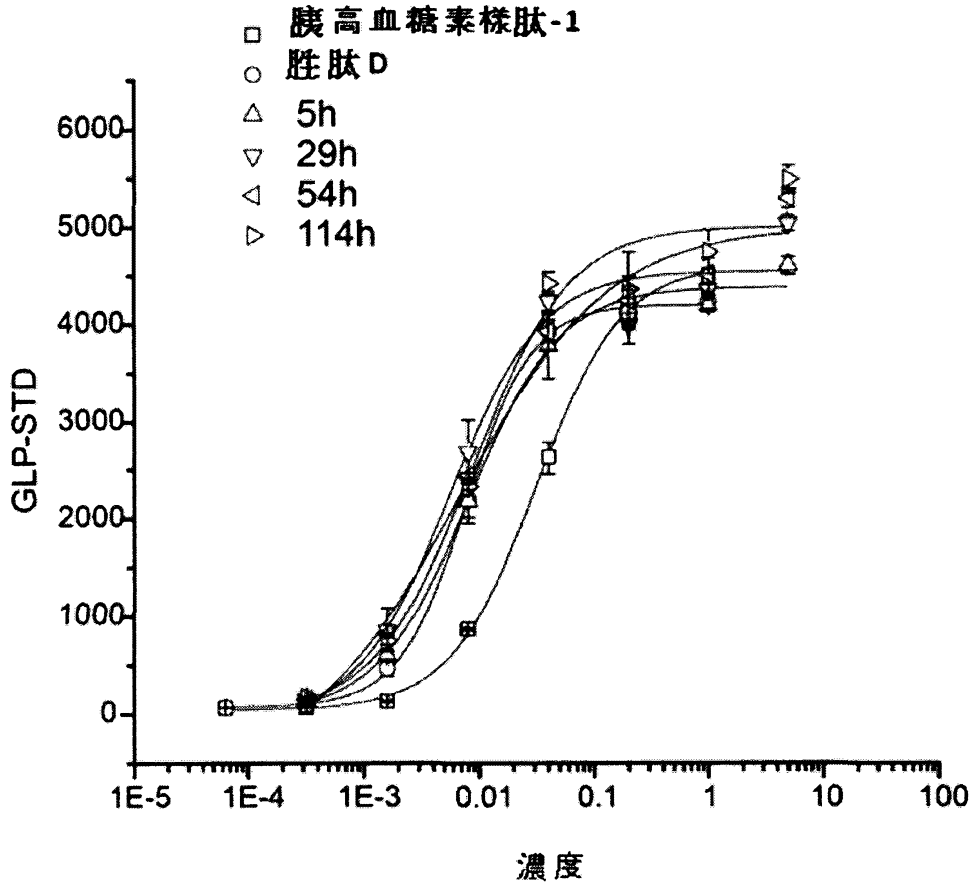
dLys^{-1}Phe(N-甲基)^{0}胜肽C

$T_{1/2}$ 70hr 模式胜肽



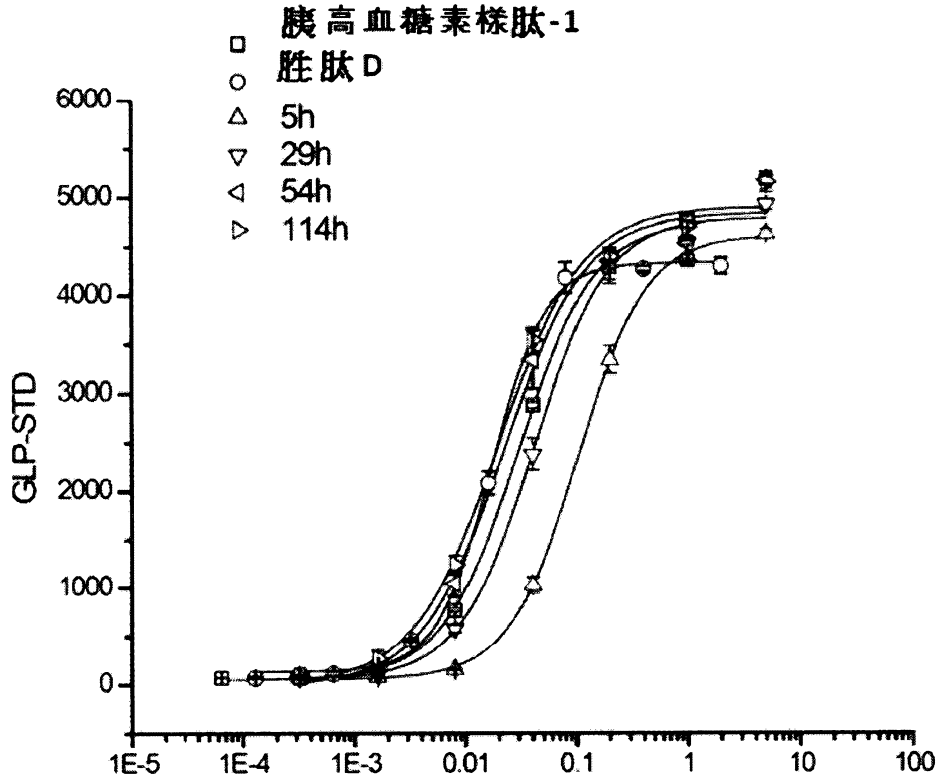
圖十六C

Aib^{-1}Gly(N-甲基)^{0}胜肽D

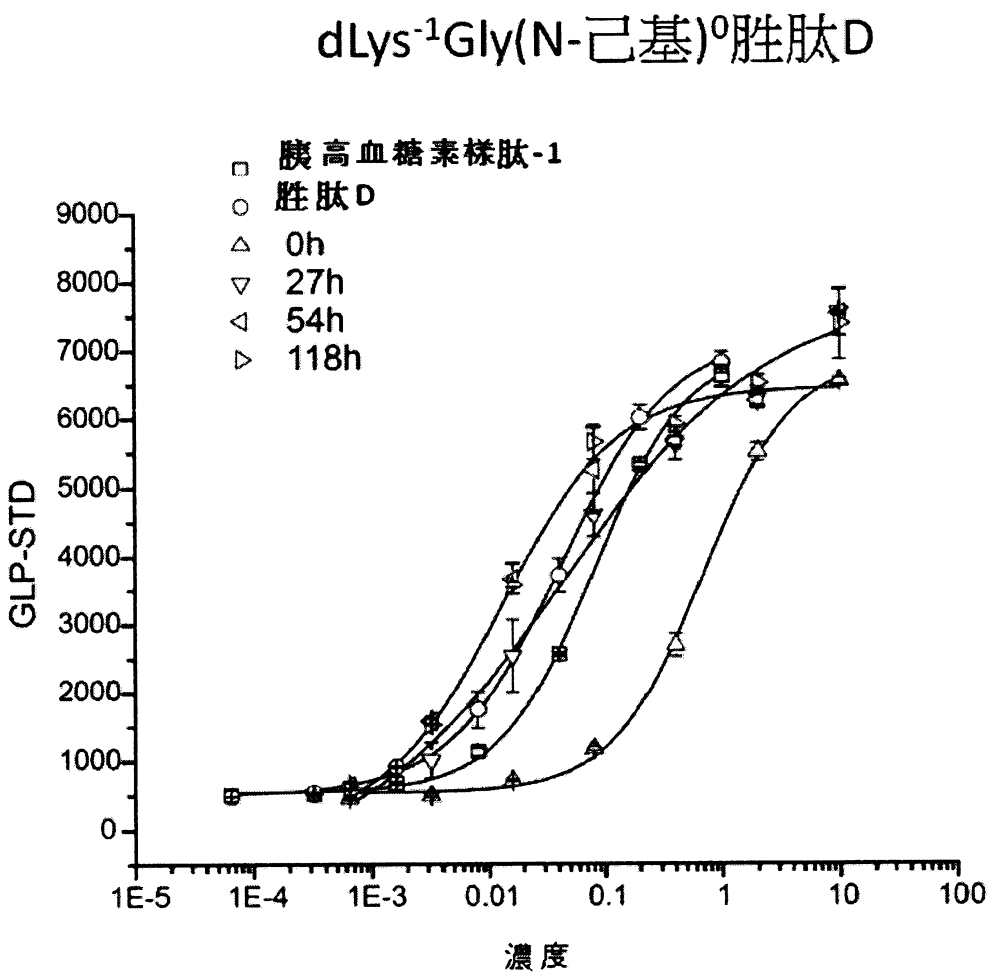


圖十七A

dLys^{-1}Gly(N-甲基)^{0}胜肽D

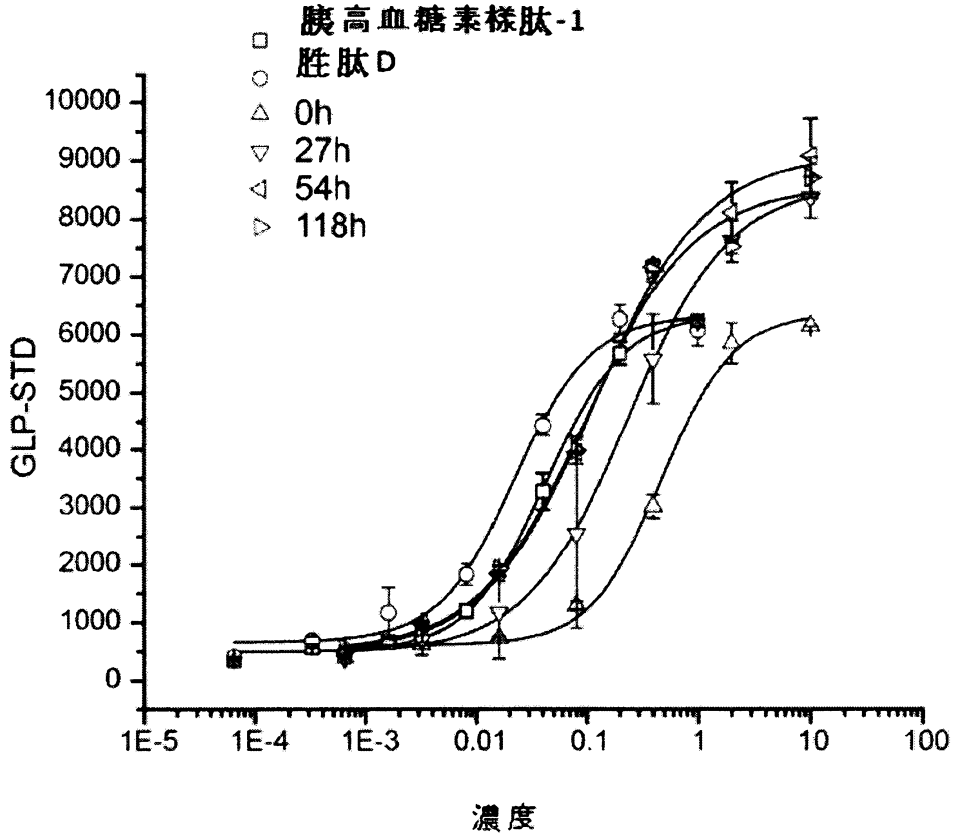


圖十七B


dLys-1Gly(N-己基)0胜肽D
胰高血糖素样肽-1
胜肽D
0h
27h
54h
118h
GLP-STD
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
1E-5
1E-4
1E-3
0.01
0.1
1
10
100
濃度

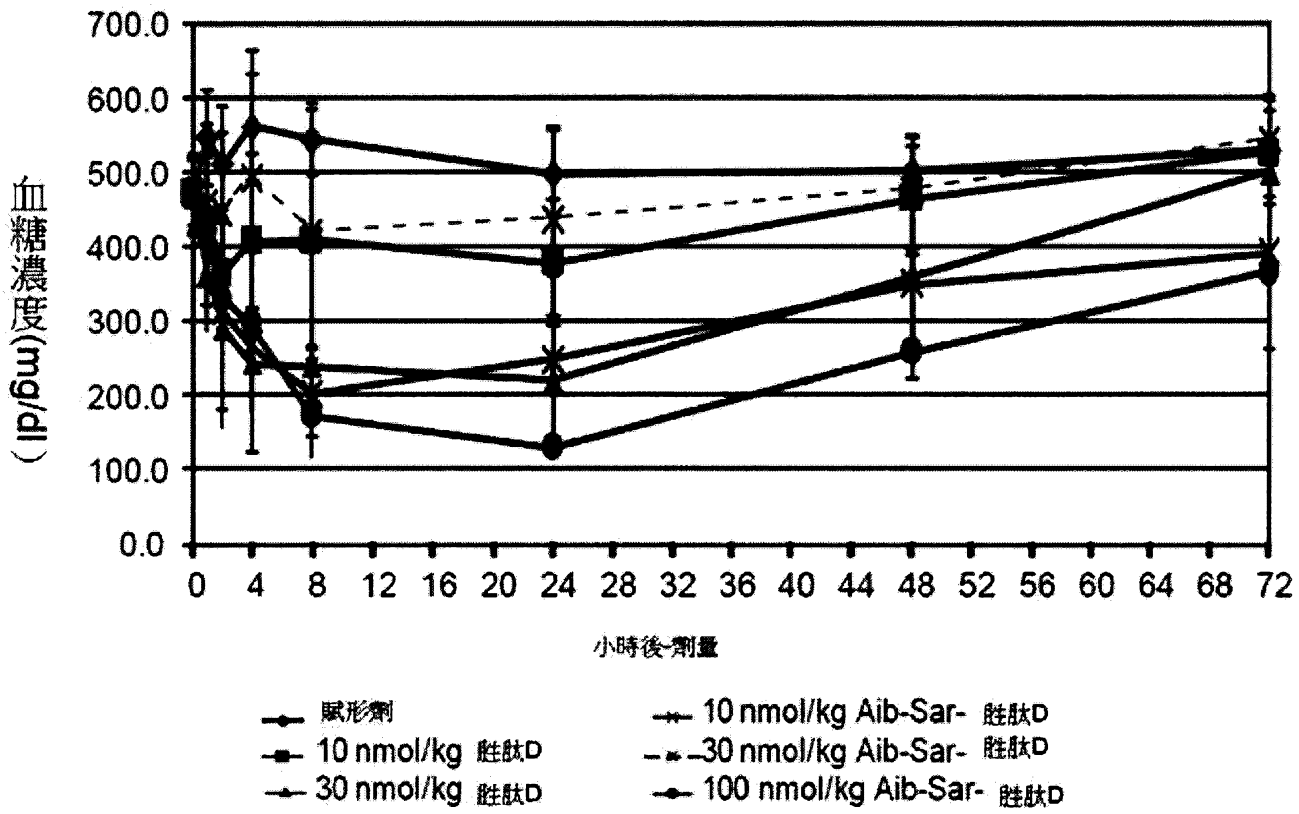
圖十七C

dLys^{-1}Phe(N-甲基)^{0}胜肽D



圖十七D

72小時時程前驅藥及其濃度作用時之血糖濃度



圖十八