



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0102470
(43) 공개일자 2013년09월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7033177
(22) 출원일자(국제) 2011년06월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2012년12월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/040330
(87) 국제공개번호 WO 2011/163012
국제공개일자 2011년12월29일
- (30) 우선권주장
61/358,188 2010년06월24일 미국(US)
- (71) 출원인
인디애나 유니버시티 리서치 앤드 테크놀로지 코퍼레이션
미합중국 인디애나주 46202 인디애나폴리스 10번가 웨스트 351
- (72) 발명자
디마르치, 리차드 디.
미국, 인디애나주 46033, 카멜, 윌밍턴 드라이브 10890
코우, 빈빈
미국, 인디애나주 47403, 블루밍턴, 웨스트 베드록 로드 5684
- (74) 대리인
강명구

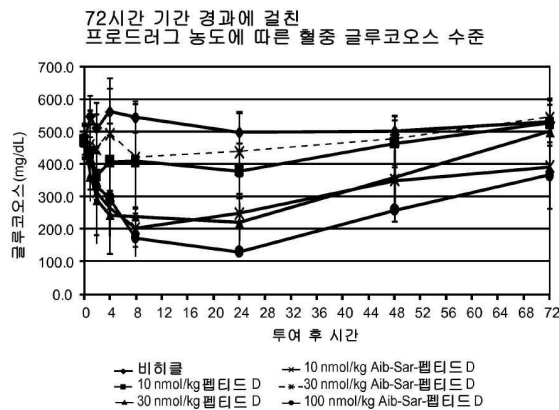
전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 아미드계 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드러그

(57) 요약

글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드러그 제형이 제공되며 여기서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 디펩티드가 글루카곤 슈퍼패밀리에 아미드 결합을 통해 연결됨으로써 변형되었다. 본 명세서에 개시된 프로드러그는 연장된 반감기를 가지며 생리학적 조건에서 화학적 불안정성에 의해 유발되는 비-효소적 반응을 통해 활성 형태로 전환된다.

대표도 - 도18



특허청구의 범위

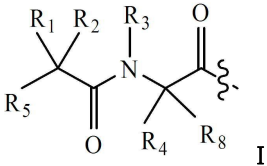
청구항 1

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬 (W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

R_4 및 R_8 은 각각 H이고;

R_5 는 NHR₆이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R_6 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R_7 은 H, OH, 할로, (C_1 - C_7 알킬), (C_2 - C_7 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C_1 - C_7 알킬), CO₂H, CO₂(C_1 - C_7 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이고;

단서조항으로 A-B가 Q의 N-말단 상의 알파 아미노 기에 연결되고 (i) R_1 및 R_2 는 모두 H이고, (ii) R_3 은 메틸인 경우, Q는 F⁷GLP-1(8-37)이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, B는 글리신(N-메틸), 글리신(N-에틸), 글리신(N-프로필), 글리신(N-부틸), 글리신(N-펜틸), 글리신(N-헥실), 글리신(N-헵틸), 및 글리신(N-옥틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 3

제2항에 있어서, B는 글리신(N-메틸)인 프로드러그.

청구항 4

제2항에 있어서, B는 글리신(N-헥실)인 프로드러그.

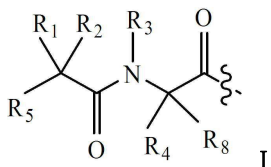
청구항 5

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_1-C_{18}$ 알킬)OH, $(C_1-C_{18}$ 알킬)SH, $(C_2-C_3$ 알킬)SCH₃, $(C_1-C_4$ 알킬)CONH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)COOH, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), $(C_0-C_4$ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), $(C_0-C_4$ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)₇, $(C_1-C_4$ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C_1-C_{12} 알킬 (W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

R_4 는 CH₃, CH₂(C_1-C_{10} 알킬), CH₂(C_2-C_{10} 알케닐), CH₂(C_0-C_{10} 알킬)OH, CH₂(C_0-C_{10} 알킬)SH, CH₂(C_0-C_3 알킬)SCH₃, CH₂(C_0-C_3 알킬)CONH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)COOH, CH₂(C_0-C_3 알킬)NH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), CH₂(C_0-C_3 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), CH₂(C_0-C_3 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)₇, CH₂(C_1-C_3 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 CH₂(C_0-C_{12} 알킬)(W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R_8 은 H이고;

R_5 는 NHR₆이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R_6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R_7 은 H, OH, 할로, $(C_1-C_7$ 알킬), $(C_2-C_7$ 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C_1-C_7 알킬), CO₂H, CO₂(C_1-C_7 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이고;

임의적으로 A-B로서의 Gly-Pro는 배제된다.

청구항 6

제5항에 있어서, R_4 는 CH₃, CH₂(C_1-C_4 알킬), CH₂(C_1-C_4 알케닐), CH₂(C_0-C_4 알킬)OH, CH₂(C_0-C_4 알킬)SH, CH₂(C_0-C_3 알킬)SCH₃, CH₂(C_0-C_3 알킬)CONH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)COOH, CH₂(C_0-C_4 알킬)NH₂, 및 CH₂(C_0-C_3 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂로 이

루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 7

제6항에 있어서, B는 알라닌(N-C₁-C₁₀알킬), 류신(N-C₁-C₁₀알킬), 메티오닌(N-C₁-C₁₀알킬), 아스파라긴(N-C₁-C₁₀알킬), 글루탐산(N-C₁-C₁₀알킬), 아스파르트산(N-C₁-C₁₀알킬), 글루타민(N-C₁-C₁₀알킬), 히스티딘(N-C₁-C₁₀알킬), 리신(N-C₁-C₁₀알킬), 아르기닌(N-C₁-C₁₀알킬), 세린(N-C₁-C₁₀알킬), 및 시스테인(N-C₁-C₁₀알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 8

제7항에 있어서, B는 알라닌(N-C₁-C₆알킬), 류신(N-C₁-C₆알킬), 메티오닌(N-C₁-C₆알킬), 아스파라긴(N-C₁-C₆알킬), 글루탐산(N-C₁-C₆알킬), 아스파르트산(N-C₁-C₆알킬), 글루타민(N-C₁-C₆알킬), 히스티딘(N-C₁-C₆알킬), 리신(N-C₁-C₆알킬), 아르기닌(N-C₁-C₆알킬), 세린(N-C₁-C₆알킬), 및 시스테인(N-C₁-C₆알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 9

제8항에 있어서, B는 알라닌(N-메틸), 류신(N-메틸), 메티오닌(N-메틸), 아스파라긴(N-메틸), 글루탐산(N-메틸), 아스파르트산(N-메틸), 글루타민(N-메틸), 히스티딘(N-메틸), 리신(N-메틸), 아르기닌(N-메틸), 세린(N-메틸), 및 시스테인(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 10

제5항에 있어서, R₄는 CH₂(C₀-C₃알킬)(C₃-C₆시클로알킬), CH₂(C₀-C₃알킬)(C₂-C₅헤테로시클릭), CH₂(C₀-C₃알킬)(C₆-C₁₀아릴)R₇, CH₂(C₁-C₃알킬)(C₃-C₉헤테로아릴), 및 CH₂(C₀-C₁₂알킬)(W₁)C₁-C₁₂알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, 여기서 R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 11

제10항에 있어서, B는 페닐알라닌(N-C₁-C₁₀알킬), 티로신(N-C₁-C₁₀알킬), 및 트립토판(N-C₁-C₁₀알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 12

제11항에 있어서, B는 페닐알라닌(N-C₁-C₆알킬), 티로신(N-C₁-C₆알킬), 및 트립토판(N-C₁-C₆알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 13

제12항에 있어서, B는 페닐알라닌(N-메틸), 티로신(N-메틸), 및 트립토판(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 14

제5항에 있어서, B는 프로린인 프로드러그.

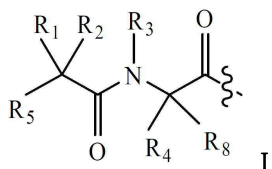
청구항 15

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_1-C_{18}$ 알킬)OH, $(C_1-C_{18}$ 알킬)SH, $(C_2-C_3$ 알킬)SCH₃, $(C_1-C_4$ 알킬)CONH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)COOH, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), $(C_0-C_4$ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), $(C_0-C_4$ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴) R_7 , $(C_1-C_4$ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C_1-C_{12} 알킬 (W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하거나; R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

R_4 는 독립적으로 $CH(C_1-C_8$ 알킬)₂, $CH(C_2-C_8$ 알케닐)₂, $CH(C_1-C_8$ 알킬)(OH), $CH(C_1-C_8$ 알킬)((C_1-C_8 알킬)SH), 및 $CH(C_1-C_3$ 알킬)((C_1-C_8 알킬)(NH₂))로 이루어진 군에서 선택되고;

R_8 은 H이고;

R_5 는 NHR₆이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R_6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R_7 은 H, OH, 할로, $(C_1-C_7$ 알킬), $(C_2-C_7$ 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C_1-C_7 알킬), CO₂H, CO₂(C_1-C_7 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이다.

청구항 16

제15항에 있어서, R_4 는 $CH(C_1-C_8$ 알킬)₂ 또는 $CH(C_1-C_8$ 알킬)OH인 프로드러그.

청구항 17

제16항에 있어서, B는 이소류신(N- C_1-C_{10} 알킬), 발린(N- C_1-C_{10} 알킬), 및 트레오닌(N- C_1-C_{10} 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 18

제17항에 있어서, B는 이소류신(N- C_1-C_6 알킬), 발린(N- C_1-C_6 알킬), 및 트레오닌(N- C_1-C_6 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 19

제18항에 있어서, B는 이소류신(N-메틸), 발린(N-메틸), 및 트레오닌(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 20

제1항에 있어서, 지방족 아미노 기는 Q의 N-말단 아미노산 상의 알파 아미노 기인 프로드러그.

청구항 21

제1항에 있어서, 지방족 아미노 기는 Q의 측쇄 상의 지방족 아미노 기인 프로드러그.

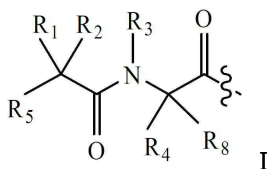
청구항 22

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬 (W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

R₄ 및 R₈은 각각 H이고;

R₅는 NHR₆이거나, R₅ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R₆은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R₇은 H, OH, 할로, (C₁-C₇ 알킬), (C₂-C₇ 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C₁-C₇ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁-C₇ 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 아미노산 측쇄 상의 방향족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 (t_{1/2})는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이다.

청구항 23

제22항에 있어서, B는 글리신(N-메틸), 글리신(N-에틸), 글리신(N-프로필), 글리신(N-부틸), 글리신(N-펜틸), 글리신(N-헥실), 글리신(N-헵틸), 및 글리신(N-옥틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 24

제23항에 있어서, B는 글리신(N-메틸)인 프로드러그.

청구항 25

제23항에 있어서, B는 글리신(N-헥실)인 프로드러그.

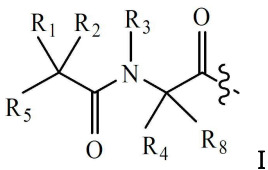
청구항 26

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R₁ 및 R₂는 독립적으로 H, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

R₄는 CH₃, CH₂(C₁-C₁₀ 알킬), CH₂(C₂-C₁₀ 알케닐), CH₂(C₀-C₁₀ 알킬)OH, CH₂(C₀-C₁₀ 알킬)SH, CH₂(C₀-C₃ 알킬)SCH₃, CH₂(C₀-C₃ 알킬)CONH₂, CH₂(C₀-C₃ 알킬)COOH, CH₂(C₀-C₃ 알킬)NH₂, CH₂(C₀-C₃ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, CH₂(C₀-C₃ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), CH₂(C₀-C₃ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), CH₂(C₀-C₃ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₁-C₃ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 CH₂(C₀-C₁₂ 알킬)(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R₈은 H이고;

R₅는 NHR₆이거나, R₅ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R₆은 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고;

R₇은 H, OH, 할로, (C₁-C₇ 알킬), (C₂-C₇ 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C₁-C₇ 알킬), CO₂H, CO₂(C₁-C₇ 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 아미노산 측쇄 상의 방향족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 (t_{1/2})는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이다.

청구항 27

제26항에 있어서, R₄는 CH₃, CH₂(C₁-C₄ 알킬), CH₂(C₁-C₄ 알케닐), CH₂(C₀-C₄ 알킬)OH, CH₂(C₀-C₄ 알킬)SH, CH₂(C₀-C₃ 알킬)SCH₃, CH₂(C₀-C₃ 알킬)CONH₂, CH₂(C₀-C₃ 알킬)COOH, CH₂(C₀-C₄ 알킬)NH₂, 및 CH₂(C₀-C₃ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 28

제27항에 있어서, B는 알라닌(N-C₁-C₁₀알킬), 류신(N-C₁-C₁₀알킬), 메티오닌(N-C₁-C₁₀알킬), 아스파라긴(N-C₁-C₁₀알

킬), 글루탐산($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 아스파르트산($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 글루타민($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 히스티딘($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 리신($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 아르기닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 세린($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 및 시스테인($N-C_1-C_{10}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 29

제28항에 있어서, B는 알라닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 류신($N-C_1-C_6$ 알킬), 메티오닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 아스파라긴($N-C_1-C_6$ 알킬), 글루탐산($N-C_1-C_6$ 알킬), 아스파르트산($N-C_1-C_6$ 알킬), 글루타민($N-C_1-C_6$ 알킬), 히스티딘($N-C_1-C_6$ 알킬), 리신($N-C_1-C_6$ 알킬), 아르기닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 세린($N-C_1-C_6$ 알킬), 및 시스테인($N-C_1-C_6$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 30

제29항에 있어서, B는 알라닌(N-메틸), 류신(N-메틸), 메티오닌(N-메틸), 아스파라긴(N-메틸), 글루탐산(N-메틸), 아스파르트산(N-메틸), 글루타민(N-메틸), 히스티딘(N-메틸), 리신(N-메틸), 아르기닌(N-메틸), 세린(N-메틸), 및 시스테인(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 31

제26항에 있어서, R_4 는 $CH_2(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_6 \text{ 시클로알킬})$, $CH_2(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_2-C_5 \text{ 헤테로시클릭})$, $CH_2(C_0-C_3 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$, $CH_2(C_1-C_3 \text{ 알킬})(C_3-C_9 \text{ 헤테로아릴})$, 및 $CH_2(C_0-C_{12} \text{ 알킬})(W_1)C_1-C_{12} \text{ 알킬}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 여기서 R_7 은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 32

제31항에 있어서, B는 페닐알라닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 티로신($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 및 트립토판($N-C_1-C_{10}$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 33

제32항에 있어서, B는 페닐알라닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 티로신($N-C_1-C_6$ 알킬), 및 트립토판($N-C_1-C_6$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 34

제33항에 있어서, B는 페닐알라닌(N-메틸), 티로신(N-메틸), 및 트립토판(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 35

제26항에 있어서, B는 프롤린인 프로드러그.

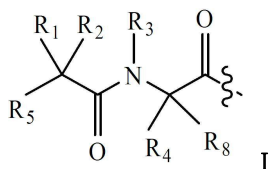
청구항 36

다음 구조를 포함하는 프로드러그:

A-B-Q;

여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

여기서 A-B는 다음 구조를 포함하고:



여기서

R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬 (W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하거나; R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

R_4 는 독립적으로 CH(C_1 - C_8 알킬)₂, CH (C_2 - C_8 알케닐)₂, CH(C_1 - C_8 알킬)(OH), CH(C_1 - C_8 알킬)((C_1 - C_8 알킬)SH), 및 CH(C_1 - C_3 알킬)((C_1 - C_8 알킬)(NH₂))로 이루어진 군에서 선택되고;

R_8 은 H이고;

R_5 는 NHR₆이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

R_6 은 H 또는 C_1 - C_4 알킬이고;

R_7 은 H, OH, 할로, (C_1 - C_7 알킬), (C_2 - C_7 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C_1 - C_7 알킬), CO₂H, CO₂(C_1 - C_7 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

여기서 A-B는 A-B와 Q의 아미노산 측쇄 상의 방향족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되고;

여기서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주이다.

청구항 37

제36항에 있어서, R_4 는 CH(C_1 - C_8 알킬)₂ 또는 CH(C_1 - C_8 알킬)OH인 프로드러그.

청구항 38

제37항에 있어서, B는 이소류신(N- C_1 - C_{10} 알킬), 발린(N- C_1 - C_{10} 알킬), 및 트레오닌(N- C_1 - C_{10} 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 39

제38항에 있어서, B는 이소류신(N- C_1 - C_6 알킬), 발린(N- C_1 - C_6 알킬), 및 트레오닌(N- C_1 - C_6 알킬)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 40

제39항에 있어서, B는 이소류신(N-메틸), 발린(N-메틸), 및 트레오닌(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 41

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_{10} 알킬, C_2 - C_{10} 알케닐, (C_1 - C_{10} 알킬)OH,

(C₁-C₁₀ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고, 여기서 R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 42

제41항에 있어서, A는 아미노이소부티르산인 프로드러그.

청구항 43

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, R₁은 H이고 R₂는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, (C₁-C₁₀ 알킬)OH, (C₁-C₁₀ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자임, 또는 R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하거나, R₂ 및 R₅는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하는 프로드러그.

청구항 44

제43항에 있어서, A는 리신, 시스테인, 및 알라닌으로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 45

제43항 또는 제44항 중 어느 한 항에 있어서, A는 d-입체화학을 가지는 프로드러그.

청구항 46

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, A-B는 Aib-Gly(N-헥실), dLys-Gly(N-헥실), dCys-Gly(N-헥실), dAla-Gly(N-헥실), Aib-Gly(N-메틸), dLys-Gly(N-메틸), dCys-Gly(N-메틸), dAla-Gly(N-헥실), Aib-Phe(N-메틸), dLys-Phe(N-메틸), dCys-Phe(N-메틸), 또는 dAla-Phe(N-메틸)로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 47

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 SEQ ID NO: 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, 및 1747-1776로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 48

제47항에 있어서, Q는 SEQ ID NO: 742-768로 이루어진 군에서 선택되는 프로드러그.

청구항 49

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 프로드러그에 공유적으로 연결된 친수성 모이어티를 더욱 포함하는 프로드러그.

청구항 50

제49항에 있어서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜인 프로드러그.

청구항 51

제50항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 A-B에 공유적으로 연결된 프로드러그.

청구항 52

제51항에 있어서, 폴리에틸렌 글리콜은 스페이서를 통해 A-B에 공유적으로 연결된 프로드러그.

청구항 53

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 프로드러그에 공유적으로 연결된 아실 기 또는 알킬 기를 더욱 포함하는 프로드러그.

청구항 54

제52항에 있어서, 상기 아실 기 또는 알킬 기는 A-B에 공유적으로 연결된 프로드러그.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 아실 기 또는 알킬 기는 스페이서를 통해 A-B에 공유적으로 연결된 프로드러그.

청구항 56

전술된 청구항 중 어느 한 항에 있어서, Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 약 6 시간 내지 약 72 시간인 프로드러그.

명세서

기술분야

[0001] 관련된 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2010년 6월 24일자 제출된 미국 특허 가출원 제61/358,188호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 출원의 내용은 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료의 참고문헌으로서 편입

[0004] 본 출원과 동시에 제출되고 하기와 같이 확인되는 컴퓨터-판독가능 뉴클레오타이드/아미노산 서열 목록은 전체로서 참고문헌으로 편입된다: 2010년 6월 21일자 작성된 "Sequence_Listing_213134" 으로 명명된 하나의 957 KB ACII (Text) 파일.

배경기술

[0005] 본 발명의 배경

[0006] 펩티드-계 약물은 비교적 짧은 작용 기간 및 다양한 치료 지수를 갖는 고도로 효과적인 의약이다. 본 개시는 펩티드-계 프로드러그에 관한 것으로서 프로드러그 유도체는 작용의 온셋(onset)을 지연시키고 약물의 반감기를 연장하도록 설계된다. 작용의 지연된 온셋은 이것이 프로드러그가 그의 활성화 이전에 전신으로 분포되는 것을 가능하게 한다는 점에서 유리하다. 그러므로, 프로드러그의 투여는 투여시 피크 활성화에 의해 유발되는 합병증을 없애고 모(parent) 약물의 치료 지수를 증가시킨다.

[0007] 펩티드 및 단백질 작동약의 수용체 인식 및 후속 프로세싱은 많은 펩티드 및 단백질-계 약물의 분해의 주 경로이다. 따라서 펩티드 약물의 수용체에 대한 결합은 생물학적 자극을 야기하나, 또한 펩티드 또는 단백질의 효소적 분해를 통해 펩티드/단백질 유도된 약리학의 후속적인 비활성화를 개시할 것이다. 본 개시에 따르면, 프로드러그는 상응하는 수용체에 의한 프로드러그의 인식을 저해하는 전략에 기반하여 펩티드 또는 단백질의 생물학적 반감기를 연장하도록 제조될 수 있다.

[0008] 본 명세서에 개시된 프로드러그는 궁극적으로 수용체에 의해 인식될 수 있는 구조로 화학적으로 전환될 것이며, 여기서 상기 화학적 전환의 속도는 생체 내(*in vivo*) 생물학적 작용의 온셋 및 지속 시간을 결정할 것이다. 본 명세서에 개시된 분자 설계는 부가적인 화학 첨가제, 또는 효소에 의존하지 않는 분자간 화학 반응에 의존한다.

[0009] 프리-프로(pre-pro)글루카곤은 158 아미노산 전구체 폴리펩티드로서 상이한 조직에서 처리되어 글루카곤 (SEQ ID NO: 701), 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1; 아미노산 7-36은 SEQ ID NO: 703 및 SEQ ID NO: 704로서

제공됨), 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2; SEQ ID NO: 708) 및 옥신토모둘린 (OXM; SEQ ID NO: 706)을 비롯한 다수의 상이한 프로글루카곤-유래 펩티드를 형성하며, 이들은 글루코오스 항상성, 인슐린 분비, 위 배출 (gastric emptying), 및 장 성장뿐 아니라 음식물 섭취의 조절을 비롯한 광범위한 생리학적 기능에 관여한다.

[0010] 글루카곤은 프리-프로글루카곤의 아미노산 33 내지 61에 상응하는 29-아미노산 펩티드인 반면, GLP-1은 프리-프로글루카곤의 아미노산 72 내지 108에 상응하는 37-아미노산 펩티드로서 생산된다. GLP-1(7-36) 아미드 (SEQ ID NO: 704; C 말단이 아르기닌 아미드) 또는 GLP-1(7-37) 산 (SEQ ID NO: 703; C 말단이 글리신)은 GLP-1 수용체에서 본질적으로 동등한 활성을 나타내는, GLP-1의 생물학적으로 강력한 형태이다.

[0011] 글루카곤은 중증 저혈당증의 응급 치료에 사용되는 구명용(life-saving) 의약이다. 옥신토모둘린은 식욕을 억제하고 체중을 감소시키는 약리학적 활성을 갖는 것으로 보고되었다. GLP-1 수용체 작용약 또는 안정화된 GLP-1 유사체를 이용한 임상 연구는 이들 펩티드의 패밀리가 타입 II 당뇨병에 대한 효과적인 치료제인 것을 증명했다. 게다가, 그의 글루코오스 의존적 작용으로 인해, 저혈당증의 위험을 제거하므로 본질적으로 인슐린 요법보다 안전할 수 있다. 구조-활성 관계 연구는 이들 세 펩티드 (글루카곤, GLP-1 및 옥신토모둘린) 각각에 있어서 N 말단 히스티딘이 전체 작용을 위해 특히 중요하며 N-말단으로 연장된 형태가 생물학적 효능을 심각하게 약화시킴을 밝혔다.

[0012] 글루카곤 및 GLP-1과 구조가 비슷하며 유사한 활성을 가지는 추가적인 펩티드가 공지이다. 예를 들면, 엑센딘-4는 큰도마뱀(Gila monster)의 타액에 존재하는, GLP-1과 구조가 비슷하고, 글루카곤 및 GLP-1과 유사하게, 인슐린 방출을 증가시키는 펩티드이다.

[0013] 게다가, 위 저해 폴리펩티드 (GIP)는 또한 글루코오스-의존성 인슐리노트로픽 펩티드로 공지되어 있고, 호르몬의 세크레틴 패밀리의 구성원이다. GIP는 GIP 유전자에 의해 인코딩된 153-아미노산 프로단백질로부터 유래되고 생물학적으로 활성인 42-아미노산 펩티드 (SEQ ID NO: 707)로서 순환한다. GIP 유전자는 타액선뿐만 아니라 소장에서 발현되고 위산 분비의 약한 저해제이다. 위에서 저해 효과 이외에, 글루코오스의 존재에서, GIP는 생리학적 용량으로 투여될 때, 췌장 베타 섬 세포에 의한 인슐린 방출을 증강시킨다. GIP는 췌장 인슐린의 방출을 자극하고 글루코오스 항상성을 유지하는데 생리학적 역할을 수행할 수 있는 장용 인자로서 기능하는 것으로 생각된다.

[0014] 오스테오칼신 (SEQ ID NO: 709)은 뼈와 상아질에서 발견되는 비-아교질 단백질이다. 이것은 골아세포에 의해 분비되고 무기화 (mineralization) 및 칼슘 이온 항상성에서 역할을 수행하는 것으로 생각된다. 오스테오칼신은 또한 체내에서 호르몬으로서 기능하여, 췌장 내에 베타 세포가 더욱 많은 인슐린을 방출하도록 하고, 동시에 지방 세포가 인슐린에 대한 민감성을 증가시키는 호르몬인 에디포백틴을 방출하도록 하는 것으로 보고되었다.

[0015] 오스테오칼신, GIP, 글루카곤, GLP-1 및 옥신토모둘린과 같은생체활성 펩티드의 치료적 용도와 관련된 한 가지 단점은 혈장에서 이들의 극도로 짧은 반-감기이다(글루카곤 및 GLP-1에 대해 대략 2분). 그러므로, 합리적인 혈당 조절을 얻기 위해서, 고유 글루카곤-관련된 펩티드는 연장된 시간동안 연속적으로 투여되어야 할 것이다. 글루카곤 및 GLP-1 연관 펩티드의 짧은 반감기는 두번째 및 세번째 아미노산 사이를 절단하는 디펩티딜 펩티다아제(Dipeptidyl Peptidase) IV (DPP-IV)에 의한 빠른 분해로부터 야기된다. 이러한 절단은 고유 펩티드를 비활성화할 뿐 아니라 글루카곤 및 GLP-1의 경우에는 짧아진 형태가 이들의 개별적 수용체에서 기능적인 길항약일 수도 있다. 그러므로, 이들 약물의 작용 메커니즘의 완전한 치료적 잠재성을 실현하기 위해 GIP, 글루카곤, GLP-1, 및 옥신토모둘린, 및 연관된 펩티드의 더 긴-작용 변이체에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

요약

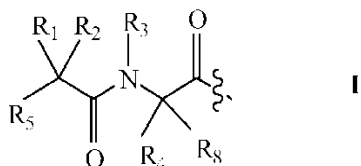
[0017] 일부 구체예에 따르면 글루카곤, 엑센딘-4, GLP-1, GLP-2, GIP, 혈관작용성 장 펩티드 (VIP), 뇌하수체 아테닐레이트 시클라아제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM), 옥신토모둘린, 세크레틴, 오스테오칼신, 성장 호르몬 방출 호르몬, 뿐만 아니라 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체로 이루어진 군에서 선택된 생체활성 폴리펩티드의 프로드러그 유도체가 제공된다. 프로드러그 유도체는 생체활성 폴리펩티드의 활성 부위에 아미드 연결기를 통해 공유적으로 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 포함한다. 일부 구체예에서 디펩티드는 상응하는 수용체 또는 공통인자(cofactor)와 상호작용하는 생체활성 폴리펩티드의 능력을 방해하는 위치에서 생체활성 폴리펩티드에 공유적으로 결합한다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 생체활성 펩티드의 아미노-말단에 연결된다. 디펩티드의 후속되는 제거는, 생리학적 조건하에서 그리고 효소적 활성

의 부재에서, 폴리펩티드의 완전한 활성을 회복시킨다.

[0018] 일부 구체예에서 A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드러그가 제공된다. 이러한 구체예에서 Q는 글루카곤-관련된 펩티드, 오스테오칼신뿐만 아니라 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 군에서 선택된 생체활성 펩티드이고; A-B는 상기 생체활성 펩티드에 아마이드 결합을 통해 연결된 디펩티드 프로드러그를 표시한다. 더욱 상세하게는, 일부 구체예에서 A는 아미노산 또는 히드록시산이고 B는 B (A-B에서)의 카르복실과 Q의 아민 사이에 아마이드 결합의 형성을 통해 Q에 연결된 N-알킬화된 아미노산이다. 더욱이, 일부 구체예에서, A, B, 또는 A-B에 연결된 Q의 아미노산은 코딩되지 않는 아미노산이고, Q로부터 A-B의 화학적 절단은 생리학적 조건 하에서 PBS에서 약 1 내지 약 720시간 이내에 적어도 약 90% 완료된다. 또다른 구체예에서, Q로부터 A-B의 화학적 절단은 생리학적 조건 하에서 PBS에서 약 1시간 또는 약 1주 이내에 적어도 약 50% 완료된다.

[0019] 일부 구체예에서 A 및 B는 포유동물 혈청에서 발견되는 효소에 의해 Q로부터 A-B 디펩티드가 효소적으로 절단되는 것을 저해하도록 선택된다. 일부 구체예에서 A 및/또는 B는 생리학적 조건 하에서 PBS에서 Q로부터 A-B의 절단 반-감기가 DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액에서 Q로부터 A-B의 절단 반-감기의 두 배를 넘지 않도록 선택된다 (즉, Q로부터 A-B의 절단은 DPP-IV 프로테아제의 존재 및 생리학적 조건에서, 효소의 부재에서 동일한 조건에 비교하여 2배 더 빠른 속도 이하로 발생함). 일부 구체예에서 A 및/또는 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 L 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 L 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다.

[0020] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소 (A-B)는 일반 구조식 I을 가지는 화합물을 포함하며:



[0021]

[0022] 여기서

[0023] R_1 , R_2 , R_4 및 R_5 은 독립적으로 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴)R₇, (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W₁) C_1 - C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬 또는 아릴을 형성하거나; R_4 및 R_5 은 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_6 시클로알킬을 형성하고;

[0024] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)시클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴)R₇, 및 (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

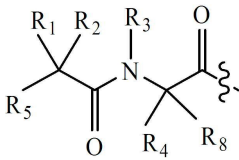
[0025] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0026] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나 R_6 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0027] R_7 은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택된다.

[0028] W₁이 N인 경우, 생리학적 조건 하에서 질소 원자는 H에 연결됨이 당해 분야의 숙련가에게 명백하다.

[0029] 또다른 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소 (A-B)는 일반 구조식 I을 가지는 화합물을 포함하며:



[0030]

[0031] 여기서

[0032] R_1 , R_2 , R_4 및 R_6 은 독립적으로 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, 또는 R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하거나; R_4 및 R_6 은 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_6 시클로알킬을 형성하고;

[0033] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)시클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 및 (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0034] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0035] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나 R_6 및 R_1 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0036] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_0 - C_4 알킬)CONH₂, (C_0 - C_4 알킬)COOH, (C_0 - C_4 알킬)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0037] 상기 기술된 바와 같이, 일부 양상에서 A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드러그가 제공되며, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (예컨대 글루카곤 관련된 펩티드, 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH; SEQ ID NO: 719), 혈관작용성 장 펩티드 (VIP; SEQ ID NO: 720), 뇌하수체 아데닐레이트 시클라아제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27; SEQ ID NO: 721), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM; SEQ ID NO: 722), 또는 세크레틴 (SEQ ID NO: 723), 및 /또는 및 이들의 유사체, 유도체 및 접합체)이다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 N-말단 아미노산 내의 상동성 및/또는 C-말단부 내의 알파-나선 구조를 포함하지만 이에 제한되지 않는 공통된 구조적 특성을 가질 수 있다. C-말단은 일반적으로 수용체 결합에서 기능하고 N-말단은 일반적으로 수용체 신호전달에서 기능한다고 생각된다. N-말단부 및 C-말단부 내 몇몇 아미노산이 글루카곤 슈퍼패밀리의 구성원, 예를 들면, His1, Gly4, Phe6, Phe22, Val23, Trp25, 및 Leu26 중에서 고도로 보존되며, 이들 위치의 아미노산은 아미노산 측쇄에서 동일성, 보존적 치환 또는 유사성을 나타낸다. 일부 구체예에서 Q는 글루카곤 관련된 펩티드, 예컨대 글루카곤 (SEQ ID NO: 701), 옥신토모듈린 (SEQ ID NO: 706), 엑센딘-4 (SEQ ID NO: 718), 글루카곤-유사 펩티드 -1 (GLP-1) (SEQ ID NOs: 703 및 707로서 제공된 아미노산 7-37), 글루카곤-유사 펩티드 -2 (GLP-2) (SEQ ID NO: 708), GIP (SEQ ID NO: 707) 또는 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체이다. 일부 구체예에서 글루카곤 관련된 펩티드로서의 Q는 고유 펩티드의 길이에 걸쳐서 (또는 글루카곤에 상응하는 위치에 걸쳐, 예컨대, 도 10을 참조) 고유 글루카곤, 고유 옥신토모듈린, 고유 엑센딘-4, 고유 (7-37)GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP의 상응하는 서열에 대해 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또다른 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (Q)는 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 아미노산 변형을 가지는 고유 글루카곤, 고유 엑센딘-4, 고유 (7-37)GLP-1, 고유 GLP-2, 고유 GHRH, 고유 VIP, 고유 PACAP-27, 고유 PHM, 고유 옥신토모듈린, 고유 세크레틴, 또는 고유 GIP의 아미노산 서열을 포함한다. 더욱 추가적인 구체예에서, Q는 둘 이상의 고유 글루카곤 관련된 펩티드 서열의 키메라인 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, Q는 SEQ ID NO: 701의 아미노산 12-29에 상응하는 아미노산의 알파-나선 입체 구조를 보유하는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 대해 적어도 약 50% 동일한 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] Q는 예를 들면, 당해 분야에 공지인 임의의 글루카곤 관련된 펩티드를 비롯한 당해 분야에 공지인 임의의 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드일 수 있고, 이들 중 일부가 비제한적인 예시의 방식으로 본 명세서에 개시된다. 다양한

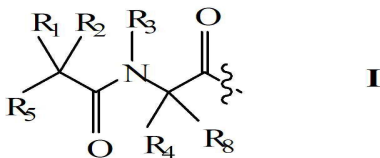
GLP-1 유사체가 당해 분야에 공지이고 본 발명에 따른 글루카곤-관련된 펩티드이며, 예컨대, 이들의 서열 또는 GLP-1 유사체 또는 유도체의 정식 개시에 대해 각각 본 명세서에 그 전체로서 참고문헌으로 포함된 WO 2008023050, WO 2007030519, WO 2005058954, WO 2003011892, WO 2007046834, WO 2006134340, WO 2006124529, WO 2004022004, WO 2003018516, WO 2007124461를 참조하라. 특정 구체예에서, Q는 본 명세서에서 설명되는 바와 같은 클래스 1, 2, 3, 4 또는 5 글루카곤 관련된 펩티드이다. 본 명세서에 기술된 임의의 구체예에서, Q는 SEQ ID NOs: 1-684, 701-742, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나이다.

[0039] 디펩티드 프로드러그, 예컨대 A-B가 Q의 활성을 방해하는 임의의 위치에서 Q에 연결될 수 있는 반면, 본 명세서에 개시된 구체예는 A-B의 연결기를 위해 적절한 위치의 예를 예시한다. 고유 글루카곤 서열 (SEQ ID NO: 701) 내 위치를 참조로 위치 번호가 본 명세서에서 호칭되는 경우, 글루카곤 유사체 또는 다른 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 내 상응하는 위치는 정렬(alignment)에 의해 결정될 수 있다. 예컨대, 특정 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 정렬을 나타내는 도 10을 참조하라. 예를 들면, 고유 글루카곤에 기반한 위치 24는 (7-37) GLP-1의 위치 24에 상응한다.

[0040] 특정 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 C-말단 또는 C-말단 아미노산 서열을 포함할 수 있다: COOH, CONH₂, GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 710), GPSSGAPPPS-CONH₂ (SEQ ID NO: 711), 옥신토모돌린 카르복시 말단 연장, KRNRNNIA (SEQ ID NO: 714) 또는 KGKKNDWKHNITQ (SEQ ID NO: 713). 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 대한 부가적인, C-말단 아미노산 서열이 하기에 더욱 설명된다.

[0041] 다른 양상에서, Q는 오스테오칼신 (SEQ ID NO: 709), 또는 고유 펩티드의 길이에 걸쳐 고유 오스테오칼신에 대해 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. Q는 고유 오스테오칼신에 비하여 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 아미노산 변형을 가지는 오스테오칼신의 유사체를 포함할 수 있다. 또다른 양상에서, Q는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH) (SEQ ID NO: 719), 또는 고유 펩티드의 길이에 걸쳐 고유 GHRH에 대해 적어도 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. Q는 고유 GHRH에 비하여 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 아미노산 변형을 가지는 GHRH의 유사체를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, Q는 오스테오칼신 또는 당해 분야에 공지인 GHRH의 어느 한 유사체일 수 있다.

[0042] 추가의 구체예에서, A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드러그가 제공되며, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 오스테오칼신 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체이고 A-B는 다음 일반 구조를 포함하며:



[0043] 여기서 R₁ 및 R₈은 독립적으로 H 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0044] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₆ 시클로알킬을 형성하고;

[0045] R₃은 C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₃-C₆)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

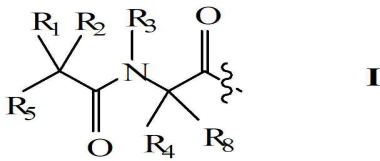
[0046] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0047] R₆은 H이거나, R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0048] R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택된다.

[0050] 단서조항으로 R_4 및 R_3 이 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하는 경우, R_1 및 R_2 는 둘다 H가 아니다.

[0051] 또다른 구체예에서, A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드러그가 제공되며, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 오스테오칼신 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체이고 A-B는 다음 일반 구조를 포함하며



[0052]

[0053] 여기서

[0054] R_1 및 R_8 은 독립적으로 H 또는 C_1 - C_8 알킬이고;

[0055] R_2 및 R_4 는 독립적으로 H, C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, $(C_1$ - C_4 알킬)OH, $(C_1$ - C_4 알킬)SH, $(C_2$ - C_3 알킬)SCH₃, $(C_1$ - C_4 알킬)CONH₂, $(C_1$ - C_4 알킬)COOH, $(C_1$ - C_4 알킬)NH₂, $(C_1$ - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 및 CH₂(C_3 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

[0056] R_3 은 C_1 - C_8 알킬, $(C_1$ - C_4 알킬)OH, $(C_1$ - C_4 알킬)NH₂, $(C_1$ - C_4 알킬)SH, $(C_3$ - C_6)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0057] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

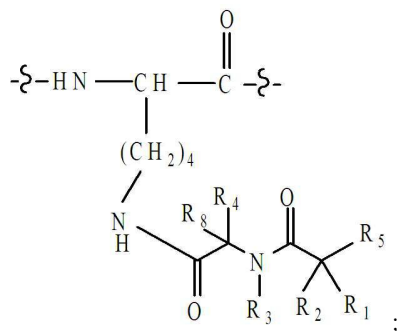
[0058] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나, R_6 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0059] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬)CONH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)COOH, $(C_0$ - C_4 알킬)NH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)OH, 할로로 이루어진 군에서 선택되며,

[0060] 단서조항으로 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하는 경우, R_1 및 R_2 는 둘다 H가 아니다.

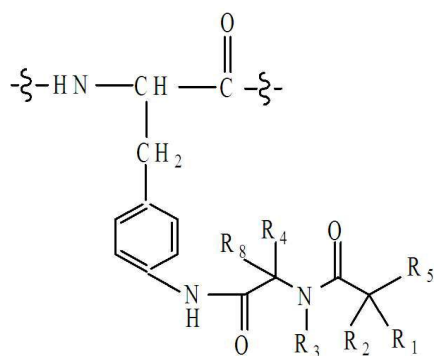
[0061] 일부 구체예에서 Q는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH; SEQ ID NO: 719), 혈관작동성 장 펩티드 (VIP; SEQ ID NO: 720), 뇌하수체 아테닐레이트 시클라아제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27; SEQ ID NO: 721), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM; SEQ ID NO: 722), 또는 세크레틴 (SEQ ID NO: 723), 글루카곤 (SEQ ID NO: 701), 엑센딘-4 (SEQ ID NO: 718), 글루카곤-유사 펩티드 -1 (GLP-1) (SEQ ID NOs: 703 및 704으로서 제공되는 아미노산 7-37), 글루카곤-유사 펩티드 -2 (GLP-2) (SEQ ID NO: 708), GIP (SEQ ID NO: 707), 또는 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체로 이루어진 군에서 선택된 펩티드이다. 일부 구체예에서, Q는 글루카곤 관련된 펩티드이다.

[0062] 또다른 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체의 프로드러그 유사체가 제공되며 여기서 프로드러그 모이어티 (A-B)는 Q의 서열 내 하나 이상의 내부 아미노산 잔기에서, 예컨대, 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29에 상응하는 Q의 위치에서 Q에 공유적으로 연결된다. 예를 들면, 특정 구체예에서 프로드러그 모이어티 (A-B)는 Q의 위치 20에서 치환된 Lys에 직접 또는 링커를 통해서 연결된다. 그러한 구체예에서, Q는 위치 20 (고유 글루카곤 서열에 비하여)에서, 다음 구조를 포함하는 치환을 포함할 수 있고:



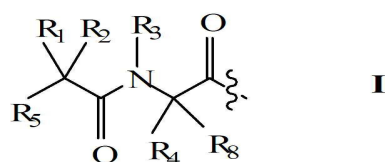
[0063]

[0064] 또다른 구체예에서, 프로드러그 모이어티 (A-B)는 위치 22에서 치환된 아미노-Phe에 직접 또는 링커를 통해서 연결된다. 그러한 구체예에서, Q는 위치 22 (고유 글루카곤 서열에 비하여)에서, 다음 구조를 포함하는 치환을 포함할 수 있고:



[0065]

[0066] 대안적으로 또는 부가적으로, 프로드러그 모이어티 (A-B)는 Q의 아미노 말단에 직접 또는 링커를 통해서 연결되고, 여기서 A-B는 다음 구조를 포함하며:



[0067]

[0068] 여기서 R₁ 및 R₆은 독립적으로 H 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0069] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₆ 시클로알킬을 형성하고;

[0070] R₃은 C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₃-C₆)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0071] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

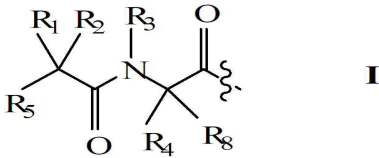
[0072] R₆은 H이거나, R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0073] R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되며,

[0074] 단서조항으로 R₄ 및 R₃이 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하는 경우 R₁ 및 R₂는 각각 H가 아니다.

[0075] 또다른 구체예에서, 프로드러그 모이어티 (A-B)는 Q의 아미노 말단에 직접 또는 링커를 통해서 연결되고, 여기

서 A-B는 다음 구조를 포함하며:



[0076]

[0077] 여기서

[0078] R₁ 및 R₈은 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

[0079] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

[0080] R₃은 C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₃-C₆)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0081] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0082] R₆은 H, C₁-C₈ 알킬이거나, R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0083] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로로 이루어진 군에서 선택되며,

[0084] 단서조항으로 R₄ 및 R₃이 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하는 경우 R₁ 및 R₂는 둘다 H가 아니다.

[0085] 일부 구체예에서, 단지 하나의 프로드러그 모이어티가 Q에 연결된다. 예를 들면, 그러한 구체예에서, 프로드러그 모이어티 (A-B)가 N-말단에서 Q에 연결되는 경우, 어떠한 프로드러그 모이어티 (A-B)도 Q의 서열 내 내부 아미노산 잔기에 연결되어 있지 않고, 역으로도 성립된다(*vice versa*). 일부 구체예에서, 둘 또는 세 개의 프로드러그 모이어티가 예컨대 N-말단 및 하나 이상의 내부 부위에서 Q에 연결된다.

도면의 간단한 설명

[0086] 도 1은 글루카곤 유사체의 15 또는 70 nmol/kg을 주1회 단일 용량으로 복막내로 주사한 식이조절-유도된 비만(DIO) 마우스에서 체중 변화를 나타내는 그래프이다. 다음을 최초 주사한 후 마우스(N=8)의 체중을 매일 재었다: 비히클 단독 ▼, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 A ("펩티드 A")의 15 nmol/kg (▷) 또는 70 nmol/kg (▶), 또는 디펩티드가 아마이드 결합을 통해서 펩티드 A의 N-말단에 연결된 펩티드 A의 프로드러그 유도체 여기서 상기 디펩티드는 Aib⁻¹ Pro⁰ (15 nmol/kg (○) 또는 70 nmol/kg (●)로 투여됨), Aib⁻¹ dPro⁰ (70 nmol/kg (◇)로 투여됨), Lys⁻¹ Sar⁰ (70 nmol/kg (◆)로 투여됨), dAla⁻¹ Pro⁰ (70 nmol/kg (◄)로 투여됨) 또는 Ac-Aib⁻¹ Pro⁻¹ (70 nmol/kg (■)로 투여됨)임.

도 2는 비히클 단독 (◆), 펩티드 A, (0.5 ▲, 3 ▶, 15 ▼ 또는 70 ◄ nmol/kg/일) 또는 Lys⁻¹ Sar⁰-펩티드 A (0.5 △, 3 ▷, 15 ▽ 또는 70 ◁ nmol/kg/일)의 0.5, 3, 15 또는 70 nmol/kg을 주1회 단일 용량으로 복막내로 주사한 식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스에서 체중 변화를 나타내는 그래프이다.

도 3은 먼저 글루카곤 관련된 펩티드를, 그 이후 글루코오스 용액을 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다. 마우스에 -60 분 시점에 비히클 단독 (▲), 또는 다음중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) 펩티드 A, (15 ◁ 또는 70 ◄ nmol/kg/일),

(B) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ► nmol/kg/일), 또는

(C) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 □ 또는 70 ■ nmol/kg/일).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 4는 먼저 글루카곤 관련된 펩티드를, 그 이후 글루코오스 용액을 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다. 마우스에 -15 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 다음 화합물 중 하나의 2 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (■),

(B) $\text{Lys}^{-1}(\text{X})$, Sar^0 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 사슬을 표시함)

(C) $\text{Lys}^{-1}(\text{Y})$, Sar^0 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 표시함)

(D) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (►).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -15, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 5는 먼저 글루카곤 관련된 펩티드를, 그 이후 글루코오스 용액을 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다. 마우스에 -15 분 시점에 비히클 (▼), $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (►)의 20 nmol/kg 용량, 또는 다음 화합물 중 하나의 0.67 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (■),

(B) $\text{Lys}^{-1}(\text{X})$, Sar^0 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 사슬을 표시함)

(C) $\text{Lys}^{-1}(\text{Y})$, Sar^0 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 표시함).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -15, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 6은 먼저 글루카곤 관련된 펩티드를, 그 이후 글루코오스 용액을 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다. 마우스에 -60 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 다음 화합물 중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/일),

(B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 □ 또는 70 ■ nmol/kg/일), 또는

(C) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ► nmol/kg/일).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점 및 24시간 후에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다 (도 7을 참조). 지시된 혈중 글루코오스 수준을 글루코오스 용액의 최초 투여(즉, 0 분 시점)에 대한 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 7은 -60 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 다음 화합물 중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다:

(A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/일),

(B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ◆ 또는 70 ▽ nmol/kg/일), 또는

(C) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ◆ 또는 70 ■ nmol/kg/일).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점 및 24시간 후에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했

다. 지시된 혈중 글루코오스 수준을 24 시에 2차 글루코오스 용액의 투여에 대한 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 8은 지시된 화합물의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 체중 손실을 나타내는 데이터를 제공한다. 지시된 체중은 화합물의 투여 후 7일에 측정했다.

도 9A-B는 DIO 마우스 (n = 8)에서 혈중 글루코오스 (BG) 수준 (mg/dL)의 그래프를 제공한다. 마우스에 체중의 1.5 g/kg의 식염수 내 25% 글루코오스의 주사로 응답시험(challenge)(도면에서 나타나는 바와 같음)하기 24, 8, 4, 또는 1 시간 전에 비히클 단독, 또는 프로드러그 펩티드를 복막내로 주사했다. 지시된 혈중 글루코오스 수준을 글루코오스 용액을 이용한 응답시험에 대한 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다. 도 9A는 $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (즉, $\text{Lys}^{-1}\text{-Sar}^0$ 프로드러그 요소를 포함함)의 투여 후의 혈중 글루코오스 수준을 나타낸다. 도 9B는 $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (즉, D- $\text{Lys}^{-1}\text{-Sar}^0$ 프로드러그 요소를 포함함)의 투여 후의 혈중 글루코오스 수준을 나타낸다.

도 10은 다양한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 또는 이들의 관련된 단편의 아미노산 서열의 정렬을 제공한다. 제공된 아미노산 서열은 GHRH (SEQ ID NO: 719), PHI (SEQ ID NO: 722), VIP (SEQ ID NO: 720), PACAP-27 (SEQ ID NO: 721), 엑센틴-4 (SEQ ID NO: 718), GLP-1 (SEQ ID NO: 703), 글루카곤 (SEQ ID NO: 701), 옥신토모돌린 (SEQ ID NO: 706), GIP (SEQ ID NO: 707), GLP-2 (SEQ ID NO: 708) 및 세크레틴 (SEQ ID NO: 724)이다.

도 11은 비히클 단독 또는 다음 중 하나의 10 nmol/kg의 단일 용량을 피하로 주사한 DIO 마우스 (8마리 마우스의 9개 군)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프를 제공한다:

- (A) 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 C ("펩티드 C"),
- (B) dK-Sar-펩티드 C,
- (C) dK-Gly(N-헥실)-글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 B ("펩티드 B"), 또는
- (D) dK-F(N-Me)-펩티드 C.

마우스는 5.5 개월령이었고 대략 2달 동안 고지방 사료를 급여했다. 혈중 글루코오스 수준을 주사후 0, 2, 4, 24, 및 72 시에 측정했다.

도 12는 비히클 단독 또는 다음 중 하나의 10 nmol/kg의 단일 용량을 피하로 주사한 DIO 마우스 (8마리 마우스의 9개 군)에서 체중 변화의 그래프를 제공한다:

- (A) 펩티드 C,
- (B) dK-Sar-펩티드 C,
- (C) dK-Gly(N-헥실)-펩티드 B, 또는
- (D) dK-F(N-Me)-펩티드 C.

마우스는 5.5 개월령이었고 대략 2달 동안 고지방 사료를 급여했다. 사료 섭취 및 체지방(fat mass)을 일주일간의 연구동안 모니터링했다.

도 13A 및 13B는 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가를 이용하여 측정된 20% 인간 혈장 내 dK-Gly(N-헥실)-펩티드 B (도 13A) 및 dK-Sar-펩티드 C (도 13B)의 수용체 결합 활성을 나타낸다.

도 14는 비히클 단독 또는 다음 중 하나의 3, 10, 또는 30 nmol/kg의 단일 용량을 피하로 주사한 DIO 마우스 (n = 8)에서 체중 변화의 그래프를 제공한다:

- (A) 펩티드 C,
- (B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 C, 또는
- (C) $\text{dLys}^{-1} \text{Gly(N-헥실)}^0$ 펩티드 B.

체중을 연구의 제1, 3, 5, 및 7일에 측정했다. 마우스는 5 개월령이며 최초 평균 체중은 31.2 g이었고, 대략 5달 동안 일반 사료를 급여했다.

도 15A-C는 비히클 단독 또는 다음 중 하나의 3, 10, 또는 30 nmol/kg의 단일 용량을 피하로 주사한 DIO 마우스 (n = 8)에서 혈중 글루코오스 (BG) 수준 (mg/dL)의 그래프를 제공한다:

(A) 펩티드 C,

(B) $dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 C, 또는

(C) $dLys^{-1} Gly(N-헥실)^0$ 펩티드 B.

지시된 혈중 글루코오스 수준을 제1일 (도 15A), 제3일 (도 15B), 및 제5일 (도 15C)에 복막으로 측정했다. 마우스는 5 개월령이었고 대략 5달 동안 일반 사료를 급여했다.

도 16A-16C는 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가를 이용하여 측정된 20% 인간 혈장 내 $dLys-Gly(N-헥실)$ -펩티드 C (도 16A), $dLys-Sar$ -펩티드 C (도 16B), 및 $dLys-Phe(N-메틸)$ -펩티드 C (도 16C)의 수용체 결합 활성을 나타낸다.

도 17A-17D는 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가를 이용하여 측정된 20% 인간 혈장 내 Aib-Sar-펩티드 D (도 17A), $dLys-Sar$ -펩티드 D (도 17B), $dK-Gly(N-헥실)$ -펩티드 D (도 17C), 및 $dLys-Phe(N-메틸)$ -펩티드 D (도 17E)의 수용체 결합 활성을 나타낸다.

도 18은 72-시간의 시간 경과에 걸쳐 마우스에서 혈중 글루코오스 수준에 대한 지시된 농도의 단일 피하 용량의 펩티드 D 및 Aib-Sar-펩티드 D의 효과의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0087] 상세한 설명

[0088] 정의

[0089] 본 발명을 기술하고 청구함에 있어서, 다음의 용어들이 하기에 제시되는 정의에 따라 사용될 것이다.

[0090] 본 명세서에 사용된 용어 "프로드러그"는 완전한 약리학적 효과를 나타내기에 앞서, 화학적 변형을 겪는 임의의 화합물로서 정의된다.

[0091] 본 명세서에 사용된 용어 "아미노산"은 아미노 및 카르복실 기능기 둘 모두를 함유하는 임의의 분자를 포괄하며, 여기서 아미노 및 카르복실레이트기는 동일한 탄소 (알파 탄소)에 부착된다. 알파 탄소는 임의적으로 하나 또는 두 개의 추가의 유기 치환기를 가질 수 있다. 아미노산은 그의 3문자 코드, 1문자 코드에 의해, 또는 일부 경우에 그의 측쇄의 이름에 의해 호칭될 수 있다. 예를 들면, 알파 탄소에 부착된 시클로헥산기를 포함하는 비자연적 아미노산은 "시클로헥산" 또는 "시클로헥실"로 불린다. 본 개시의 목적을 위해 입체화학이 명시되지 않은 아미노산의 지정은 아미노산의 L 또는 D 형태, 또는 라세미 혼합물을 포괄하는 것으로 의도된다. 하지만, 아미노산이 3문자 코드에 의해 지정되고 위첨자 번호 (즉, Lys^{-1})를 포함하는 경우에, 그러한 지정은 아미노산의 고유 L 형태를 명시하는 것으로 의도되고, 반면 D 형태는 3문자 코드 및 위첨자 번호 앞에 소문자 d를 포함하여 명시될 것이다 (즉, $dLys^{-1}$).

[0092] 본 명세서에 사용된 용어 "히드록실 산"은 알파 탄소 아미노기를 히드록실기로 대체하기 위해 변형된 아미노산을 지칭한다.

[0093] 본 명세서에 사용된 용어 "코딩되지 않는 아미노산"은 다음의 20개 아미노산 중 어느 하나의 L-이성질체가 아닌 임의의 아미노산을 포괄한다: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr.

[0094] "디펩티드"는 펩티드 결합을 통해, 또다른 아미노산에 α -아미노산 또는 α -히드록실 산이 연결된 결과이다.

[0095] 어떠한 추가적인 지정이 부재하는 본 명세서에 사용된 용어 "화학적 절단"은 공유적 화학 결합의 분해를 야기하는 비-효소적 반응을 포괄한다.

[0096] "생체활성 폴리펩티드"는 시험관 내(*in vitro*) 및/또는 생체 내(*in vivo*)에서 생물학적 효과를 발휘할 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0097] 본 명세서에 사용된 "아실화된" 아미노산은 생산되는 수단에 상관없이, 자연-발생 아미노산에 대해 비-고유인

아실 기를 포함하는 아미노산이다. 아실화된 아미노산 및 아실화된 펩티드를 생산하는 예시적인 방법은 당분야에 공지되어 있고 펩티드 내 포함 또는 펩티드 합성 그 이후에 펩티드의 화학적 아실화에 앞서 아미노산을 아실화시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 아실 기는 펩티드가 (i) 순환 동안 연장된 반감기, (ii) 작용의 지연된 온셋, (iii) 작용의 연장된 지속 기간, (iv) 프로테아제, 예를 들면, DPP-IV에 대한 향상된 내성, 그리고 (v) 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 및/또는 오스테오칼신 펩티드 수용체에서 증가된 효능 중에서 하나 이상을 가질 수 있도록 한다.

[0098] 본 명세서에 사용된, "알킬화된" 아미노산은 생산되는 수단에 상관없이, 자연-발생 아미노산에 대해 비-고유인 알킬 기를 포함하는 아미노산이다. 알킬화된 아미노산 및 알킬화된 펩티드를 생산하는 예시적인 방법은 당분야에 공지되어 있고 펩티드 내에 포함 또는 펩티드 합성, 그 이후에 펩티드의 화학적 알킬화에 앞서 아미노산을 알킬화시키는 것을 포함한다. 특정 이론에 한정됨 없이, 펩티드의 알킬화는 펩티드의 아실화와 동일하진 않지만 유사한 효과, 예컨대, 순환 동안 연장된 반감기, 작용의 지연된 온셋, 작용의 확대된 지속 기간, 프로테아제, 예를 들면, DPP-IV에 대한 향상된 내성, 그리고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 수용체에서 증가된 효능을 달성하는 것으로 생각된다.

[0099] 본 명세서에 사용된 펩티드에 대한 일반적인 언급은 변형된 아미노 및 카르복시 말단을 가지는 펩티드를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 표준 아미노산을 가리키는 아미노산 서열은 N- 및 C- 말단의 표준 아미노산뿐만 아니라 N-말단의 상응하는 히드록실 산 및/또는 말단 카르복실산 대신에 아마이드 기를 포함하도록 변형된 상응하는 C-말단 아미노산을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0100] 본 명세서에 사용된, 용어 " 제약학적으로 허용되는 담체 "에는 표준 제약학적 담체 중에서 어느 하나, 가령, 인산염 완충된 식염수 용액, 물, 오일/물 또는 물/오일과 같은 에멀전 및 다양한 유형의 습윤제가 포함된다. 상기 용어에는 또한, 미국 정부의 규제 관청에서 승인한 임의의 물질 또는 인간을 비롯한 동물에 사용하기 위한 US 약전에 열거된 임의의 물질이 포함된다.

[0101] 본 명세서에 사용된 용어 " 제약학적으로 허용되는 염 "은 모 화합물의 생물학적 활성을 유지하지만, 생물학적으로 또는 달리 바람직한 화합물의 염을 지칭한다. 본 명세서에 개시된 많은 화합물은 아미노 및/또는 카르복실기 또는 이들에 유사한 기의 존재에 의해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0102] 제약학적으로 허용되는 염기 첨가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염에는, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터 유도된 염에는 1차, 2차 및 3차 아민이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0103] 제약학적으로 허용되는 산 첨가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염에는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산으로부터 유도된 염에는 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 시나민산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산 등이 포함된다.

[0104] 본 명세서에 사용된, 용어 " 치료하는(treating) "은 includes prophylaxis of the 특정 장애 또는 병태의 예방, 또는 특정 장애 또는 병태와 연관된 증상의 완화 및/또는 이들 증상의 방지 또는 제거를 포함한다. 예를 들면, 본 명세서에 사용된 용어 " 당뇨병의 치료 "는 일반적으로, 정상 수준에 가깝게 글루코오스 혈중 수준을 유지하는 것을 지칭할 것이며 주어진 상황에 따라 혈중 글루코오스 수준을 증가하거나 감소시키는 것을 포함할 수 있다.

[0105] 본 명세서에 사용된 프로드러그의 " 효과적인 " 양 또는 " 치료적 효과량 "은 프로드러그의 비독성이지만 원하는 효과를 제공하기 위해 충분한 양을 지칭한다. 예를 들면 한 가지 바람직한 효과는 저혈당의 예방 또는 치료일 것이다. " 효과적인 " 양은 개체의 연령 및 일반적 조건, 투여의 방식, 등에 따라 대상마다 각각 달라질 것이다. 따라서, 정확한 " 효과량 "을 명시하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 하지만, 임의의 개별 사례에서 적절한 " 효과량 "은 일과적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0106] 용어, " 비경구 "는 소화관이 아닌 피하, 근육내, 척수내 또는 정맥내와 같은 일부 다른 경로를 통한다는 것을 의미한다.

[0107] 본 명세서에 사용된 용어 " 동일성 "은 둘 이상의 서열 서열 사이의 유사성을 지칭한다. 동일성은 동일한 잔기의 수를 잔기의 총수로 나누고 백분율을 획득하기 위해 그 결과에 100을 곱함으로써 측정된다. 따라서, 정확하게 동일한 서열의 두 사본은 100% 동일성을 갖는 반면, 서로에 대하여 아미노산 결실, 부가, 또는 치환을 갖는 두 서열은 더욱 낮은 정도의 동일성을 갖는다. 당해 분야의 숙련가는 여러 컴퓨터 프로그램, 가령 BLAST (Basic

Local Alignment Search Tool, Altschul et al. (1993) J. Mol. Biol. 215:403-410) 와 같은 알고리즘을 이용하는 것들이 서열 동일성을 결정하는데 이용가능하다는 것을 인지할 것이다.

- [0108] 용어 "글루카곤 관련된 펩티드"는 임의의 하나 이상의 글루카곤, GLP-1, GLP-2, 및 GIP 수용체에서 생물학적 활성 (작용약 또는 길항약으로서)을 갖고, 고유 글루카곤, 고유 옥신토모돌린, 고유 엑센딘-4, 고유 GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP 중에서 적어도 하나와 적어도 40% 서열 동일성 (예컨대, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%)을 공유하는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드를 지칭한다. 달리 규정되지 않으면, 글루카곤 관련된 펩티드 내에 아미노산 위치 (예컨대, 프로드러그 모이어티, 접합체 모이어티, 친수성 중합체, 아실화 또는 알킬화의 연결을 위한)에 대한 어느 한 언급은 고유 글루카곤 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 701)에 대한 위치를 지칭한다.
- [0109] 용어 "글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드"는 이들의 N-말단과 C-말단 영역 내에서 구조적으로 관련된 일군의 펩티드를 지칭한다 (예를 들면, Sherwood et al., Endocrine Reviews 21: 619-670 (2000)를 참고). 이러한 군의 구성원에는 모든 글루카곤 관련된 펩티드뿐만 아니라 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH; SEQ ID NO: 719), 혈관확장성 펩티드 (VIP; SEQ ID NO: 720), 뇌하수체 아데닐레이트 시클라아제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27; SEQ ID NO: 721), 펩티드 히스티딘 이소류신 (PHI), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM; SEQ ID NO: 722), 세크레틴 (SEQ ID NO: 723), 및 고유 펩티드에 비하여 최대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 아미노산 변형을 갖는 유사체, 유도체 또는 접합체가 포함된다. 그러한 펩티드는 바람직하게는 글루카곤 수용체 슈퍼패밀리의 수용체와 상호작용 (작용약 또는 길항약)하는 능력을 보유한다. 달리 규정되지 않으면, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 내에 아미노산 위치 (예컨대, 프로드러그 모이어티, 접합체 모이어티, 친수성 중합체, 아실화 또는 알킬화의 연결을 위한)에 대한 임의의 언급은 고유 글루카곤 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 701)에 관하여 상응하는 위치를 지칭한다, 대표적인 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 정렬에 대해서는 도 10을 참조.
- [0110] 용어 "GLP-1 작용약"은 공인된 시험관 내(*in vitro*) 모델 분석평가, 가령 2007년 5월 18일자 공개된 국제 공개 공보 WO 2007/056362의 실시예 13에 기술된 것을 이용한 cAMP 생산에 의해 측정하여, GLP-1 수용체 활성을 자극하는 화합물을 지칭하며, 상기 개시는 본 명세서에 참고로서 분명하게 포함된다.
- [0111] 본 명세서에 사용된 용어 "고유 GLP-1"은 GLP-1(7-36)아미드 (SEQ ID NO: 704의 서열로 이루어짐), GLP-1(7-37)산 (SEQ ID NO: 703의 서열로 이루어짐) 또는 또는 이들 두 화합물의 혼합물을 지정하는 포괄적 용어다. 본 명세서에 사용된, 어떠한 추가적인 지정이 부재하는 "GLP-1"에 대한 일반적 언급은 고유 GLP-1를 의미하는 것으로 의도된다.
- [0112] 본 명세서에 사용된 용어 "글루카곤 펩티드"는 SEQ ID NO: 701의 고유 글루카곤 펩티드뿐만 아니라 임의적으로 아미노산 위치 1, 2, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 24, 28 및 29에서 치환을 포함하지만 이에 제한되지 않고 고유 글루카곤 서열에 비하여 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는 변형된 유도체를 지칭하는 포괄적 용어다. 일반적으로, 번호에 의한 특정 아미노산 위치(예컨대 위치 28)에 대한 모든 언급은 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701) 내 위치 또는 그의 임의의 유사체 내 상응하는 아미노산 위치의 아미노산을 지칭한다. 예를 들면, "위치 28"에 대한 언급은 SEQ ID NO: 701의 첫 번째 아미노산이 결실되지 않은 글루카곤 유사체에 있어서 상응하는 위치 27을 의미할 것이다. 유사하게, "위치 28"에 대한 언급은 SEQ ID NO: 701의 N-말단 앞에 하나의 아미노산이 첨가된 글루카곤 유사체에 있어서 상응하는 위치 29를 의미할 것이다.
- [0113] 본 명세서에 사용된 용어 "GLP-1 펩티드"는 고유 GLP-1뿐만 아니라 고유 GLP-1 서열에 비하여 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는 변형된 유도체를 지칭하는 포괄적 용어다.
- [0114] 본 명세서에 사용된 아미노산 "변형"은 아미노산의 치환, 첨가 또는 결실을 지칭하며, 인간 단백질에서 흔히 발견되는 20 아미노산 중 어느 하나뿐만 아니라 비전형적이거나 비-자연 발생 아미노산으로의 치환 또는 그의 첨가를 포함한다. 비전형적 아미노산의 시판 공급처에는 Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI), ChemPep Inc. (Miami, FL), 및 Genzyme Pharmaceuticals (Cambridge, MA)를 포함된다. 비전형적 아미노산은 상업적 공급자로부터 구입, 새롭게(*de novo*) 합성, 또는 자연 발생 아미노산으로부터 화학적으로 변형 또는 유도체화할 수 있다. 아미노산 변형은 아미노산을 접합체 모이어티, 가령 친수성 중합체에 연결하는 것, 아실화, 알킬화, 및/또는 아미노산의 기타 화학적 유도체화를 포함한다.
- [0115] 본 명세서에 사용된 아미노산 "치환"은 하나의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 교환하는 것을 지칭한다.
- [0116] 본 명세서에 사용된, 용어 "보존적 아미노산 치환"은 다음의 5가지 군 중에서 한 가지 내에서 교환하는 것으

로 정의된다:

I. 작은 지방족, 비극성 또는 약한 극성 잔기:

Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

II. 극성, 음으로 하전된 잔기 및 이들의 아마이드:

Asp, Asn, Glu, Gln;

III. 극성, 양으로 하전된 잔기:

His, Arg, Lys; 오르니틴 (Orn)

IV. 큰, 지방족, 비극성 잔기:

Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신 (Nle), 호모세스테인

V. 큰, 방향족 잔기:

Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌

본 명세서에 사용된 용어 "키메라(Chimera) 2"는 글루카곤 펩티드를 지칭하는데 여기서 상기 고유 글루카곤 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 701)은 다음의 변형을 포함한다: 위치 17에서 Gln, 위치 18에서 Ala, 위치 20에서 Lys, 위치 21에서 Glu, 위치 23에서 Ile, 및 위치 24 및 C-말단 아마이드에서 Ala.

본 명세서에 사용된 일반 용어 "폴리에틸렌 글리콜 사슬" 또는 "PEG 사슬"은 k가 적어도 9인 일반식 $H(OCH_2CH_2)_kOH$ 에 의해 표현되는 가지형 또는 곧은 사슬인, 에틸렌 옥사이드 및 물의 축합 중합체의 혼합물을 지칭한다. 어떠한 추가적인 특성화 없이, 상기 용어는 500 내지 80,000 달톤(Dalton) 범위에서 선택되는 평균 총 분자량을 갖는 에틸렌 글리콜의 중합체를 포함하는 것으로 의도된다. "폴리에틸렌 글리콜 사슬" 또는 "PEG 사슬"은 그의 대략적 평균 분자량을 나타내기 위한 수치적 후치와 조합되어 사용된다. 예를 들면, PEG-5,000 (5k PEG)는 약 5,000 달톤의 총 분자량 평균을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 지칭한다.

본 명세서에 사용된 용어 "폐길화된" 및 유사한 용어는 고유 상태에서부터 화합물에 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 연결하여 변형된 화합물을 지칭한다. 폐길화된 폴리펩티드"는 PEG 사슬이 폴리펩티드에 공유적으로 결합된 폴리펩티드이다.

본 명세서에 사용된 "링커"는 두 개의 분리된 독립체를 서로 결합시키는 결합, 분자 또는 분자의 군이다. 링커는 두 독립체의 최적 간격을 제공할 수 있거나 두 개의 독립체가 서로 분리될 수 있게 하는 불안정한 연결을 추가로 공급할 수 있다. 불안정한 연결은 광절단성 기, 산-불안정한 모이어티, 염기-불안정한 모이어티 및 효소-절단성 기를 포함한다.

본 명세서에 사용된 "이합체"는 링커를 통해 서로 공유적으로 결합된 두 개의 소단위를 포함하는 복합체이다. 어떠한 한정적인 지정 없이 사용된 경우 용어 이합체는 동종이합체 및 이형이합체를 포괄한다. 동종이합체는 두 개의 동일한 소단위를 포함하고, 그 반면 이형이합체는 비록 두 개의 소단위가 서로 실질적으로 유사하더라도, 상이한 두 소단위를 포함한다.

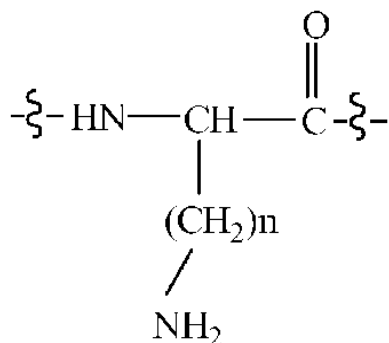
본 명세서에 사용된 용어 " C_1-C_n 알킬" (여기서 n은 1 내지 6일 수 있다)은 1개 내지 명시된 숫자의 탄소 원자를 갖는 가지형 또는 선형 알킬 기를 의미한다. 전형적인 C_1-C_6 알킬 기는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, 부틸, iso-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

본 명세서에 사용된 용어 " C_2-C_n 알케닐" (여기서 n은 2 내지 6일 수 있다)은 2개 내지 명시된 숫자의 탄소 원자 및 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 올레핀성 불포화된 가지형 또는 선형 기를 의미한다. 그러한 기의 예는 1-프로페닐, 2-프로페닐 ($-CH_2-CH=CH_2$), 1,3-부타디에닐, ($-CH=CHCH=CH_2$), 1-부테닐 ($-CH=CHCH_2CH_3$), 헥세닐, 펜테닐, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

용어 " C_2-C_n 알킬닐" (여기서 n은 2 내지 6일 수 있다)은 2개 내지 n개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 불포화된 가지형 또는 선형 기를 지칭한다. 그러한 기의 예는 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0135] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 하나 또는 두 개의 방향족 링을 가지는 모노- 또는 바이시클릭 카르보시클릭 링 시스템을 지칭한하며 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 인다닐, 인데닐, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 아릴 링의 크기 및 치환기 또는 연결기의 존재는 존재하는 탄소의 숫자를 지정함으로써 표시된다. 예를 들면, 용어 "(C₁-C₃ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)"은 1 내지 3 원 알킬 사슬을 통해 모 모이어티에 부착되는 6 내지 10 원 아릴을 지칭한다.
- [0136] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 또는 두 개의 방향족 링을 함유하고 방향족 링 내에 적어도 하나의 질소, 산소, 또는 황 원자를 함유하는 모노- 또는 바이시클릭 링 시스템을 지칭한다. 헤테로아릴 링의 크기 및 치환기 또는 연결기의 존재는 존재하는 탄소의 숫자를 지정함으로써 표시된다. 예를 들면, 용어 "(C₁-C_n 알킬)(C₅-C₆ 헤테로아릴)"은 1 내지 "n" 원 알킬 사슬을 통해 모 모이어티에 부착되는 5 또는 6 원 헤테로아릴을 지칭한다.
- [0137] 본 명세서에 사용된, 용어 "헤테로알킬"은 골격 내에 지정된 숫자의 탄소 원자 및 적어도 하나의 헤테로원자를 내포하는 선형 또는 가지형 탄화수소를 지칭한다. 본 명세서의 목적을 위해 적절한 헤테로원자에는 N, S, 그리고 O가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.
- [0138] 본 명세서에 사용된, 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬, 및 요오드로 이루어진 군 중의 하나 이상의 구성원을 지칭한다.
- [0139] 본 명세서에 사용된 용어 "하전된 아미노산"은 생리학적 pH의 수용액에서 음으로 하전된 (즉, 탈 양성자화) 또는 양으로 하전된 (즉, 양성자화) 측쇄를 포함하는 아미노산을 지칭한다. 예를 들면 음으로 하전된 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인, 호모시스테인, 그리고 호모글루탐산을 포함하고, 그 반면 양으로 하전된 아미노산은 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함한다. 하전된 아미노산은 인간 단백질에서 흔히 발견되는 20 아미노산 중의 하전된 아미노산뿐만 아니라 비전형적이거나 비-자연 발생 아미노산을 포함한다.
- [0140] 본 명세서에 사용된 용어 "산성 아미노산"은 예를 들어, 카르복실산 또는 설폰산 기를 비롯한 두 번째 산성 모이어티 (즉 모든 아미노산이 갖는 α-카르복실 기가 아닌 것)를 포함하는 아미노산을 지칭한다.
- [0141] 추가의 지정 없이 본 명세서에 사용된 용어 "환자"는 길들여진 임의의 온혈 척추동물 (예로써, 가축, 말, 고양이, 개 및 기타 반려 동물이 포함되지만 이들에 국한되지 않음), 포유동물, 그리고 인간을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0142] **구체예**
- [0143] 본 개시는 질환, 예컨대, 당뇨, 비만을 치료하기에 유용한 생체활성 폴리펩티드의 프로드러그 유도체의 제형화를 기술한다. 더욱 상세하게는, 본 명세서에 개시된 프로드러그는 모 생체활성 펩티드 또는 단백질의 반감기를 증진하면서, 비-효소적 분해 메커니즘을 통해 프로드러그의 후속적 활성화를 가능하게 하도록 제형화된다. 이상적인 프로드러그는 생리학적 조건 (예를 들면, 7.2의 pH 및 37 ℃)의 물에 용해성이어야 하고, 장기 저장을 위해 분말 형태에서 안정해야 한다. 또한 면역반응을 일으키지 않으며 모 약물에 비해 낮은 활성을 나타내야 한다. 일부 구체예에서, 프로드러그는 모 약물 활성의 10% 미만을 나타낼 것이다. 일부 구체예에서 프로드러그는 모 약물에 비해 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 1%, 또는 약 1% 미만의 활성을 나타낸다. 더욱이, 프로드러그는, 체내로 주사된 경우, 정량적으로 규정된 시간 내에 활성 약물로 전환되어야 한다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 출원인은 글루카곤-관련된 펩티드, 및 오스테오칼신, 및 각각의 이들 목적에 부합하는 그러한 폴리펩티드의 유사체, 유도체 및 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드로 이루어진 군에서 선택된 공지의 생체활성 폴리펩티드의 프로드러그를 생산하기 위한 일반적인 기술을 제공했다.
- [0144] 더욱 상세하게는, 예를 들면 아미드 연결기를 통해 펩티드에 공유적으로 결합된 디펩티드 프로드러그 요소를 가 지도록 변형된 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 서열을 포함하는 화학가역적 프로드러그가 제공된다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 활성 부위에 대한 디펩티드 프로드러그 요소의 공유적 부착은 디펩티드 프로드러그 요소가 절단될 때까지 폴리펩티드의 활성을 저해한다. 일부 구체예에서 생리학적 조건 하에서 약 1 내지 약 720 시간의 "비-효소적 활성화 반감기" ($t_{1/2}$)를 가지는 프로드러그가 제공된다. 본 명세서에 개시된 생리학적 조건은 약 35 내지 40℃의 온도 및 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 포함하는 것으로 의도되며 더욱 전형적으로는 7.2 내지 7.4의 pH 및 36 내지 38℃의 온도를 포함한다.

- [0145] 유리하게는, 절단의 속도, 및 그에 따른 프로드러그의 활성화는 디펩티드 프로드러그 요소의 구조 및 입체화학에 의존적이다. 본 명세서에 개시된 프로드러그는 궁극적으로 약물의 고유 수용체에 의해 인식되는 구조로 화학적으로 전환되며, 여기서 이러한 화학적 전환의 속도는 *생체 내(in vivo)* 생물학적 작용의 온셋 및 지속 시간을 결정한다. 본 명세서에 개시된 분자 설계는 부가적인 화학 첨가제, 또는 효소에 의존하지 않는 분자간 화학 반응에 의존적이다. 전환의 속도는 생리학적 조건 하에서 디펩티드 치환기의 화학적 성질 및 이의 절단에 의해 조절된다. 생리학적 pH 및 온도가 고도로 한정된 범위 내에서 긴밀하게 조절되기 때문에, 프로드러그에서 약물로의 전환 속도는 높은 환자내 및 환자간 재생능력을 나타낼 것이다.
- [0146] 본 명세서에 개시된 바와 같이 프로드러그 형태이기 때문에 적어도 약 1 시간, 및, 일부 구체예에서, 약 20 시간을 초과하는 연장된 반감기를 가지는 프로드러그가 제공된다. 일부 구체예에서 프로드러그의 반감기는 약 1, 6, 8, 12, 20, 24, 48 또는 72 시간이다. 일부 구체예에서 프로드러그의 반감기는 약 100 시간 또는 최대 약 168, 336, 504, 672 또는 720 시간의 반감기를 포함하여 그 이상이며, 생리학적 조건에서 내재된 화학적 불안정성에 의해 유도된 비-효소적 반응을 통해 활성 형태로 전환된다. 일부 구체예에서 프로드러그의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 시간은 1-100 시간이며, 더욱 전형적으로는 12 내지 72 시간, 예를 들면, 12 내지 48 시간 그리고 48 내지 72 시간이고, 일부 구체예에서 37°C 및 pH 7.2에서 인산염 완충 용액 (예컨대, PBS)에 프로드러그를 항온처리하여 측정된 $t_{1/2}$ 는 24-48 시간이다. 또다른 구체예에서 프로드러그의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 시간은 1 내지 6 시간, 예를 들면, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 또는 약 6 시간이다. 또다른 구체예에서 프로드러그의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 시간은 6 내지 24 시간이다. 다양한 프로드러그의 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출되며, 여기서 'k'는 프로드러그의 분해에 대한 일차수 속도 상수이다. 일부 구체예에서, 프로드러그의 활성화는 아마이드 결합 연결된 디펩티드의 절단 이후, 디케토피페라진 또는 디케토펜올린의 형성, 그리고 활성 폴리펩티드 약물의 방출로 발생한다. 고유의, 코딩되지 않는 및/또는 합성적 아미노산으로 이루어진 특정 디펩티드가 생리학적 조건 하에서 분자간 해체를 촉진하여 활성 폴리펩티드를 방출하는 것이 확인되었다.
- [0147] 일부 구체예에 따르면 구조 A-B-Q를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체의 프로드러그가 제공된다. 이러한 구체예에서, Q는 펩티드이고, A는 아미노산 또는 히드록시산이고 B는 N-알킬화된 아미노산이다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. A 및 B는 함께 A-B와 Q의 아민 사이에 아마이드 결합의 형성을 통해 Q에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 나타낸다. 일부 구체예에서 A, B, 또는 A-B가 연결된 Q의 아미노산 중 적어도 하나는 코딩되지 않는 아미노산이다. 더욱이, 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 PBS 내 생리학적 조건 하에서 Q로부터 A-B의 화학적 절단이 약 1 내지 약 720 시간 이내에 적어도 약 90% 완료되도록 선택된다. 추가의 구체예에서 디펩티드의 아미노산은 PBS 내 생리학적 조건 하에서 Q로부터 A-B의 절단 반-감기가, DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액 (예를 들면, 인간 혈청을 포함)에서의 Q로부터 A-B의 절단 반-감기의 2배 내지 5배 이하가 되도록 선택된다.
- [0148] 일부 구체예에 따르면 예를 들어 N-말단 아민 또는 아미노산 측쇄의 아미노 기를 비롯한 Q의 지방족 아미노 기 (예컨대, 일차 아민)는 아마이드 결합을 통한 디펩티드 프로드러그 요소의 공유적 연결에 의해 변형된다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 직접 또는 연결 모이어티를 통하여 Q에 존재하는 아미노산의 측쇄 아미노 기에 연결된다. 일부 구체예에서 연결 모이어티는 아실 기 또는 알킬 기를 내포하는 아민을 포함한다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 예컨대, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 10 또는 20에서 아미노산에 공유적으로 연결된 아실 기 또는 알킬 기를 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드가 제공되며, 여기서 상기 아실 기 또는 알킬 기는 추가로 아실 기 또는 알킬 기에 아마이드 결합을 통해 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 포함한다. 예를 들면, 본 구체예는 프로드러그가 Q의 아미노 기에 직접 또는 연결 기를 통하여 연결되고, 아실 또는 알킬 기가 프로드러그에 직접 또는 연결 모이어티를 통하여 연결된 것을 고려한다.
- [0149] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 아미노산 측쇄에 직접 연결되며, 여기서 상기 아미노산은 다음 일반 구조를 가지며:

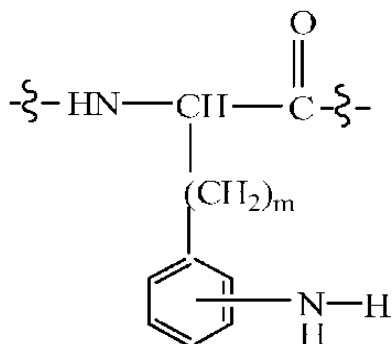


[0150]

[0151] 여기서 n은 1-4 중의 정수이다.

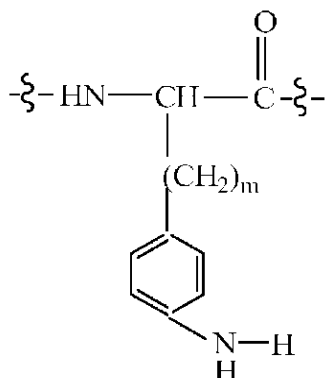
[0152]

대안적으로, 디펩티드 프로드러그 요소는 예를 들면 아미노-Phe, 아미노-나프틸 알라닌, 아미노 트립토판, 아미노-페닐-글리신, 아미노-호모-Phe, 및 아미노 티로신으로 이루어진 군에서 선택된 방향족 아미노산을 비롯한 방향족 아미노산의 아릴 링에 존재하는 아미노 치환기에 연결될 수 있다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 일반 구조를 가지는 아미노산의 방향족 아미노 기에 연결되며:



[0153]

[0154] 여기서 m은 0 내지 3 중의 정수이다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 일반 구조를 가지는 아미노산의 4-아미노 기에 연결되며:



[0155]

[0156] 여기서 m은 0 내지 3 중의 정수이다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 리신 아미노산의 측쇄 아미노 기 또는 4-아미노페닐알라닌의 방향족 아미노 기(생체활성 펩티드의 고유 페닐알라닌 또는 티로신 잔기에 대해 치환된 것)에 연결된다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 글루카곤-관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이들의 유사체, 유도체 또는 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산에 존재하는 일차 아민에 연결된다.

[0157]

일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 일반 구조 A-B를 가지며, 여기서 A는 아미노산 또는 히드록실 산이고 B는 N-알킬화된 아미노산이고, 이것은 아마이드 결합을 통해 그러한 펩티드의 1차 아미노 기에 결합하여 펩티드의 상응하는 프로드러그를 생산할 것이다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 일부 구체예에서 A 및 B는 A-B 디펩티드가 그러한 펩티드의 일차 아민에 아마이드 결합을 통해 결합

하는 경우, 펩티드로부터의 A-B의 화학적 절단이 PBS 내 생리학적 조건 하에서 약 1 내지 약 720 시간 이내에 적어도 약 90% 완료되도록 선택된다. 일부 구체예에서 A 및/또는 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 L 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 L 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, A는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이고 B는 D 입체이성질체 배열의 아미노산이다.

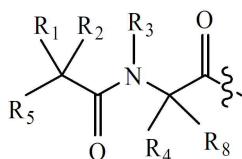
[0158] 일부 구체예에 따르면 디펩티드 프로드러그 요소는 친수성 모이어티를 포함하도록 추가로 변형될 수 있다. 일부 구체예에서 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 사슬이다. 일부 구체예에 따르면 40k 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬이 디펩티드 프로드러그 요소의 A 또는 B 아미노산의 측쇄에 공유적으로 결합된다. 또다른 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 부가적으로 또는 대안적으로 지방산 또는 담즙산(bile acid), 또는 이들의 염, 예컨대 C4 내지 C30 지방산, C8 내지 C24 지방산, 콜산, C4 내지 C30 알킬, C8 내지 C24 알킬, 또는 담즙산의 스테로이드 모이어티를 포함하는 알킬로 아실화되거나 알킬화된다. 디펩티드 프로드러그 요소의 'A' 아미노산은 예를 들어, 측쇄 아미노기를 통해 아실 또는 알킬기에 공유적으로 연결된 d-리신, 또는 측쇄 설프히드릴기를 통해 PEG 분자에 공유적으로 연결된 d-시스테인을 포함할 수 있다. 디펩티드 프로드러그 요소는 친수성 모이어티, 아실기, 또는 알킬기에 직접 결합되거나, 본 명세서에 기술된 스페이스(spacer)를 통해 친수성 모이어티, 아실기, 또는 알킬기에 결합될 수 있다. 대안적으로, 디펩티드 프로드러그 요소는 디펩티드의 절단으로 활성 생체활성 펩티드가 방출될 때까지 주사 부위에서 프로드러그를 격리시키게 하는 데포(depot) 단백질 가령 텍스트란 또는 큰 PEG 분자 (80,000 달톤 이상)에 연결될 수 있다. 디펩티드 프로드러그에 대한 추가적인 변형이 하기 글루카곤 관련된 펩티드에 대한 단락에서 기술된다.

[0159] 디펩티드 프로드러그 요소는 추가적인 화학 첨가제, 또는 효소에 의존하지 않는 분자간 화학 반응을 기반으로 하여 절단되도록 설계된다. 더욱 상세하게는, 일부 구체예에서 디펩티드 구조는 예를 들면 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)를 비롯한 포유동물 혈청에 존재하는 펩티다아제에 의한 절단을 견디도록 선택된다. 그러므로, 일부 구체예에서 생체활성 펩티드로부터의 디펩티드 프로드러그 요소의 절단 속도는 프로테아제의 부재에서 반응을 수행하는 것에 비해 생리학적 조건을 이용하여 혈청 프로테아제의 존재에서 반응을 수행하는 경우 그리 상당히 증진되지 않는다(예컨대, 2X 초과). 따라서 PBS 내 생리학적 조건 하에서 생체활성 펩티드로부터의 A-B의 절단 반-감기는, DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액에서 생체활성 단백질로부터 A-B의 절단 반-감기의 2, 3, 4 또는 5배 미만이다. 일부 구체예에서 DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액을 혈청이고, 더욱 상세하게는 인간 혈청을 비롯한 포유동물 혈청이다.

[0160] 일부 구체예에 따르면 디펩티드 프로드러그 요소의 A 또는 B, 또는 A-B가 연결된 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 아미노산은 코딩되지 않는 아미노산이다. 일부 구체예에서 아미노산 "B"는 N-알킬화되지만 프롤린이 아니다. 일부 구체예에서 아미노산 B의 N-알킬화된 기는 C₁-C₁₈ 알킬이고, 일부 구체예에서 C₁-C₆ 알킬이다.

[0161] 일부 구체예에 따르면 본 명세서에 개시된 디펩티드 프로드러그 요소를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드러그 유도체는 프로드러그의 활성화를 지연시키는 수단으로서 특정 DPP-IV 저해제 (예컨대, Januvia® Merck & Co, Inc)를 비롯한 프로테아제 저해제와 동시-투여될 수 있다. 이러한 구체예에서 프로드러그 요소의 아미노산은 디펩티드가 DPP-IV 절단을 위한 허용되는 기질이 되도록 선택된다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 프로테아제 저해제는 분리된 조성물로 투여될 수 있거나 프로드러그 및 프로테아제 저해제는 단일 조성물로서 제형화될 수 있다. 분리된 조성물로서 투여될 경우, 프로테아제 저해제는 전형적으로 프로드러그를 투여하고 1-5 시간, 1-2 시간, 30 분, 또는 10 분 이내에 투여된다. 일부 구체예에서 두 가지 분리된 조성물은 두 가지가 바로 이어서 투여된다.

[0162] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 일반 구조식 I을 가지고:



[0163]

[0164] 여기서

[0165] R₁, R₂, R₄ 및 R₅은 독립적으로 H, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₆-C₄ 알킬)(C₃-C₆

시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(A)(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 아릴을 형성하거나; R₄ 및 R₈은 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₆ 시클로알킬을 형성하고;

[0166] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)NH₂, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆)시클로알킬, (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

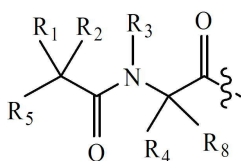
[0167] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0168] R₆은 H, C₁-C₈ 알킬이거나 R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0169] R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택된다.

[0170] W₁이 N인 경우, 생리학적 조건 하에서 질소 원자는 H에 연결됨이 당해 분야의 숙련가에게 명백하다.

[0171] 또다른 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 일반 구조식 I을 가지고:



[0172]

[0173] 여기서

[0174] R₁, R₂, R₄ 및 R₈은 독립적으로 H, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하거나; R₄ 및 R₈은 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₆ 시클로알킬을 형성하고;

[0175] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)NH₂, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆)시클로알킬, (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0176] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0177] R₆은 H, C₁-C₈ 알킬이거나 R₆ 및 R₁은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0178] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0179] 일부 구체예에서 R₈은 H이고 R₅는 NHR₆이다.

[0180] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 식 I의 구조를 가지고, 여기서

[0181] R₁ 및 R₈은 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

[0182] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬),

(C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬 또는 아릴을 형성하고;

[0183] R₅는 NHR₆이고;

[0184] R₆은 H 또는 C₁-C₈ 알킬이다.

[0185] 또다른 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 식 I의 구조를 가지고, 여기서

[0186] R₁ 및 R₈은 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

[0187] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고;

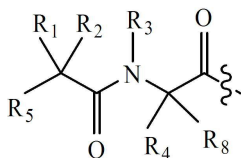
[0188] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

[0189] R₅는 NHR₆이고;

[0190] R₆은 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고;

[0191] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0192] 본 개시에 따라 형성된 프로드러그의 반감기는 디펩티드 프로드러그 요소의 치환기, 이것의 위치, 및 이것이 부착된 아미노산에 의해 결정된다. 예를 들면, 프로드러그는 디펩티드 프로드러그 요소가 글루카곤 슈퍼패밀리 단백질의 N-말단 아미노산의 알파 아미노기를 통해 연결된 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드를 포함할 수 있다. 이러한 구체예에서 예컨대, 약 1 시간의 t_{1/2}를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



[0193]

[0194] 여기서

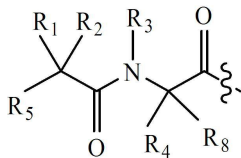
[0195] R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₁₈ 알킬 또는 아릴이거나; R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통해 연결되고, 여기서 p는 2-9이고;

[0196] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

[0197] R₄ 및 R₈은 각각 수소이고;

[0198] R₅는 아민이다.

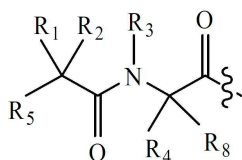
[0199] 또다른 구체예에서, 예컨대, 약 1 시간의 t_{1/2}를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



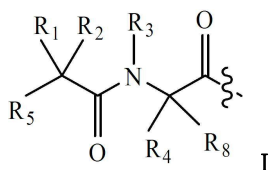
[0200]

[0201] 여기서

- [0202] R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1-C_{18} 알킬 또는 $(C_0-C_4 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$ 이거나; R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;
- [0203] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;
- [0204] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;
- [0205] R_5 는 NH_2 이고;
- [0206] R_7 은 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})CONH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})COOH$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})NH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})OH$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0207] 더욱이, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:

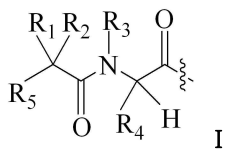


- [0208]
- [0209] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1-C_{18} 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;
- [0210] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;
- [0211] R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되고; R_5 는 아민이고;
- [0212] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니고, 단 R_4 또는 R_8 중의 하나는 수소이다.
- [0213] 일부 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 12 내지 약 72 시간, 또는 일부 구체예에서 약 12 내지 약 48 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



- [0214] I
- [0215] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1-C_{18} 알킬, $(C_1-C_{18} \text{ 알킬})OH$, $(C_1-C_4 \text{ 알킬})NH_2$, 및 $(C_0-C_4 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$ 로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;
- [0216] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;
- [0217] R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 $(C_0-C_4 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$ 로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0218] R_5 는 NH_2 이고;
- [0219] R_7 은 H, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})CONH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})COOH$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})NH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})OH$, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되며;
- [0220] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니고, 단 R_4 또는 R_8 중의 하나는 수소이다.
- [0221] 일부 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 12 내지 약 72 시간, 또는 일부 구체예에서 약 12 내지 약 48 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다

음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



[0222]

[0223] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

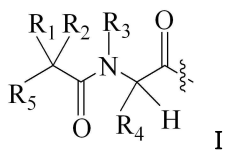
[0224] R_3 은 C_1-C_8 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0225] R_4 는 수소 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0226] R_5 는 NH_2 이고;

[0227] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니다.

[0228] 또다른 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 12 내지 약 72 시간, 또는 일부 구체예에서 약 12 내지 약 48 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



[0229]

[0230] 여기서

[0231] R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 이루어진 군에서 선택되고;

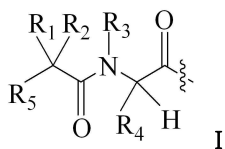
[0232] R_3 은 C_1-C_6 알킬이고;

[0233] R_4 는 수소이고;

[0234] R_5 는 NH_2 이고;

[0235] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니다.

[0236] 일부 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 12 내지 약 72 시간, 또는 일부 구체예에서 약 12 내지 약 48 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



[0237]

[0238] 여기서

[0239] R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

[0240] R_3 은 C_1-C_8 알킬이고;

[0241] R_4 는 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 이고;

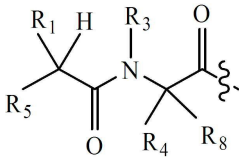
[0242] R_5 는 NH_2 이고;

[0243] R₇은 수소, C₁-C₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)OH로 이루어진 군에서 선택되고;

[0244] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니다.

[0245] 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 이들 구체예 중 어느 하나에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 SEQ ID NOs: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나이다.

[0246] 게다가 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 72 내지 약 168 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그가 제공되고 여기서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 가지며:



[0247]

[0248] 여기서 R₁은 수소, C₁-C₈ 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

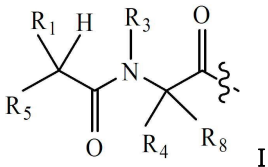
[0249] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

[0250] R₄ 및 R₈은 각각 수소이고;

[0251] R₅는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 히드록실이고;

[0252] 단서조항으로, R₁이 알킬 또는 아릴인 경우, R₁ 및 R₅는 이들이 부착된 원자와 함께 4-11 헥테로시클릭 링을 형성한다.

[0253] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 가지며:



[0254]

[0255] 여기서 R₁은 수소, C₁-C₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 이루어진 군에서 선택되고;

[0256] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

[0257] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

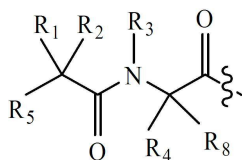
[0258] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0259] R₆은 H, C₁-C₈ 알킬이거나, R₆ 및 R₁은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0260] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되며;

[0261] 단서조항으로, R₁이 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇인 경우, R₁ 및 R₅는 이들이 부착된 원자와 함께 4-11 헤테로시클릭 링을 형성한다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다.

[0262] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산의 측쇄 아민에 연결된다. 이러한 구체예에서 예컨대, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 가지고:



[0263]

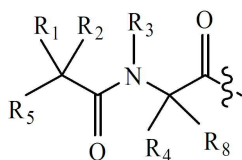
[0264] 여기서

[0265] R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_8 알킬 또는 아릴이거나; R_1 및 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

[0266] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

[0267] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고; R_5 는 아민이다.

[0268] 일부 구체예에서, 예컨대, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 가지고:



[0269]

[0270] 여기서

[0271] R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_8 알킬 또는 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 이거나; R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ -를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

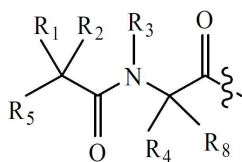
[0272] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

[0273] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

[0274] R_5 는 NH_2 이고;

[0275] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_0$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_0$ - C_4 알킬) OH , 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0276] 더욱이, 예컨대, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지고 내부 아미노산 측쇄에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소를 포함하며:



[0277]

[0278] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1 - C_8 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

[0279] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;

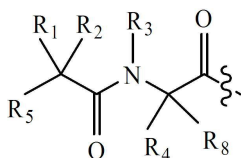
[0280] R_4 및 R_8 은 독립적으로 C_1 - C_{18} 알킬 또는 아릴이고;

[0281] R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민이고;

[0282] 단서조항으로 R_1 및 R_2 는 둘다 수소가 아니고, 단 R_4 또는 R_8 중의 하나는 수소이다.

[0283] 일부 구체예에서, 예컨대, 약 12 내지 약 72 시간, 또는 일부 구체예에서 약 12 내지 약 48 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지고, 내부 아미노산 측쇄에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지는 프로드러그는 다음 구조를 갖는 디펩티드

프로드러그 요소를 포함하며:



[0284]

[0285] 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p-를 통해 연결되고, 여기서 p는 2-9이고;

[0286] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0287] R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇이고;

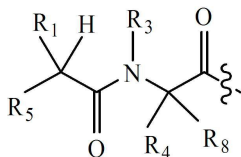
[0288] R₅는 NHR₆이고;

[0289] R₆은 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0290] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택되고;

[0291] 단서조항으로 R₁ 및 R₂는 둘다 수소가 아니며 단, R₄ 또는 R₈ 중의 적어도 하나는 수소이다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다.

[0292] 게다가 예컨대, 약 72 내지 약 168 시간의 t_{1/2}를 가지고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지는 프로드러그가 제공되고 여기서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 가지며:



[0293]

[0294] 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 아릴로부터 선택되고;

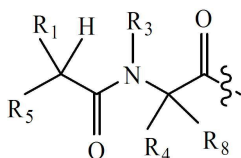
[0295] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

[0296] R₄ 및 R₈은 각각 수소이고;

[0297] R₅는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 히드록실이고;

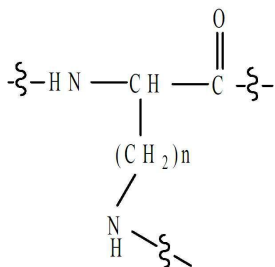
[0298] 단서조항으로, R₁ 및 R₂가 둘다 독립적으로 알킬 또는 아릴인 경우, R₁ 또는 R₂는 (CH₂)_p를 통해 R₅에 연결되고, 여기서 p는 2-9이다.

[0299] 일부 구체예에서, 예컨대, 약 72 내지 약 168 시간의 t_{1/2}를 가지고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지는 프로드러그가 제공되고 여기서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 가지며:

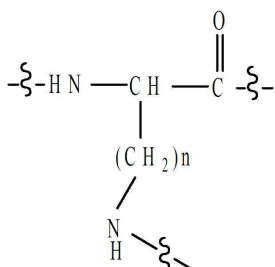


[0300]

- [0301] 여기서 R_1 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0302] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;
- [0303] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;
- [0304] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;
- [0305] R_6 은 H 또는 C_1 - C_8 알킬이거나, R_6 및 R_1 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;
- [0306] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_0$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_0$ - C_4 알킬) OH , 및 할로로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0307] 단서조항으로, R_1 및 R_2 가 둘다 독립적으로 알킬 또는 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 인 경우, R_1 또는 R_2 는 $(CH_2)_p$ 를 통해 R_5 에 연결되고, 여기서 p 는 2-9이다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 이들 구체예 중 어느 하나에서, 루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 SEQ ID NOs: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나이다.
- [0308] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산의 측쇄 아민에 연결되며 여기서 내부 아미노산은 식 II의 구조를 포함하고:

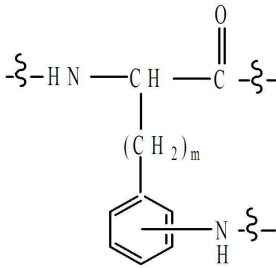


- [0309]
- [0310] 여기서
- [0311] n 은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이다. 일부 구체예에서 n 은 3 또는 4이고 일부 구체예에서 내부 아미노산은 리신이다. 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29에서 아미노산의 측쇄 상에서 일차 아민에 연결된다. 일부 구체예에서 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29의 아미노산은 식 II의 구조를 포함하며:



- [0312]
- [0313] 여기서 n 은 1 내지 4 중에서 선택된 정수이고 디펩티드 프로드러그 요소는 아마이드 결합을 통해 아미노산 측쇄에 연결된다. 일부 구체예에서 n 은 4이고 아미노산은 위치 20에 위치한다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다.
- [0314] 추가의 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 방향족 아미노산의 아릴 기에 존재하는 아민을 통해 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결된다. 일부 구체예에서 방향족 아미노산은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산이지만, 방향족 아미노산은 또한 N-말단 아미노산일 수 있다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 일부 구체예에서 방향족 아미노산은 아미노-Phe, 아미노-나프틸 알라닌, 아미노 트립토판, 아미노-페닐-글리신, 아미노-호모-Phe, 및 아미노 티로신으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서 t 디펩티드 프로드러그 요소와 아마이드 결합을 형성하는 일차 아민은 아릴 기 상에서 파라-위치로 있다.

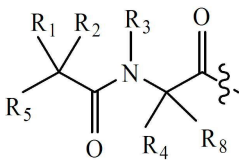
일부 구체예에서 방향족 아민은 식 III의 구조를 포함하며:



[0315]

[0316] 여기서 m은 1 내지 3 중의 정수이다.

[0317] 디펩티드 프로드러그 요소가 방향족 아미노산의 아릴 기 상에 존재하는 아민을 통해 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결된 이들 구체예에 있어서, 예컨대, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음의 디펩티드 구조를 가지며:



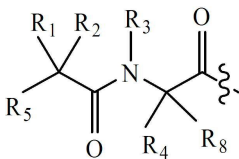
[0318]

[0319] 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₁₈ 알킬 또는 아릴이고;

[0320] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0321] R₄ 및 R₈은 또는 히드록실이다.

[0322] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소는 방향족 아미노산의 아릴 기 상에 존재하는 아민을 통해 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결되고, 예컨대, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그는 다음의 디펩티드 구조를 가지며:



[0323]

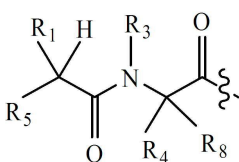
[0324] 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₁₈ 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)_{R7}이고;

[0325] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 4-12 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0326] R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)_{R7}로 이루어진 군에서 선택되고;

[0327] R₅는 NH₂ 또는 OH이고;

[0328] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 더욱이, 디펩티드 프로드러그 요소가 방향족 아미노산을 통해 연결되고 예컨대, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그가 제공되며 여기서 디펩티드는 다음의 구조를 포함하고:



[0329]

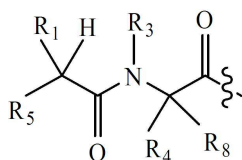
[0330] 여기서

[0331] R_1 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통해 연결되고, 여기서 p 는 2-9이고;

[0332] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0333] R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되고; R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민이다.

[0334] 일부 구체예에서, 방향족 아미노산을 통해 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그가 제공되며 여기서 디펩티드는 다음의 구조를 포함하고:



[0335]

[0336] 여기서

[0337] R_1 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, $(C_1$ - C_{18} 알킬)OH, $(C_1$ - C_4 알킬) NH_2 , 및 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0338] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

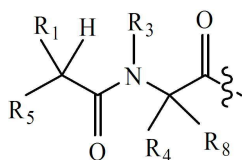
[0339] R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0340] R_5 는 NHR_6 이고;

[0341] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나, R_6 및 R_1 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0342] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_0$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_0$ - C_4 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0343] 게다가, 디펩티드 프로드러그 요소가 방향족 아미노산을 통해 연결되고 예컨대, 약 72 내지 약 168 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그가 제공되며 여기서 디펩티드는 다음의 구조를 포함하고:



[0344]

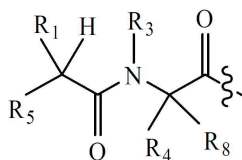
[0345] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1 - C_8 알킬 및 아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0346] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0347] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

[0348] R_5 는 아민, N-치환된 아민 및 히드록실로 이루어진 군에서 선택된다.

[0349] 일부 구체예에서, 방향족 아미노산을 통해 연결된 디펩티드 프로드러그 요소를 가지고 예컨대, 약 72 내지 약 168 시간의 $t_{1/2}$ 를 가지는 프로드러그가 제공되며 여기서 디펩티드는 다음의 구조를 포함하고:



[0350]

[0351] 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1 - C_8 알킬, $(C_1$ - C_4 알킬) $COOH$, 및 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 이루어진 군에서 선택되고, R_1 및 R_5 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-11 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0352] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 R_3 및 R_4 는 이들이 부착된 원자와 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0353] R_4 는 수소이거나 R_3 과 함께 4-6 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0354] R_8 은 수소이고;

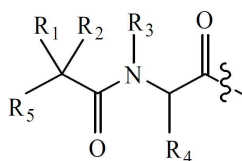
[0355] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

[0356] R_6 은 H 또는 C_1 - C_8 알킬이거나, R_6 및 R_1 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0357] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_0$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_0$ - C_4 알킬) OH , 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다.

[0358] 일부 구체예에서 디펩티드 프로드러그 요소는 방향족 아미노산의 아릴 치환기로서 존재하는 일차 아민을 통해 방향족 아미노산에 연결되고, 여기서 방향족 아미노산은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 10, 13, 22, 또는 25 (글루카곤을 위한 넘버링을 기초로 함, 예컨대, 도 10을 참조)에 위치한다. 일부 구체예에서 방향족 아미노산 아미노산 연결된 디펩티드 프로드러그 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 22에 위치한다.

[0359] 일부 구체예에 따르면 디펩티드 프로드러그 요소는 예를 들면 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신뿐만 아니라 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아민에 연결되며, 여기서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 포함하며:



[0360]

[0361] 여기서 R_1 은 H 및 C_1 - C_8 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0362] R_2 및 R_4 는 독립적으로 H , C_1 - C_8 알킬, C_2 - C_8 알케닐, $(C_1$ - C_4 알킬) OH , $(C_1$ - C_4 알킬) SH , $(C_2$ - C_3 알킬) SCH_3 , $(C_1$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_1$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_1$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_1$ - C_4 알킬) $NHC(NH_2^+)NH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , CH_2 (C_5 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_6 시클로알킬을 형성하고;

[0363] R_3 은 C_1 - C_8 알킬, $(C_3$ - C_6)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

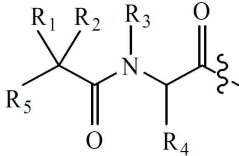
[0364] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

[0365] R_6 은 H 이거나, R_6 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0366] R_7 은 H 또는 OH 로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서 R_1 은 H 또는 C_1 - C_8 알킬이고, R_2 는 H , C_1 - C_6 알킬, CH_2OH , $(C_1$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_3$ - C_6 시클로알킬) 및 CH_2 (C_6 아릴) R_7 로 이루어진 군에서 선택되거나 R_6 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성하고, R_3 은 C_1 - C_6 알킬이고, R_4 는 H , C_1 - C_4 알킬, $(C_3$ -

(C₆)시클로알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆ 아릴)R₇로 이루어진 군에서 선택되거나, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성한다. 추가의 구체예에서 R₃은 CH₃이고, R₅는 NHR₆이고, 추가의 대안적 구체예에서 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성하고 R₅는 NHR₆이다.

[0367] 또다른 구체예에 따르면 디펩티드 프로드러그 요소는 예를 들면 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신뿐만 아니라 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체를 비롯한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아민에 연결되고, 여기서 디펩티드 프로드러그 요소는 다음 구조를 포함하고:



[0368]

[0369] 여기서 R₁은 H 및 C₁-C₈ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0370] R₂ 및 R₄는 독립적으로 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₆ 시클로알킬을 형성하고;

[0371] R₃은 C₁-C₈ 알킬, (C₃-C₆)시클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 R₄ 및 R₃은 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0372] R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0373] R₆은 H이거나, R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[0374] R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서 R₁은 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고, R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, CH₂OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₃-C₆ 시클로알킬) 및 CH₂(C₆ 아릴)R₇로 이루어진 군에서 선택되거나 R₆ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성하고, R₃은 C₁-C₆ 알킬이고, R₄는 H, C₁-C₄ 알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆ 아릴)R₇로 이루어진 군에서 선택되거나, R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성한다. 추가의 구체예에서 R₃은 CH₃이고, R₅는 NHR₆이고, 추가의 대안적 구체예에서 R₃ 및 R₄는 이들이 부착된 원자와 함께 5원 헤테로시클릭 링을 형성하고 R₅는 NHR₆이다.

[0375] 일부 구체예에서, Q는 SEQ ID NOs: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나이다.

[0376] 글루카곤 관련된 펩티드

[0377] 특정 양상에서 본 개시는 (지정된 기 "Q"의 일부로서) 글루카곤 관련된 펩티드를 다룬다. 용어 글루카곤 관련된 펩티드는 어느 하나 이상의 글루카곤, GLP-1, GLP-2, 및 GIP 수용체 중에서 생물학적 활성 (작동약 또는 길항약으로서)을 가지며, 고유 글루카곤, 고유 옥신토모듈린, 고유 엑센딘-4, 고유 GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP 중 적어도 하나와 적어도 40% 서열 동일성 (예컨대, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%)을 공유하는 아미노산 서열을 포함하는 이들 펩티드를 지칭한다. 글루카곤 관련된 펩티드의 모든 가능한 활성 하위집합이 고려되는 것이 이해되며, 예컨대 어느 하나 이상의 글루카곤 또는 GLP-1 또는 GIP 수용체에서 생물학적 활성 (작동약 또는 길항약으로서)을 가지는 펩티드는, 각각의 나열된 고유 펩티드에 대한 서열 동일성의 모든 가능한 하위집합과 함께, 예컨대, 고유 글루카곤의 길이에 걸쳐 고유 글루카곤과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 서열 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체 작동약 활성, GIP 수용체 작동약 활성, 글루

카곤 수용체/GLP-1 수용체 공통-작용약 활성화, 글루카곤 수용체 길항약 활성화, 또는 글루카곤 수용체 길항약 및 GLP-1 수용체 작용약 활성을 가지는 펩티드이다. 일부 구체예에서, 펩티드는 분자의 C-말단 절반에 알파-나선 입체구조를 보유한다. 일부 구체예에서, 펩티드는 수용체 상호작용 또는 신호전달에 관여하는 위치, 예컨대 글루카곤의 위치 3, 또는 (1-37)GLP-1의 위치 7, 10, 12, 13, 15 또는 17을 보유한다. 그러므로, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 1, 클래스 2, 클래스 3, 클래스 4, 및/또는 클래스 5의 펩티드 일 수 있고, 이들 각각은 본 명세서에서 추가로 기술된다.

[0378] 일부 구체예에 따르면 디펩티드 프로드러그 요소는 아마이드 연결기를 통해 다음의 국제 출원에 이미 개시된 생체 활성화 화합물 중 어느 하나에 부착될 수 있다:

[0379] PCT/US2008/08608 (2008년 1월 3일자 출원됨), PCT/US2008/053857 (2008년 2월 13일자 출원됨), PCT/US2009/47437 (2009년 6월 16일자 출원됨), PCT/US2009/47438 (2009년 6월 16일자 출원됨), PCT/US2009/47447 (2009년 6월 16일자 출원됨), PCT/US2008/080973 (2008년 10월 23일자 출원됨), 및 PCT/US2008/081333 (2008년 10월 27일자 출원됨), 상기 개시들은 본 명세서에서 본 출원에 참고문헌으로 분명하게 편입된다. 본 명세서에 개시된 디펩티드 프로드러그 요소는, 일부 예시적인 구체예에서, N-말단 아민을 통하여 PCT/US2008/08608, PCT/US2008/053857, PCT/US2009/47437, PCT/US2009/47438, PCT/US2009/47447, PCT/US2008/08097, 및 PCT/US2008/081333에 개시된 생체활성 펩티드에, 또는 위치 20에서 리신의 측쇄 아미노기에, 또는 개시된 생체활성 펩티드 중 어느 하나의 위치 22의 아미노산에 대해 치환된 4-아미노 페닐알라닌의 방향족 아미노기에 연결될 수 있다. 일부 예시적인 구체예에서 본 명세서에 개시된 디펩티드 프로드러그 요소는 아마이드 결합을 통해 PCT/US2008/08608, PCT/US2008/053857, PCT/US2009/47437, PCT/US2009/47438, 및 PCT/US2009/47447, PCT/US2008/08097, 및 PCT/US2008/081333에 개시된 생체활성 펩티드의 N-말단 아민에 연결된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 SEQ ID NOs: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나이다.

[0380] 변형

[0381] 글루카곤 관련된 펩티드는 변형을 갖는 고유 글루카곤 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 701)을 포함할 수 있다. 예시적 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 서열에 비하여 총 1, 최대 2, 최대 3, 최대 4, 최대 5, 최대 6, 최대 7, 최대 8, 최대 9, 또는 최대 10개의 아미노산 변형, 예컨대 보존적 또는 비-보존적 치환을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 변형 및 치환은, 특정 양상에서 글루카곤 관련된 펩티드 내의 특정한 위치에 만들어지고 여기서 위치의 넘버링은 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)의 넘버링에 상응한다. 일부 구체예에서 1, 2, 3, 4 또는 5개의 비-보존적 치환이 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중 어느 하나에서 수행되고 최대 5개의 추가적 보존적 치환이 이들 위치 중 어느 하나에서 수행된다. 일부 구체예에서 1, 2, 또는 3개의 아미노산 변형이 아미노산 내에서 위치 1-16에서 수행되고, 1, 2 또는 3개의 아미노산 변형이 아미노산 내에서 위치 17-26에서 수행된다. 일부 구체예에서, 그러한 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤의 상응하는 위치에서 적어도 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28개의 자연 발생 아미노산을 보유한다 (예컨대 자연 발생 글루카곤에 비해 1-7, 1-5 또는 1-3개의 변형을 갖는다).

[0382] DPP-IV 내성

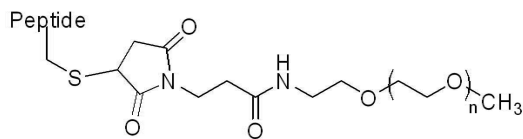
[0383] 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 취약성을 줄이기 위해 위치 1 또는 2에서 변형을 포함한다. 더욱 상세하게는, 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 1 (예컨대, 도 10에 도시된 것 중 선택된 것)은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산으로 치환된다. 더욱 상세하게는, 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, 및 아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치2는 D-세린이 아니다.

[0384] 친수성 모이어티

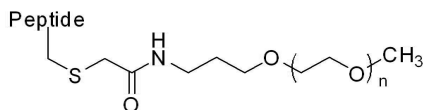
[0385] 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드(예컨대, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드 또는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드)는 친수성 모이어티에 부착된다(공유적으로 결합된다). 친수성 모이어티는 단백질을 활성화된 중합체 분자와 반응시키기 위해 사용되는 임의의 적절한 조건하에서 글루카곤 관련된 펩티드에 부착될 수 있다.

아실화, 환원성 알킬화, 마이클 첨가(Michael addition), 티올 알킬화를 통하거나, 또는 PEG 모이어티 (예컨대, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미드 또는 히드라지노 기) 상의 반응성 기를 통해 표적 화합물 상의 반응성 기 (가령, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미드 또는 히드라지노 기)에 기타 화학선택적 접합/결찰하는 방법을 비롯한, 당해 분야에 공지인 임의의 수단이 사용될 수 있다. 수용성 중합체를 하나 이상의 단백질에 연결하는데 이용될 수 있는 활성화 기에는 제한 없이 설펜, 말레이미드, 설포히드릴, 티올, 트리플레이트, 트레실레이트, 아지디린, 옥시란 및 5-피리딜이 포함된다. 환원성 알킬화에 의해 펩티드에 부착되는 경우, 선택된 중합체는 중합반응의 정도가 제어되도록 단일 반응성 알데히드를 가질 것이다. 예를 들면, Kinstler et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* 54: 477-485 (2002); Roberts et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 54: 459-476 (2002); 및 Zalipsky et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* 16: 157-182 (1995)를 참조하라.

- [0386] 클래스 1 내지 3의 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여, 하나 이상의 단백질에 수용성 중합체를 연결하기 위해 사용될 수 있는 추가적인 활성화기는 알파-할로젠화된 아실 기 (예컨대, 알파-아이오도 아세트산, 알파-브로모아세트산, 알파-클로로아세트산)를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 티올을 포함하는 아미노산은 마이클 첨가 반응에서 말레이미드-활성화된 PEG로 변형되어 하기 나타나는 티오에테르 연결을 포함하는 폐결화된 펩티드를 산출한다:



- [0387]
- [0388] 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산의 티올은 친핵성 치환 반응에서 할로아세틸-활성화된 PEG로 변형되어 하기 나타나는 티오에테르 연결을 포함하는 폐결화된 펩티드를 산출한다:



- [0389]
- [0390] 적절한 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (예컨대, POG), 폴리옥시에틸화된 소르비톨, 폴리옥시에틸화된 글루코오스, 폴리옥시에틸화된 글리세롤 (POG), 폴리옥시알킬렌, 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드, 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 공중합체, 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 모노-(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아세탈, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥솔란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레인 무수물 공중합체, 폴리 (β -아미노산) (동종중합체 또는 랜덤 공중합체), 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동종중합체 (PPG) 및 기타 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 콜론산 또는 기타 다당류 중합체, 피콜(Ficoll) 또는 텍스트란 및 이들의 혼합물을 포함한다. 텍스트란은 주로 α 1-6 연결에 의해 연결된 글루코오스 소단위의 다당류 중합체이다. 텍스트란은 많은 분자량 범위, 예컨대, 약 1 kD 내지 약 100 kD, 또는 약 5, 10, 15 또는 20 kD 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90 kD으로 입수가 가능하다.

- [0391] 일부 구체예에서 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 사슬, 또는 C-말단 연장 내에서, 상기 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16, 17, 21, 24, 29, 40 중 하나 이상에서, 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산 잔기의 측쇄에 공유적으로 연결된 기타 수용성 중합체이다. 일부 구체예에서, 상기 위치에서 고유 아미노산은 친수성 모이어티와 가교결합을 위해 적절한 측쇄를 갖는 아미노산으로 치환되어, 친수성 모이어티의 펩티드에 대한 연결을 촉진한다. 예시적 아미노산은 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe)을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 친수성 기를 포함하도록 변형된 아미노산은 C-말단에서 펩티드에 부가된다.

- [0392] 친수성 모이어티, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은, 일부 구체예에 따르면 약 500 내지 약 40,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 5,000 달톤, 또는 약 1,000 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 또다른 구체예에서 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 10,000 내지 약 20,000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 20,000 내지 약 40,000 달톤의 분자량을

찾는다.

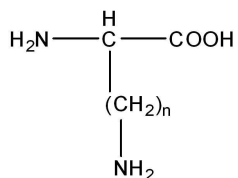
[0393] 선형 또는 가지형 친수성 중합체가 고려된다. 접합체의 결과의 제조물은 본질적으로 단분산 (monodisperse) 또는 다분산 (polydisperse)일 수 있고, 펩티드당 약 0.5, 0.7, 1, 1.2, 1.5 또는 2개의 중합체 모이어티를 가질 수 있다.

[0394] 아실화

[0395] 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드 (예컨대 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드 또는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드)는 아실 기를 포함하도록 변형된다. 예를 들면, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 중 하나일 수 있고, 자연-발생 아미노산에 대해 비-고유인 아실기를 포함할 수 있다. 아실화는 글루카곤 관련된 펩티드 내에서 위치 1-29, C-말단 연장 내 위치, 또는 C-말단 아미노산 중 어느 하나를 비롯한 임의의 위치에서 수행될 수 있는데, 단서 조항으로 비-아실화된 글루카곤 관련된 펩티드에 의해 나타나는 활성은 아실화 시에 유지된다. 예를 들면, 비아실화된 펩티드가 글루카곤 작용약 활성을 가진다면, 아실화된 펩티드는 글루카곤 작용약 활성을 보유한다. 또한 예를 들면, 비아실화된 펩티드가 글루카곤 길항약 활성을 가진다면, 아실화된 펩티드는 글루카곤 길항약 활성을 보유한다. 예를 들어, 비아실화된 펩티드가 GLP-1 작용약 활성을 가진다면, 아실화된 펩티드는 GLP-1 작용약 활성을 보유한다. 비제한적 예시는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아실화를 포함한다. 클래스 1, 클래스 2, 및 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관련하여, 아실화는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중 어느 하나에서 일어날 수 있다. 아실 기는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 직접, 또는 간접적으로 스페이서를 통해 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 공유적으로 연결될 수 있고, 여기서 스페이서는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 및 아실 기 사이에 위치한다. 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티가 연결된 동일한 아미노산 위치에서, 또는 상이한 아미노산 위치에서 아실화될 수 있다. 비제한적 예시는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아실화, 및 글루카곤 펩티드의 C-말단부, 예컨대, 위치 24, 28 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름), C-말단 연장 내에, 또는 C-말단 (예컨대, C-말단 Cys 첨가를 통해) 중 하나 이상의 위치에서 폐쇄화를 포함한다.

[0396] 본 발명의 특정 양상에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산의 측쇄의 아민, 히드록실, 또는 티올의 직접 아실화에 의해 아실 기를 포함하도록 변형된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 아미노산의 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 통해 직접적으로 아실화된다. 일부 구체예에서, 아실화는 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 일어난다. 이와 관련하여, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 701의 아미노산 서열, 또는 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 아미노산 변형을 포함하고 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 적어도 하나의 아미노산이 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 이의 변형된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 직접적인 아실화는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아미노산의 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 통해 일어난다.

[0397] 일부 구체예에서, 측쇄 아민을 포함하는 아미노산은 식 I의 아미노산이다:

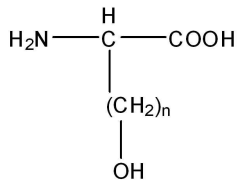


[0398] 여기서 n = 1 내지 4

[0400] [식 I]

[0401] 일부 예시적인 구체예에서, 식 I의 아미노산은 n이 4인 아미노산 (Lys) 또는 n이 3인 아미노산 (Orn)이다.

[0402] 또다른 구체예에서, 측쇄 히드록실을 포함하는 아미노산은 식 II의 아미노산이다:



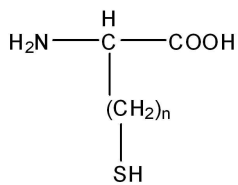
[0403]

[0404] 여기서 $n = 1$ 내지 4

[0405] [식 II]

[0406] 일부 예시적인 구체예에서, 식 II의 아미노산은 n 이 1인 아미노산 (Ser)이다.

[0407] 또다른 구체예에서, 측쇄 티올을 포함하는 아미노산은 식 III의 아미노산이다:



[0408]

[0409] 여기서 $n = 1$ 내지 4

[0410] [식 III]

[0411] 일부 예시적인 구체예에서, 식 III의 아미노산은 n 이 1인 아미노산 (Cys)이다.

[0412] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 또다른 구체예에서, 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산은 식 I, 식 II, 또는 식 III의 아미노산의 알파 탄소에 결합된 수소가 두 번째 측쇄로 치환되는 점을 제외하고, 식 I, 식 II, 또는 식 III의 동일한 구조를 포함하는 이중치환된 아미노산이다.

[0413] 본 발명의 일부 구체예에서, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드와 아실 기 사이에 스페이서를 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이서에 공유 결합되고, 이것은 아실 기에 공유 결합된다. 일부 예시적인 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이서의 아민, 히드록실, 또는 티올의 아실화에 의해 아실 기를 포함하도록 변형되고, 상기 스페이서는 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 numbering에 따름)에서, 또는 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 아미노산에서 아미노산의 측쇄에 부착된다. 스페이서가 부착되는 아미노산은 스페이서에 연결되는 것을 허용하는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 측쇄 $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{COOH}$ 을 포함하는 아미노산 (예컨대, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)이 적절하다. 또한, 클래스 1, 클래스 2, 및 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여, 측쇄 $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, 또는 $-\text{COOH}$ 를 포함하는 아미노산 (예컨대, 단일 또는 이중으로 α -치환된 아미노산) (예컨대, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)이 적절하다. 이와 관련하여, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 701의 아미노산 서열, 또는 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 아미노산 변형을 포함하고 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 numbering에 따름)에서 적어도 하나의 아미노산이 측쇄 아민, 히드록실, 또는 카르복실레이트를 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 이의 변형된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0414] 일부 구체예에서, 스페이서는 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산, 또는 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산을 포함하는 디펩티드 또는 트리펩티드이다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0415] 아실화가 스페이서의 아미노산의 아민 기를 통해 일어날 때, 아실화는 아미노산의 알파 아민 또는 측쇄 아민을 통해 일어날 수 있다. 알파 아민이 아실화되는 경우에, 스페이서 아미노산은 임의의 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 스페이서 아미노산은 소수성 아미노산, 예컨대, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서 아미노산은 예를 들면, 소수성 아미노산, 예컨대, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, 6-아미노 헥사노산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵탄산, 8-아미노옥탄산일 수 있다. 대안적으로, 스페이서 아미노

산은 산성 잔기, 예컨대, Asp 및 Glu일 수 있다. 스페이서 아미노산의 측쇄 아민이 아실화되는 경우에, 스페이서 아미노산은 스페이서 아미노산의 측쇄 아민이 아실화되는 경우에, 예컨대, 식 I의 아미노산 (예컨대, Lys 또는 Orn)이다. 이러한 경우에, 스페이서 아미노산의 알파 아민과 측쇄 아민 둘 모두 아실화되는 것이 가능하고, 따라서 글루카곤 펩티드가 디아실화된다. 본 발명의 구체예에는 이런 디아실화된 분자를 포함한다.

[0416] 아실화가 스페이서의 아미노산의 히드록실 기를 통해 일어날 때, 디펩티드 또는 트리펩티드의 아미노산 또는 아미노산 중 하나는 식 II의 아미노산일 수 있다. 특정한 예시적인 구체예에서, 아미노산은 Ser이다.

[0417] 아실화가 스페이서의 아미노산의 티올 기를 통해 일어날 때, 디펩티드 또는 트리펩티드의 아미노산 또는 아미노산 중 하나는 식 III의 아미노산일 수 있다. 특정한 예시적인 구체예에서, 아미노산은 Cys이다.

[0418] 일부 구체예에서, 스페이서는 친수성 이중기능성 스페이서를 포함한다. 특정한 구체예에서, 스페이서는 아미노 폴리(알킬옥시)카르복실레이트를 포함한다. 이와 관련하여, 스페이서는 예를 들면, $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 를 포함할 수 있고, 여기서 m은 1 내지 6중의 어느 한 정수이고 n은 2 내지 12중의 어느 한 정수이고, 가령, 예컨대, Peptides International, Inc. (Louisville, KY)로부터 상업적으로 구입가능한 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산이다.

[0419] 일부 구체예에서, 오직 클래스 1, 클래스 2, 및 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여, 스페이서는 친수성 이중기능성 스페이서를 포함한다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 둘 이상의 반응성 기, 예컨대, 아민, 히드록실, 티올, 및 카르복실 기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 히드록실 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 아민 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 티올 기 및 카르복실레이트를 포함한다.

[0420] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서는 소수성 이중기능성 스페이서이다. 소수성 이중기능성 스페이서는 당분야에 공지되어 있고, 예컨대, *Bioconjugate Techniques*, G. T. Hermanson (Academic Press, San Diego, CA, 1996)을 참조하라, 이는 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입된다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 둘 이상의 반응성 기, 예컨대, 아민, 히드록실, 티올, 및 카르복실 기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 히드록실 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 아민 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 티올 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 카르복실레이트 및 히드록실 기 또는 티올 기를 포함하는 적절한 소수성 이중기능성 스페이서는 당분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 8-히드록시옥탄산 및 8-메르캅토옥탄산을 포함한다.

[0421] 일부 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이중기능성 스페이서는 카르복실레이트 기 사이에 1개 내지 7개의 탄소 원자의 가지 없는, 메틸렌을 포함하는 디카르복실산이 아니다. 일부 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이중기능성 스페이서는 카르복실레이트 기 사이에 1-7개 탄소 원자의 가지 없는, 메틸렌을 포함하는 디카르복실산이다.

[0422] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 구체예의 스페이서 (예컨대, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서, 또는 소수성 이중기능성 스페이서)는 3 내지 10 원자 (예컨대, 6 내지 10 원자, (예컨대, 6, 7, 8, 9, 또는 10 원자) 길이를 갖는다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 더욱 특정한 구체예에서, 스페이서는 약 3 내지 10 원자 (예컨대, 6 내지 10 원자) 길이를 갖고 아실 기는 C12 내지 C18 지방 아실 기, 예컨대, C14 지방 아실 기, C16 지방 아실 기이고, 따라서 스페이서와 아실 기의 총 길이는 14 내지 28 원자, 예컨대, 약 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28 원자이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서와 아실 기의 길이는 17 내지 28 (예컨대, 19 내지 26, 19 내지 21) 원자이다.

[0423] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정한 구체예에 따르면, 이중기능성 스페이서는 3 내지 10 원자 길이를 갖는 아미노산 백본 (예컨대, 6-아미노 헥사노산, 5-아미노

발레르산, 7-아미노헵탄산, 및 8-아미노옥탄산)을 포함하는 합성 또는 자연 발생 아미노산 (본 명세서에서 기술된 임의의 것들이 포함되지만 이에 국한되지 않음)일 수 있다. 대안적으로, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이서는 3 내지 10 원자 (예컨대, 6 내지 10 원자) 길이를 갖는 펩티드 백본을 가지는 디펩티드 또는 트리펩티드 스페이서일 수 있다. 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 디펩티드 또는 트리펩티드 스페이서의 각각의 아미노산은 디펩티드 또는 트리펩티드의 다른 아미노산(들)과 동일하거나 상이할 수 있고 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다: 자연-발생 및/또는 비-자연 발생 아미노산, 가령, 예를 들면, 자연-발생 아미노산 (Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr)의 임의의 D 또는 L 이성질체, 또는 다음으로 이루어진 군에서 선택되는 비-자연 발생 아미노산의 임의의 D 또는 L 이성질체: β -알라닌 (β -Ala), N- α -메틸-알라닌 (Me-Ala), 아미노부티르산 (Abu), γ -아미노부티르산 (γ -Abu), 아미노헥사노산 (ϵ -Ahx), 아미노이소부티르산 (Aib), 아미노메틸피롤 카르복실산, 아미노피페리딘카르복실산, 아미노세린 (Ams), 아미노테트라히드로피란-4-카르복실산, 아르기닌 N-메톡시-N-메틸 아마이드, β -아스파르트산 (β -Asp), 아세티딘 카르복실산, 3-(2-벤조티아졸릴)알라닌, α -tert-부틸글리신, 2-아미노-5-우레이도-n-발레르산 (시트룰린, Cit), β -시클로헥실알라닌 (Cha), 아세트아미도메틸-시스테인, 디아미노부탄산 (Dab), 디아미노프로피온산 (Dpr), 디히드록시페닐알라닌 (DOPA), 디메틸티아졸리딘 (DMTA), γ -글루탐산 (γ -Glu), 호모세린 (Hse), 히드록시프롤린 (Hyp), 이소류신 N-메톡시-N-메틸 아마이드, 메틸-이소류신 (MeIle), 이소니페코트산 (Isn), 메틸-류신 (MeLeu), 메틸-리신, 디메틸-리신, 트리메틸-리신, 메타노프롤린, 메티오닌-설폭사이드 (Met(O)), 메티오닌-설폰 (Met(O₂)), 노르류신 (Nle), 메틸-노르류신 (Me-Nle), 노르발린 (Nva), 오르니틴 (Orn), 파라-아미노벤조산 (PABA), 페니실라민 (Pen), 메틸페닐알라닌 (MePhe), 4-클로로페닐알라닌 (Phe(4-Cl)), 4-플루오로페닐알라닌 (Phe(4-F)), 4-니트로페닐알라닌 (Phe(4-NO₂)), 4-시아노페닐알라닌 ((Phe(4-CN))), 페닐글리신 (Phg), 피페리딘알라닌, 피페리딘글리신, 3,4-데히드로프롤린, 피롤리딘알라닌, 사르코신 (Sar), 셀레노시스테인 (Sec), 0-벤질-포스포세린, 4-아미노-3-히드록시-6-메틸헵탄산 (Sta), 4-아미노-5-시클로헥실-3-히드록시헵탄산 (ACHPA), 4-아미노-3-히드록시-5-페닐헵탄산 (AHPA), 1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-3-카르복실산 (Tic), 테트라히드로피란글리신, 티에닐알라닌 (Thi), 0-벤질-포스포티로신, 0-포스포티로신, 메톡시티로신, 에톡시티로신, 0-(비스-디메틸아미노-포스포노)-티로신, 티로신 설페이트 테트라부틸아민, 메틸-발린 (MeVal), 및 알킬화된 3-메르캅토프로피온산.

[0424] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서는 전반적으로 음성 전하를 포함하고, 예컨대, 하나 또는 두 개의 음으로 하전된 아미노산을 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 디펩티드는 일반 구조 A-B의 임의의 디펩티드가 아니고, 여기서 A는 Gly, Gln, Ala, Arg, Asp, Asn, Ile, Leu, Val, Phe, 및 Pro로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 B는 Lys, His, Trp로 이루어진 군에서 선택된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -아미노부티르산- γ -아미노부티르산, 및 γ -Glu- γ -Glu.

[0425] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 본 발명의 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드에 의한 긴 사슬 알칸의 아실화에 의해 아실 기를 포함하도록 변형된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸은 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복실 기, 또는 이의 활성화된 형태와 반응하는 아민, 히드록실, 또는 티올 기 (예컨대 옥타데실아민, 테트라데칸올, 및 헥사데칸티올)를 포함한다. 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복실 기, 또는 이의 활성화된 형태는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산(예컨대, 글루탐산, 아스파르트산)의 측쇄의 일부일 수 있거나 펩티드 백본의 일부일 수 있다.

[0426] 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드에 부착되는 스페이서에 의한 긴 사슬 알칸의 아실화에 의해 아실 기를 포함하도록 변형된다. 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸은 스페이서의 카르복실 기, 또는 이의 활성화된 형태와 반응하는 아민, 히드록실, 또는 티올 기를 포함한다. 카르복실 기, 또는 이의 활성화된 형태를 포함하는 적절한 스페이서가 본 명세서에서 기술되며 예를 들면, 이중기능성 스페이서, 예컨대, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서 및 소수성 이중기능성 스페이서를 포함한다.

[0427] 본 명세서에 사용된, 용어 " 카르복실 기의 활성화된 형태 " 는 일반식 R(C=O)X를 갖는 카르복실 기를 지칭하고,

여기서 X는 이탈 기 (leaving group)이고 R은 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스이다. 예를 들면, 카르복실기의 활성화된 형태에는 아실 염화물, 무수물, 및 에스테르가 포함될 수 있지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서, 활성화된 카르복실 기는 N-히드록시숙신이미드 (NHS) 이탈 기를 갖는 에스테르이다.

[0428] 긴 사슬 알칸이 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스에 의해 아실화된 본 발명의 이들 양상과 관련하여, 긴 사슬 알칸은 임의의 크기일 수 있고 임의의 길이의 탄소 사슬을 포함할 수 있다. 긴 사슬 알칸은 선형 또는 가지형일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸은 C4 내지 C30 알칸이다. 예를 들면, 긴 사슬 알칸은 C4 알칸, C6 알칸, C8 알칸, C10 알칸, C12 알칸, C14 알칸, C16 알칸, C18 알칸, C20 알칸, C22 알칸, C24 알칸, C26 알칸, C28 알칸, 또는 C30 알칸 중 어느 하나 일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 긴 사슬 알칸은 C8 내지 C20 알칸, 예컨대, C14 알칸, C16 알칸, 또는 C18 알칸을 포함한다.

[0429] 또한, 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 아민, 히드록실, 또는 티올 기는 콜레스테롤 산으로 아실화된다. 특정한 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 알킬화된 테스-아미노 Cys 스페이스, 즉, 알킬화된 3-메르캅토프로피온산 스페이스를 통해 콜레스테롤 산에 연결된다.

[0430] 아민, 히드록실, 그리고 티올을 통한 펩티드 아실화의 적절한 방법은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들면, Miller, *Biochem Biophys Res Commun* 218: 377-382 (1996); Shimohigashi and Stammer, *Int J Pept Protein Res* 19: 54-62 (1982); 및 Previero et al., *Biochim Biophys Acta* 263: 7-13 (1972) (히드록실을 통한 아실화 방법의 경우에); 및 San and Silvius, *J Pept Res* 66: 169-180 (2005) (티올을 통한 아실화 방법의 경우에); *Bioconjugate Chem. Chemical Modification of Proteins: History and Applications* pages 1, 2-12 (1990); Hashimoto et al., *Pharmaceutical Res. "Synthesis of Palmitoyl Derivatives of Insulin and their Biological Activity"* Vol. 6, No: 2 pp.171-176 (1989)을 참고한다.

[0431] 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드의 아실기는 임의의 크기, 예컨대, 임의의 길이의 탄소 사슬일 수 있고, 선형 또는 가지형일 수 있다. 본 발명의 일부 특정한 구체예에서, 아실 기는 C4 내지 C30 지방산이고. 예를 들면, 아실 기는 C4 지방산, C6 지방산, C8 지방산, C10 지방산, C12 지방산, C14 지방산, C16 지방산, C18 지방산, C20 지방산, C22 지방산, C24 지방산, C26 지방산, C28 지방산, 또는 C30 지방산 중 어느 하나일 수 있다. 일부 구체예에서, 아실 기는 C8 내지 C20 지방산, 예컨대, C14 지방산 또는 C16 지방산이다.

[0432] 대안적인 구체예에서, 아실 기는 담즙산이다. 담즙산은 콜산, 체노데옥시콜산, 데옥시콜산, 리토콜산, 타우로콜산, 글리코콜산, 및 콜레스테롤 산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 담즙산일 수 있다.

[0433] 본 명세서에 기술된 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다. 일부 특정한 구체예에서 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 사슬을 포함할 수 있다. 친수성 모이어티의 포함은 임의의 적절한 수단, 가령 본 명세서에 기술된 임의의 방법을 통해 달성될 수 있다. 이와 관련하여, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 본 명세서에 기술된 임의의 변형을 포함하여 SEQ ID NO: 701을 포함할 수 있고, 여기서 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 적어도 하나의 아미노산이 아실 기를 포함하고, 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름), C-말단 연장 내에 위치, 또는 C-말단 아미노산에서 적어도 하나의 아미노산이 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe로 변형되고, 아미노산의 측쇄가 친수성 모이어티 (가령, PEG)에 공유 결합된다. 일부 구체예에서, 아실 기는 임의적으로 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe를 포함하는 스페이스를 통해 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에 부착되고 친수성 모이어티는 위치 24의 Cys 잔기에서 포함된다.

[0434] 대안적으로, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스를 포함할 수 있고, 여기서 스페이스는 아실화될 뿐만 아니라 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 적절한 스페이스의 비제한적 예는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 및 Ac-Phe로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 스페이스를 포함한다.

[0435] **알킬화**

[0436] 일부 구체예에 따르면, 글루카곤 관련된 펩티드, 예컨대, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 펩티드, 또는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드는 순환계 내 반-감기를 연장 및/또는 작용의 온셋을 지연 및/또는 작용의 지속기간을 연장 및/또는 DPP-IV와 같은 프로테아제에 대한 내성을 향상하는 목적을 위해 글루카곤 관련된 펩티드에 에테르, 티오에테르, 또

는 아미노 연결을 통해 부착되는 알킬 기를 포함하도록 변형된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 자연-발생 아미노산에 대해 비-고유인 알킬 기를 포함한다.

[0437] 알킬화는 위치 1-29, C-말단 연장 내 위치, 또는 C-말단 아미노산 중 어느 하나를 비롯한, 글루카곤 관련된 펩티드 내의 임의의 위치에서 수행될 수 있는데, 단서 조항으로 글루카곤, GLP-1, GIP 또는 기타 글루카곤-관련된 펩티드 수용체에 대하여 글루카곤 관련된 펩티드의 작용약 또는 길항약 활성이 유지된다. 일부 구체예에서, 비알킬화된 펩티드가 글루카곤 작용약 활성을 가지면, 알킬화된 펩티드는 글루카곤 작용약 활성을 유지한다. 또 다른 구체예에서, 비알킬화된 펩티드가 글루카곤 길항약 활성을 가지면, 알킬화된 펩티드는 글루카곤 길항약 활성을 유지한다. 일부 구체예에서, 비알킬화된 펩티드가 GLP-1 작용약 활성을 가지면, 알킬화된 펩티드는 GLP-1 작용약 활성을 유지한다. 비제한적 예시는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 알킬화를 포함한다. 클래스 1, 클래스 2, 및 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여, 알킬화는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 일어날 수 있다. 알킬 기는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 직접, 또는 스페이서를 통해 간접적으로 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 공유 연결될 수 있고, 여기서 스페이서는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산과 알킬 기 사이에 위치한다. 글루카곤 관련된 펩티드는 알킬화된 친수성 모이어티가 연결된 동일한 아미노산 위치에서, 또는 상이한 아미노산 위치에서 있을 수 있다. 비제한적 예시는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 알킬화 및 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단부, 예컨대, 위치 24, 28 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 내에, C-말단 연장 내에, 또는 C-말단에서 하나 또는 그 이상의 위치에서 폐길화 (가령, C-말단 Cys의 첨가를 통해)를 포함한다.

[0438] 본 발명의 특정 양상에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산의 측쇄의 아민, 히드록실, 또는 티올의 직접적인 알킬화에 의해 알킬 기를 포함하도록 변형된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 아미노산의 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 통해 직접적으로 알킬화된다. 일부 구체예에서, 알킬화는 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 일어난다. 이와 관련하여, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 701의 아미노산 서열, 또는 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 아미노산 변형을 포함하고 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 최소한 하나의 아미노산이 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 이의 변형된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 일부 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 직접적인 알킬화는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아미노산의 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 통해 일어난다).

[0439] 일부 구체예에서, 측쇄 아민을 포함하는 아미노산은 식 I의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, 식 I의 아미노산은 n이 4인 아미노산 (Lys) 또는 n이 3인 아미노산 (Orn)이다.

[0440] 또 다른 구체예에서, 측쇄 히드록실을 포함하는 아미노산은 식 II의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, 식 II의 아미노산은 n이 1인 아미노산 (Ser)이다.

[0441] 또 다른 구체예에서, 측쇄 티올을 포함하는 아미노산은 식 III의 아미노산이다. 일부 예시적인 구체예에서, 식 III의 아미노산은 n이 1인 아미노산 (Cys)이다.

[0442] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 또 다른 구체예에서, 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산은 식 I, 식 II, 또는 식 III의 아미노산의 알파 탄소에 결합된 수소가 두 번째 측쇄로 치환되는 점을 제외하고, 식 I, 식 II, 또는 식 III의 동일한 구조를 포함하는 이중 치환된 아미노산이다.

[0443] 본 발명의 일부 구체예에서, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드와 알킬 기 사이에 스페이서를 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이서에 공유 결합되고, 이것은 알킬 기에 공유 결합된다. 일부 예시적인 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이서의 아민, 히드록실, 또는 티올의 알킬화에 의해 알킬 기를 포함하도록 변형되고, 상기 스페이서는 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아미노산의 측쇄에 부착된다. 스페이서가 부착되는 아미노산은 스페이서에 연결되는 것을 허용하는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산일 수 있다. 클래스 1, 클래스 2, 및 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여, 스페이서가 부착되는 아미노산은 스페이서에 연결되는 것을 허용하는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산 (예컨대, 단일 α -치환된 아미노산 또는 α , α -이중치환된 아미

노산)일 수 있다. 예를 들면, 측쇄 $-NH_2$, $-OH$, 또는 $-COOH$ 를 포함하는 아미노산 (예컨대, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)이 적절하다. 이와 관련하여, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 701의 아미노산 서열, 또는 하나 이상의 본 명세서에서 기술된 아미노산 변형을 포함하고 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 적어도 하나의 아미노산이 측쇄 아민, 히드록실, 또는 카르복실레이트를 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 이의 변형된 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0444] 일부 구체예에서, 스페이서는 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산, 또는 측쇄 아민, 히드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산을 포함하는 디펩티드 또는 트리펩티드이다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0445] 알킬화가 스페이서의 아미노산의 아민 기를 통해 일어날 때 알킬화는 아미노산의 알파 아민 또는 측쇄 아민을 통해 일어날 수 있다. 알파 아민이 알킬화되는 경우에, 스페이서 아미노산은 임의의 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 스페이서 아미노산은 소수성 아미노산, 예컨대, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr일 수 있다. 대안적으로, 스페이서 아미노산은 산성 잔기, 예컨대, Asp 및 Glu일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적 구체예에서, 스페이서 아미노산은 소수성 아미노산, 예컨대, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, 6-아미노 헥사노산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵탄산, 8-아미노옥탄산일 수 있다. 대안적으로, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이서 아미노산은 산성 잔기, 예컨대, Asp 및 Glu일 수 있는데, 단서 조항으로 알킬화는 산성 잔기의 알파 아민에서 일어난다. 스페이서 아미노산의 측쇄 아민이 알킬화되는 경우에, 스페이서 아미노산은 측쇄 아민을 포함하는 아미노산, 예컨대, 식 I의 아미노산 (예컨대, Lys 또는 Orn)이다. 이러한 경우에, 스페이서 아미노산의 알파 아민과 측쇄 아민 둘 모두 알킬화되는 것이 가능하고, 따라서 글루카곤 펩티드가 디알킬화된다. 본 발명의 구체예는 이런 디알킬화된 분자를 포함한다.

[0446] 알킬화가 스페이서의 아미노산의 히드록실 기를 통해 일어날 때, 스페이서의 아미노산 또는 아미노산 중에서 하나는 식 II의 아미노산일 수 있다. 특정한 예시적인 구체예에서, 아미노산은 Ser이다.

[0447] 알킬화가 스페이서의 아미노산의 티올 기를 통해 일어날 때, 스페이서의 아미노산 또는 아미노산 중에서 하나는 식 III의 아미노산일 수 있다. 특정한 예시적인 구체예에서, 아미노산은 Cys이다.

[0448] 일부 구체예에서, 스페이서는 친수성 이중기능성 스페이서를 포함한다. 특정한 구체예에서, 스페이서는 아미노 폴리(알킬옥시)카르복실레이트를 포함한다. 이와 관련하여, 스페이서는, 예를 들면, $NH_2(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mCOOH$ 을 포함하고, 여기서 m은 1 내지 6중의 어느 한 정수이고 n은 2 내지 12중의 어느 한 정수이고, 가령, 예컨대, Peptides International, Inc. (Louisville, KY)로부터 상업적으로 구입가능한 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산이다.

[0449] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서는 친수성 이중기능성 스페이서이다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 둘 이상의 반응성 기, 예컨대, 아민, 히드록실, 티올, 및 카르복실 기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 히드록실 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 아민 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이서는 티올 기 및 카르복실레이트를 포함한다.

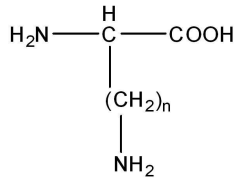
[0450] 일부 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이서는 소수성 이중기능성 스페이서이다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 둘 이상의 반응성 기, 예컨대, 아민, 히드록실, 티올, 및 카르복실 기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 히드록실 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 아민 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 또다른 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이서는 티올 기 및 카르복실레이트를 포함한다. 카르복실레이트 및 히드록실 기 또는 티올 기를 포함하는 적절한 소수성 이중기능성 스페이서가 당분야에 공지되어 있고, 예를 들면, 8-히드록시옥탄산 및 8-메르캅토옥탄산을 포함한다.

- [0451] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 구체예에서 스페이서 (예컨대, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서, 또는 소수성 이중기능성 스페이서)는 3 내지 10 원자 (예컨대, 6 내지 10 원자, (예컨대, 6, 7, 8, 9, 또는 10 원자)) 길이를 갖는다. 더욱 특정한 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이서는 약 3 내지 10 원자 (예컨대, 6 내지 10 원자) 길이를 갖고 알킬은 C12 내지 C18 알킬 기, 예컨대, C14 알킬 기, C16 알킬 기이며, 따라서 스페이서와 알킬 기의 총 길이는 14 내지 28 원자, 예컨대, 약 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 또는 28 원자이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서와 알킬 기의 길이는 17 내지 28 (예컨대, 19 내지 26, 19 내지 21) 원자이다.
- [0452] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정한 전술된 구체예에 따르면, 이중기능성 스페이서는 3 내지 10 원자 길이를 갖는 아미노산 백본 (가령, 6-아미노 헥사노산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵탄산, 그리고 8-아미노옥탄산)을 포함하는 합성 또는 비-자연 발생 아미노산일 수 있다. 대안적으로, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이서는 3 내지 10 원자 (가령, 6 내지 10 원자) 길이를 갖는 펩티드 백본을 갖는 디펩티드 또는 트리펩티드 스페이서일 수 있다. 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 디펩티드 또는 트리펩티드 스페이서는 예를 들면, 본 명세서에 교시된 임의의 아미노산을 비롯한 자연-발생 및/또는 비-자연 발생 아미노산으로 구성될 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 스페이서는 전반적으로 음성 전하를 포함하며, 예컨대, 하나 또는 두 개의 음으로 하전된 아미노산을 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다: Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -아미노부티르산- γ -아미노부티르산, 및 γ -Glu- γ -Glu. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.
- [0453] 아민, 히드록실, 그리고 티올을 통한 펩티드 알킬화의 적절한 방법은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 글루카곤 관련된 펩티드 및 알킬 기 사이에 에테르 연결을 형성하기 위해 Williamson 에테르 합성이 이용될 수 있다. 또한, 알킬 할로겐화물을 이용한 펩티드의 친핵성 치환 반응은 에테르, 티오에테르, 또는 아미노 연결 중에서 한 가지를 유도할 수 있다.
- [0454] 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드의 알킬기는 임의의 크기, 예컨대, 임의의 길이의 탄소 사슬일 수 있고, 선형 또는 가지형일 수 있다. 본 발명의 일부 구체예에서, 알킬 기는 C4 내지 C30 알킬이다. 예를 들면, 알킬 기는 C4 알킬, C6 알킬, C8 알킬, C10 알킬, C12 알킬, C14 알킬, C16 알킬, C18 알킬, C20 알킬, C22 알킬, C24 알킬, C26 알킬, C28 알킬, 또는 C30 알킬 중 어느 하나일 수 있다. 일부 구체예에서, 알킬 기는 C8 내지 C20 알킬, 예컨대, C14 알킬 또는 C16 알킬이다.
- [0455] 일부 특정한 구체예에서, 알킬 기는 담즙산의 스테로이드 모이어티, 예컨대, 콜산, 체노데옥시콜산, 데옥시콜산, 리토콜산, 타우로콜산, 글리코콜산, 그리고 콜레스테롤 산을 포함한다.
- [0456] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 본 발명의 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성, 긴 사슬 알칸을 글루카곤 관련된 펩티드와 반응시킴으로써 알킬 기를 포함하도록 변형되고, 여기서 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성 치환에 적합한 이탈 기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸의 친핵성 기는 아민, 히드록실, 또는 티올 기 (가령, 옥타데실아민, 테트라데칸올, 및 헥사데칸티올)를 포함한다. 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 이탈기는 아미노산의 측쇄의 일부일 수 있거나, 또는 펩티드 백본의 일부일 수 있다. 적절한 이탈 기에는, 예를 들면, N-히드록시숙신이미드, 할로젠, 그리고 설포네이트 에스테르가 포함된다.
- [0457] 특정 구체예에서, 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성, 긴 사슬 알칸을 글루카곤 관련된 펩티드에 부착되는 스페이서와 반응시킴으로써 알킬 기를 포함하도록 변형되고, 여기서 스페이서는 이탈 기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸은 아민, 히드록실, 또는 티올 기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 구체예에서, 이탈 기를 포함하는 스페이서는 적절한 이탈 기를 더욱 포함하는 본 명세서에서 논의된 임의의 스페이서, 예를 들면, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서 및 소수성 이중기능성 스페이서일 수 있다.

- [0458] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드이고 긴 사슬 알칸이 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스에 의해 알킬화된 본 발명의 이들 양상과 관련하여, 긴 사슬 알칸은 임의의 크기일 수 있고 임의의 길이의 탄소 사슬을 포함할 수 있다. 긴 사슬 알칸은 선형 또는 가지형일 수 있다. 특정 양상에서, 긴 사슬 알칸은 C4 내지 C30 알칸이다. 예를 들면, 긴 사슬 알칸은 C4 알칸, C6 알칸, C8 알칸, C10 알칸, C12 알칸, C14 알칸, C16 알칸, C18 알칸, C20 알칸, C22 알칸, C24 알칸, C26 알칸, C28 알칸, 또는 C30 알칸 중 어느 하나일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 긴 사슬 알칸은 C8 내지 C20 알칸, 예컨대, C14 알칸, C16 알칸, 또는 C18 알칸을 포함한다.
- [0459] 또한, 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 알킬화는 글루카곤 관련된 펩티드 및 콜레스테롤 모이어티 사이에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 콜레스테롤의 히드록실 기는 긴 사슬 알칸 상의 이탈 기를 대체하여 콜레스테롤-글루카곤 펩티드 산물을 형성할 수 있다.
- [0460] 본 명세서에 기술된 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다. 일부 특정한 구체예에서 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 사슬을 포함할 수 있다. 친수성 모이어티의 포함은 임의의 적절한 수단, 가령, 본 명세서에서 기술된 임의의 방법을 통해 달성될 수 있다. 이와 관련하여, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 701, 또는 본 명세서에서 기술된 하나 또는 이상의 아미노산 변형을 포함하는 이의 변형된 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 위치 10, 20, 24, 그리고 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 적어도 하나의 아미노산이 알킬 기를 포함하고, 그리고 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29, C-말단 연장 내에 위치, 또는 C-말단 아미노산에서 적어도 하나의 아미노산이 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe로 변형되고, 그리고 아미노산의 측쇄가 친수성 모이어티 (가령, PEG)에 공유 결합된다. 일부 구체예에서, 알킬 기는 임의적으로 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe를 포함하는 스페이스를 통해 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에 부착되고, 친수성 모이어티는 위치 24에서 Cys 잔기에 포함된다.
- [0461] 대안적으로, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스를 포함할 수 있고, 여기서 스페이스는 알킬화될 뿐만 아니라 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 적절한 스페이스의 비제한적 예시는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 그리고 Ac-Phe로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 스페이스를 포함한다.
- [0462] *알파-나선 구조의 안정화*
- [0463] 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단부 (예컨대, 아미노산 12-29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름))의 3차원 구조를 안정시키는 2개의 아미노산 측쇄 사이에 분자간 가교 (intramolecular bridge)가 형성된다. 이들 2개의 아미노산 측쇄는 수소-결합, 이온 상호작용, 가령, 염 가교 (salt bridge)의 형성, 또는 공유 결합을 통해 서로 연결될 수 있다.
- [0464] 일부 구체예에서, 분자간 가교는 3개 아미노산 이격된 2개의 아미노산, 예를 들면, 위치 i 와 $i+4$ 에서 아미노산 사이에 형성되고, 여기서 i 는 야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따라 12 내지 25 사이에 임의의 정수 (가령, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 그리고 25)이다. 더욱 상세하게는, 야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따라 아미노산 쌍 12와 16, 16과 20, 20과 24 또는 24와 28 ($i = 12, 16, 20$, 또는 24인 아미노산 쌍)의 측쇄는 서로 연결되고, 따라서 글루카곤 알파 나선을 안정시킨다. 대안적으로, i 는 17일 수 있다.
- [0465] 위치 i 와 $i+4$ 에서 아미노산이 분자간 가교에 의해 연결되는 일부 특정한 구체예에서, 링커의 크기는 약 8 원자, 또는 약 7-9 원자이다.
- [0466] 또다른 구체예에서, 분자간 가교는 2개 아미노산 이격된 2개의 아미노산, 예를 들면, 위치 j 와 $j+3$ 에서 아미노산 사이에 형성되고, 여기서 j 는 야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따라 12 내지 26 사이에 임의의 정수 (가령, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 그리고 26)이다. 일부 특정한 구체예에서, j 는 17이다.
- [0467] 위치 j 와 $j+3$ 에서 아미노산이 분자간 가교에 의해 연결되는 일부 특정한 구체예에서, 링커의 크기는 약 6 원자, 또는 약 5 내지 7 원자이다.
- [0468] 또다른 구체예에서, 분자간 가교는 6개 아미노산 이격된 2개의 아미노산, 예를 들면, 위치 k 와 $k+7$ 에서 아미노

산 사이에 형성되고, 여기서 k 는 야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따라 12 내지 22 사이에 임의의 정수 (가령, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 그리고 22)이다. 일부 특정한 구체예에서, k 는 12, 13, 또는 17이다. 예시적 구체예에서, k 는 17이다.

[0469] 공유 결합하여 6-원자 연결 가교 (linking bridge)를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 예에는 Orn과 Asp, Glu와 식 I (여기서 n 은 2)의 아미노산, 그리고 호모글루탐산과 식 I (여기서 n 은 1)의 아미노산이 포함되고, 여기서 식 I은 하기와 같다:



[0470] 여기서 $n = 1$ 내지 4

[0471] [식 I]

[0473] 공유 결합하여 7-원자 연결 가교 (linking bridge)를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 예에는 Orn-Glu (락탐 링); Lys-Asp (락탐); 또는 Homoser-Homoglu (락톤)이 포함된다. 8-원자 링커를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 예에는 Lys-Glu (락탐); Homolys-Asp (락탐); Orn-Homoglu (락탐); 4-아미노Phe-Asp (락탐); 또는 Tyr-Asp (락톤)이 포함된다. 9-원자 링커를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 예에는 Homolys-Glu (락탐); Lys-Homoglu (락탐); 4-아미노Phe-Glu (락탐); 또는 Tyr-Glu (락톤)이 포함된다. 이들 아미노산 쌍의 임의의 측쇄는 알파-나선의 3차원 구조가 파괴되지 않는 한, 추가의 화학 기로 부가적으로 치환될 수 있다. 당업자는 유사한 크기와 원하는 효과의 안정화 구조를 산출하는 화학적으로 변형된 유도체를 비롯한 대안적 쌍 또는 대안적 아미노산 유사체를 기대할 수 있다. 예를 들면, 호모세스테인-호모세스테인 이황화 가교는 6 원자 길이를 갖고, 원하는 효과를 제공하기 위해 더욱 변형될 수 있다. 공유적 연결이 없음에도 불구하고, 상기 기술된 아미노산 쌍 또는 당업자가 기대할 수 있는 유사한 쌍은 또한, 비-공유 결합, 예를 들면, 염 가교의 형성 또는 수소-결합 상호작용을 통해 알파-나선에 부가된 안정성을 제공할 수도 있다.

[0474] 락탐 링의 크기는 아미노산 측쇄의 길이에 따라 변할 수 있고, 일부 구체예에서 락탐은 리신 아미노산의 측쇄를 글루탐산 측쇄에 연결함으로써 형성된다. 추가의 예시적인 구체예 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)는 임의적으로 락탐 가교와 함께, 하기 쌍을 포함한다: 위치 12에서 Glu와 위치 16에서 Lys; 위치 12에서 Glu와 위치 16에서 Lys; 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys; 위치 16에서 Lys와 위치 20에서 Glu; 위치 20에서 Glu와 위치 24에서 Lys; 위치 20에서 Lys와 위치 24에서 Glu; 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys; 위치 24에서 Lys와 위치 28에서 Glu. 대안적으로, 락탐 링 내에 아마이드 결합의 순서는 역전될 수 있다 (가령, 락탐 링이 Lys12와 Glu16의 측쇄 사이에, 또는 대안적으로 Glu12와 Lys16 사이에 형성될 수 있다)).

[0475] 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선을 안정시키기 위해 락탐 가교 이외의 분자간 가교가 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 분자간 가교는 소수성 가교이다. 이러한 경우에, 분자간 가교는 임의적으로 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 소수성 면 (hydrophobic face)의 일부인 2개 아미노산의 측쇄 사이에 있다. 예를 들면, 소수성 가교에 의해 연결된 아미노산 중 하나는 위치 10, 14, 그리고 18 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)의 아미노산일 수 있다.

[0476] 한 특정 양상에서, 올레핀 복분해가 전체-탄화수소 교차-연결 시스템을 이용하여 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 1개 또는 2개 턴 (turn)을 가교-연결하는데 사용된다. 글루카곤 관련된 펩티드는 이러한 경우에 변하는 길이의 올레핀성 측쇄를 보유하고 i 와 $i+4$ 또는 $i+7$ 위치에서 R 또는 S 입체화학으로 배열된 α -메틸화된 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들면, 올레핀성 측쇄는 $(\text{CH}_2)_n$ 을 포함할 수 있고, 여기서 n 은 1 내지 6중의 임의의 정수이다. 일부 구체예에서, 8 원자의 가교-연결 길이 (cross-link length)에 대한 n 은 3이다. 이런 분자간 가교를 형성하는데 적절한 방법은 당분야에서 기술된다. 예를 들면, Schafmeister et al., *J. Am. Chem. Soc.* 122: 5891-5892 (2000) 및 Walensky et al., *Science* 305: 1466-1470 (2004)를 참조하라. 대안적으로, 글루카곤 펩티드는 인접한 나선 턴 상에 위치되는 O -알릴 Ser 잔기를 포함할 수 있고, 이들은 루테늄-촉매된 링 닫힘 복분해를 거쳐 서로 가교된다. 이런 교차-연결 절차는 예를 들면, Blackwell et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 37: 3281-3284 (1998)에 기술된다.

[0477] 또다른 특정 양상에서, 시스틴의 펩티드모방체로서 폭넓게 채택되는 비전형적 티오-디알라닌 아미노산, 란티오

닌의 사용은 알파 나선의 1개 턴을 가교-연결하는데 이용된다. 란티오닌-기초된 고리화의 적절한 방법은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 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); 그리고 Osapay and Goodman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1599-1600 (1993)을 참고한다.

[0478] 일부 구체예에서, 위치 i와 i+7에서 2개 Glu 잔기 사이에 α, ω -디아미노알칸 테더(tether), 예를 들면, 1,4-디아미노프로판과 1,5-디아미노헵탄이 글루카곤 펩티드의 알파 나선을 안정시키는데 이용된다. 이런 테더는 디아미노알칸 테더의 길이에 따라, 9-원자 또는 그 이상의 길이의 가교의 형성을 유발한다. 이런 테더와 가교-연결된 펩티드를 생산하는데 적절한 방법은 당분야에서 기술된다. 예를 들면, Phelan et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119: 455-460 (1997)을 참고한다.

[0479] 본 발명의 또다른 구체예에서, 이황화 가교가 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 1개 또는 2개 턴을 가교-연결하는데 이용된다. 대안적으로, 한쪽 또는 양쪽 황 원자가 메틸렌 기로 대체되어 등전자 거대고리화가 발생하는 변형된 이황화 가교가 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선을 안정시키는데 이용된다. 이황화 가교 또는 황-기초된 고리화로 펩티드를 변형하는데 적절한 방법은 예를 들면, Jackson et al., *J. Am. Chem. Soc.* 113: 9391-9392 (1991) 및 Rudinger and Jost, *Experientia* 20: 570-571 (1964)에 기술된다.

[0480] 또다른 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 i와 i+4에 배치된 2개의 His 잔기 또는 His와 Cys 쌍에 의한 금속 원자의 결합을 통해 안정화된다. 금속 원자는 예를 들면, Ru(III), Cu(II), Zn(II), 또는 Cd(II)일 수 있다. 금속 결합-기초된 알파 나선 안정화의 이런 방법은 당분야에 공지되어 있다. 예를 들면, Andrews and Tabor, *Tetrahedron* 55: 11711-11743 (1999); Ghadiri et al., *J. Am. Chem. Soc.* 112: 1630-1632 (1990); 그리고 Ghadiri et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119: 9063-9064 (1997)를 참고한다.

[0481] 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 펩티드 고리화의 다른 수단을 통해 안정될 수 있는데, 이들 수단은 Davies, *J. Peptide. Sci.* 9: 471-501 (2003)에서 재검토된다 알파 나선은 아마이드 가교, 티오에테르 가교, 티오에스테르 가교, 요소 가교, 카바메이트 가교, 설펜아미드 가교 등의 형성을 통해 안정화될 수 있다. 가령, 티오에스테르 가교는 C-말단 및 Cys 잔기의 측쇄 사이에 형성될 수 있다. 대안으로, 티오에스테르는 티올을 갖는 아미노산 (Cys) 및 카르복실산을 갖는 아미노산 (가령, Asp, Glu)의 측쇄를 통해 형성될 수 있다. 다른 방법에서, 교차-연결제, 예를 들면, 수베르산 (octanedioic acid) 등과 같은 디카르복실산은 아미노산 측쇄의 2가지 기능 기, 예를 들면, 유리 아미노, 히드록실, 티올 기, 그리고 이들의 조합 사이에 링크를 도입할 수 있다.

[0482] 일부 구체예에 따르면, 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 위치 i와 i+4에서 소수성 아미노산의 포함을 통해 안정화된다. 예를 들어, i는 Tyr일 수 있고 i+4는 Val 또는 Leu일 수 있고; i는 Phe일 수 있고 i+4는 Cys 또는 Met일 수 있고; i는 Cys일 수 있고 i+4는 Met일 수 있고; 또는 i는 Phe일 수 있고 i+4는 Ile일 수 있다. 본 명세서의 목적을 위해, 상기 아미노산 쌍이 역전될 수 있고, 따라서 위치 i에서 지정된 아미노산이 대안으로 i+4에 위치될 수 있고, 반면 i+4 아미노산이 i 위치에 위치될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0483] 글루카곤 관련된 펩티드가 글루카곤 작용약 활성화, GIP 작용약 활성화, 글루카곤 길항약 및 GLP-1 활성을 가지는 펩티드인 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 알파 나선은 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단부 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링의 넘버링에 따라 대략 아미노산 12-29)에서 하나 이상의 알파 나선-안정화 아미노산의 포함 (아미노산 치환 또는 삽입에 의해)을 통해 안정화된다. 특정한 구체예에서, 알파 나선-안정화 아미노산은 메틸, 에틸, 프로필, 그리고 n-부틸로 이루어진 군에서 선택되는 동일한 또는 상이한 기, 또는 시클로옥탄 또는 시클로헵탄으로 이중치환된 아미노산 (가령, 1-아미노시클로옥탄-1-카르복실산)인 임의의 아미노 이소-부티르산 (AIB)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 α, α -이중치환된 아미노산이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상이 α, α -이중치환된 아미노산으로 치환된다. 특정한 구체예에서, 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전부가 AIB로 치환된다.

[0484] 집합체

[0485] 본 개시는 또한 글루카곤 관련된 펩티드 (예컨대 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드)가 임의적으로 공유 결합을 통해 그리고 임의적으로 링커를 통해, 집합체 모이어티에 연결된 집합체를

포괄한다. 연결은 공유 화학 결합, 물리적 힘 가령 정, 수소, 이온성, 반데르발스(van der Waals), 또는 소수성 또는 친수성 상호작용에 의해 달성될 수 있다. 비오틴-아비딘, 리간드/수용체, 효소/기질, 핵산/핵산 결합 단백질, 지질/지질 결합 단백질, 세포 유착 분자 파트너; 또는 서로에 대해 친화성을 갖는 임의의 결합 파트너 또는 이들의 단편을 비롯한 다양한 비-공유 커플링 시스템이 사용될 수 있다.

[0486] 글루카곤 관련된 펩티드는 표적화된 아미노산 잔기를 이들 표적화된 아미노산의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 직접적인 공유 연결을 통해 접합체 모이어티에 연결될 수 있다. 펩티드 또는 접합체 모이어티 상의 반응 기에는 예로써, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미도 또는 히드라지노 기가 포함된다. 유도체화제에는 예로써, 말레이미도벤조일 설포숙신아미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 접합), N-히드록시숙신아미드 (리신 잔기를 통해), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물 또는 당분야에 공지된 기타 작용제가 포함된다. 대안으로, 접합체 모이어티는 중간 담체, 예를 들면, 다당류 또는 폴리펩티드 담체를 통해 간접적으로 펩티드에 연결될 수 있다. 다당류 담체의 실례에는 아미노덱스트란이 포함된다. 적절한 폴리펩티드 담체의 실례에는 폴리리신, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 이들의 공중합체, 그리고 이들 아미노산의 혼성 중합체 및 결과의 로딩된 담체에 바람직한 용해성 성질을 공여하는 다른 것들, 예를 들면, 세린이 포함된다.

[0487] 시스테인 잔기는 가장 빈번하게 α -할로아세테이트 (및 상응하는 아민), 예를 들면, 클로로아세트산 또는 클로로아세트아미드와 반응되어, 카르복시메틸 또는 카르복시아미도메틸 유도체를 제공한다. 시스테인 잔기는 또한 브로모브로모트리플루오르아세톤, 알파-브로모- β -(5-이미도조일)프로피온산, 클로로아세틸 포스페이트, N-알킬말레이미드, 3-니트로-2-피리딜 이황화물, 메틸 2-피리딜 이황화물, p-클로로머큐리벤조에이트, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀, 또는 클로로-7-니트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸과의 반응에 의해 유도체화된다.

[0488] 히스티딘 잔기는 pH 5.5-7.0에서 디에틸피로카보네이트와의 반응에 의해 유도체화되는데, 그 이유는 상기 작용제가 히스티딘 측쇄에 상대적으로 특이적이기 때문이다. 파라-브로모페닐아실 브롬화물 역시 유용하다; 반응은 바람직하게는, pH 6.0에서 0.1 M 나트륨 카코딜레이트에서 수행된다.

[0489] 리시닐과 아미노-말단 잔기는 숙신산 또는 기타 카르복실산 무수물과 반응된다. 이들 작용제로 유도체화는 리시닐 잔기의 전하를 반전시키는 효과를 갖는다. 알파-아미노-내포 잔기를 유도체화시키는 다른 적절한 시약에는 이미도에스테르, 예를 들면, 메틸 피콜린이미데이트, 피리독살 포스페이트, 피리독살, 클로로보로하이드리드, 트리니트로벤젠설포산, 0-메틸이소우레아, 2,4-펜탄디온, 그리고 글리옥살레이트와의 트랜스아미나아제-촉매화된 반응이 포함된다.

[0490] 아르기닐 잔기는 하나 또는 여러 개의 전통적인 시약, 그 중에서도 특히 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-시클로헥산디온, 그리고 닐히드린과의 반응에 의해 변형된다. 아르기닌 잔기의 유도체화는 상기 반응이 구아니딘 기능기의 높은 pK_a 로 인하여, 알칼리성 조건에서 수행되도록 요구한다. 게다가, 이들 시약은 리신의 기뿐만 아니라 아르기닌 엡실론-아미노기와 반응할 수도 있다.

[0491] 티로실 잔기의 특정한 변형은 방향족 디아조늄 화합물 또는 테트라니트로메탄과의 반응에 의해 티로실 잔기 내로 스펙트럼 라벨 (spectral label)을 도입하는데 특히 관심을 두고 만들어질 수 있다. 가장 일반적으로, 0-아세틸 티로실 화학종과 3-니트로 유도체를 형성하기 위해, 각각 N-아세틸이미디졸과 테트라니트로메탄이 이용된다.

[0492] 카르복실 측면기 (아스파르트릴 또는 글루타미닐)는 카르보다이미드 ($R-N=C=N-R'$)와의 반응에 의해 선택적으로 변형되고, 여기서 R과 R'는 상이한 알킬기, 예를 들면, 1-시클로헥실-3-(2-모르폴리닐-4-에틸) 카르보다이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸펜틸) 카르보다이미드이다. 게다가, 아스파르트릴과 글루타미닐 잔기는 암모늄 이온과의 반응에 의해 아스파라기닐과 글루타미닐 잔기로 전환된다.

[0493] 다른 변형에는 프롤린과 리신의 히드록실화, 세린 또는 트레오닌 잔기의 히드록실기의 포스포릴화, 리신, 아르기닌과 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화 (T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)), 아스파라긴 또는 글루타민의 탈아미드화, N-말단 아민의 아세틸화, 및/또는 C-말단 카르복실산기의 아미드화 또는 에스테르화가 포함된다.

[0494] 다른 유형의 공유 변형은 펩티드에 글리코시드를 화학적으로 또는 효소적으로 커플링하는 것을 수반한다. 당(들)은 (a) 아르기닌과 히스티딘, (b) 유리 카르복실기, (c) 유리 설퍼드릴기, 예를 들면, 시스테인의 것들, (d) 유리 히드록실기, 예를 들면, 세린, 트레오닌, 또는 히드록시프롤린의 것들, (e) 방향족 잔기, 예를 들면, 티로신, 또는 트립토판의 것들, 또는 (f) 글루타민의 아미드기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 1987년 9

월 11일 공개된 W087/05330, 그리고 Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)에 기술된다.

[0495] 본 명세서에 기술된 임의의 글루카곤 관련된 펩티드에 연결될 수 있는 예시적인 접합체 모이어티에는 이형 펩티드 또는 폴리펩티드 (예로써, 혈장 단백질 포함), 표적화제, 면역글로불린 또는 이의 일부분 (가령, 가변 영역, CDR, 또는 Fc 영역), 진단 라벨, 예를 들면, 방사성동위원소, 형광단 또는 효소 라벨, 물 용해성 중합체를 비롯한 중합체, 또는 기타 치료제 또는 진단제가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 일부 구체예에서 본 발명의 글루카곤 관련된 펩티드 및 혈장 단백질을 포함하는 접합체가 제공되며, 여기서 혈장 단백질은 알부민, 트랜스페린, 피브리노겐과 글로불린으로 구성된 군에서 선택된다. 일부 구체예에서 접합체의 혈장 단백질 모이어티는 알부민 또는 트랜스페린이다. 일부 구체예에서, 링커는 1 내지 약 60, 또는 1 내지 30 원자 또는 그 이상, 2 내지 5 원자, 2 내지 10 원자, 5 내지 10 원자, 또는 10 내지 20 원자 길이인 원자의 사슬을 포함한다. 일부 구체예에서, 사슬 원자는 모두 탄소 원자이다. 일부 구체예에서, 링커의 백본 내 사슬 원자는 C, O, N, 및 S로 이루어진 군에서 선택된다. 사슬 원자 및 링커는 더 용해성인 접합체를 제공하기 위해 이들의 예상 용해성 (친수성)에 따라 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 표적 조직 또는 장기 또는 세포에서 발견되는 효소 또는 기타 촉매 또는 가수분해 조건에 의해 절단되는 기능성 기를 제공한다. 일부 구체예에서, 링커의 길이는 입체장애 (steric hindrance)에 대한 가능성을 감소시킬 만큼 충분히 길다. 링커가 공유 결합 또는 펩티드 결합이고 접합체가 폴리펩티드이면, 전체 접합체는 융합 단백질일 수 있다. 그러한 펩티드 링커는 임의의 길이일 수 있다. 예시적 링커는 약 1 내지 50 아미노산 길이, 5 내지 50, 3 내지 5, 5 내지 10, 5 내지 15, 또는 10 내지 30 아미노산 길이를 갖는다. 그러한 융합 단백질은 대안적으로 당해 분야의 숙련자에게 공지인 재조합 유전 공학 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0496] 상기 지정한 바와 같이, 일부 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 접합되며, 예컨대, 면역글로불린 또는 이의 일부분 (예컨대 가변 영역, CDR, 또는 Fc 영역)에 융합된다. 공지된 유형의 면역글로불린 (Ig)에는 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM이 포함된다. Fc 영역은 Ig 중쇄의 C-말단 영역이고, 이것은 활성, 예를 들면, 재생 (이는 연장된 반감기를 결과한다), 항체 의존성 세포-매개된 세포독성 (ADCC), 그리고 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 수행하는 Fc 수용체에 대한 결합을 담당한다.

[0497] 예를 들면, 일부 정의에 따라 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 중쇄의 Cys226에서부터 C-말단까지 걸친다. "힌지 영역"은 일반적으로, 인간 IgG1의 Glu216에서부터 Pro230까지 걸친다 (다른 IgG 아이소타입의 힌지 영역은 시스템인 결합에 관여하는 시스테인을 정렬함으로써 IgG1 서열과 함께 정렬될 수 있다). IgG의 Fc 영역은 2개의 불변 도메인, CH2 및 CH3을 포함한다. 인간 IgG Fc 영역의 CH2 도메인은 통상적으로, 아미노산 231에서부터 아미노산 341까지 걸친다. 인간 IgG Fc 영역의 CH3 도메인은 통상적으로, 아미노산 342에서부터 447까지 걸친다. 면역글로불린 또는 면역글로불린 단편, 또는 영역의 아미노산 넘버링에 대한 모든 언급은 Kabat et al. 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Public Health, Bethesda, Md에 기초된다. 관련된 구체예에서, Fc 영역은 CH1을 제외한 면역글로불린 중쇄로부터 하나 이상의 고유 또는 변형된 불변 영역, 예를 들면, IgG와 IgA의 CH2와 CH3 영역, 또는 IgE의 CH3과 CH4 영역을 포함할 수 있다.

[0498] 적절한 접합체 모이어티에는 FcRn 결합 부위를 포함하는 면역글로불린 서열의 일부가 포함된다. 구조 수용체인 FcRn은 면역글로불린을 재생하고 이들을 혈액 내에 순환으로 동원하는 것을 담당한다. FcRn 수용체에 결합하는 IgG의 Fc 부분의 영역은 X-선 결정학에 기초하여 보고되었다 (Burmeister et al. 1994, Nature 372:379). Fc와 FcRn의 주요 접촉 부위는 CH2와 CH3 도메인의 접합점 근처이다. Fc-FcRn 접촉은 모두 단일 Ig 중쇄 내에 있다. 주요 접촉 부위는 CH2 도메인의 아미노산 잔기 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311과 314, 그리고 CH3 도메인의 아미노산 잔기 385-387, 428과 433-436을 포함한다.

[0499] 일부 접합체 모이어티는 Fc γ R 결합 부위(들)를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. Fc γ R은 ADCC 및 CDC를 담당한다. Fc γ R과 직접적으로 접촉하는 Fc 영역 내에 위치의 실례는 아미노산 234-239 (아래쪽 힌지 영역), 아미노산 265-269 (B/C 루프), 아미노산 297-299 (C'/E 루프), 그리고 아미노산 327-332 (F/G) 루프이다 (Sondermann et al., Nature 406: 267-273, 2000). IgE의 아래쪽 힌지 영역은 또한, Fc γ RI 결합에도 관여한다 (Henry, et al., Biochemistry 36, 15568-15578, 1997). IgA 수용체 결합에 관여하는 잔기는 Lewis et al., (J Immunol. 175:6694-701, 2005)에서 기술된다. IgE 수용체 결합에 관여하는 아미노산 잔기는 Sayers et al. (J Biol Chem. 279(34):35320-5, 2004)에 기술된다.

[0500] 면역글로불린의 Fc 영역에 아미노산 변형이 만들어질 수 있다. 이런 변이체 Fc 영역은 Fc 영역 (잔기 342-447)의 CH3 도메인 내에 적어도 하나의 아미노산 변형 및/또는 Fc 영역 (잔기 231-341)의 CH2 도메인 내에 적어

도 하나의 아미노산 변형을 포함한다. FcRn에 대한 증가된 친화성을 부여하는 것으로 생각되는 돌연변이에는 T256A, T307A, E380A, 그리고 N434A가 포함된다 (Shields et al. 2001, J. Biol. Chem. 276:6591). 다른 돌연변이는 FcRn에 대한 친화성을 유의미하게 감소시키지 않으면서 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, 및/또는 Fc γ RIIIA에 대한 Fc 영역의 결합을 감소시킬 수 있다. 가령, Fc 영역의 위치 297에서 Asn의 Ala 또는 다른 아미노산으로의 치환은 고도로 보존된 N-당화 부위를 제거하고, 그리고 Fc 영역의 부수하는 연장된 반감기로 감소된 면역원성뿐만 아니라 Fc γ R에 대한 감소된 결합을 결과할 수 있다 (Routledge et al. 1995, Transplantation 60:847; Friend et al. 1999, Transplantation 68:1632; Shields et al. 1995, J. Biol. Chem. 276:6591). Fc γ R에 대한 결합을 감소시키는, IgG1의 위치 233-236에서 아미노산 변형이 만들어졌다 (Ward and Ghetie 1995, Therapeutic Immunology 2:77 및 Armour et al. 1999, Eur. J. Immunol. 29:2613). 일부 예시적인 아미노산 치환은 US Patent 7,355,008과 7,381,408에서 기술되고, 이들 각각은 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입된다.

[0501] rPEG

[0502] 일부 구체예에서, 본 발명의 접합체는 화학적 PEG (가령, 재조합 PEG (rPEG) 분자)와 유사한 확장된 입체형태, 예를 들면, 국제 공개 공보 W02009/023270 및 미국 특허 출원 US2008/0286808에서 기술된 것들을 형성할 수 있는 보조 펩티드에 융합된, 글루카곤-관련된 펩티드, 오스테오칼신뿐만 아니라 전술된 것들의 유사체, 유도체 및 접합체를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드를 포함한다. rPEG 분자는 폴리에틸렌 글리콜이 아니다. 일부 양상에서, rPEG 분자는 글리신, 세린, 글루탐산, 아스파르트산, 알라닌, 또는 프롤린 중에서 하나 이상을 포함하는 폴리펩티드이다. 일부 양상에서, rPEG는 동중중합체, 예를 들면, 폴리-글리신, 폴리-세린, 폴리-글루탐산, 폴리-아스파르트산, 폴리-알라닌, 또는 폴리-프롤린이다. 또다른 구체예에서, rPEG는 2가지 유형의 아미노산 반복, 예를 들면, 폴리(Gly-Ser), 폴리(Gly-Glu), 폴리(Gly-Ala), 폴리(Gly-Asp), 폴리(Gly-Pro), 폴리(Ser-Glu) 등을 포함한다. 일부 양상에서, rPEG는 3가지 상이한 유형의 아미노산, 예를 들면, 폴리(Gly-Ser-Glu)를 포함한다. 특정 양상에서, rPEG는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 오스테오칼신의 반감기를 증가시킨다. 일부 양상에서, rPEG는 순 양성 전하 (net positive charge) 또는 순 음성 전하 (net negative charge)를 포함한다. 일부 양상에서, rPEG는 이차 구조가 없다. 일부 구체예에서, rPEG는 10개 이상의 아미노산 길이를 갖고 일부 구체예에서 약 40 내지 약 50개의 아미노산 길이를 갖는다. 일부 양상에서, 보조 펩티드는 펩티드 결합 또는 프로테이나아제 절단 부위를 통해 본 발명의 펩티드의 N- 또는 C-말단에 융합되거나, 또는 본 발명의 펩티드의 루프 내로 삽입된다. 일부 양상에서, rPEG는 친화성 태그를 포함하거나, 또는 5 kDa 이상인 PEG에 연결된다. 일부 구체예에서, rPEG는 본 발명의 펩티드에 증가된 유체역학적 반경, 혈청 반감기, 프로테아제 내성, 또는 용해성을 공여하고 일부 양상에서 펩티드에 감소된 면역원성을 공여한다.

[0503] 융합 펩티드 - C-말단 연장

[0504] 특정 구체예에서 글루카곤 관련된 펩티드는: COOH, CONH₂, GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 710), GPSSGAPPPS-CONH₂ (SEQ ID NO: 711), 옥신토모듈린 카르복시 말단 연장, KRNRNNIA (SEQ ID NO: 714) 또는 KGKKNWKNITQ (SEQ ID NO: 713)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 C-말단 또는 C-말단 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들면, 엑센던-4의 말단 10 아미노산(즉 SEQ ID NO: 710의 서열 (GPSSGAPPPS))이 본 개시의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에 연결된다.

[0505] 체중 손실을 유도하는 또다른 화합물은 소장에서 발견되는 자연 발생 소화 호르몬인 옥신토모듈린이다 (Diabetes 2005; 54:2390-2395를 참조). 옥신토모듈린은 글루카곤의 29 아미노산 서열 그리고 뒤이어 SEQ ID NO: 714 (KRNRNNIA)의 8 아미노산 카르복시 말단 연장을 내포하는 37 아미노산 펩티드 (SEQ ID NO: 706)이다. 그러므로, 일부 구체예에서 글루카곤 관련된 펩티드의 프로드러그 유도체가 SEQ ID NO: 714의 서열의 카르복시 말단 연장 또는 서열 KRNR를 가지는 4 아미노산 연장을 더욱 포함하도록 제공된다.

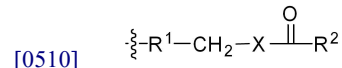
[0506] 위치 3에서 글루카곤 변형

[0507] 본 명세서에서 기술된 클래스 1 내지 3의 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체의 활성을 유지하거나 증가시키기 위해 위치 3에서 변형될 수 있다 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름).

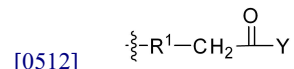
[0508] 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체의 유지되거나 증강된 활성은 위치 3에서 글루타민 유사체로 Gln을 변형함으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 위치 3에서 글루타민 유사체를 포함하는 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)의 활성의 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 50%, 또는 약

85% 또는 그 이상을 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서 위치 3에서 글루타민 유사체를 포함하는 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 위치 3에서 변형된 아미노산을 제외하고 글루타민 유사체를 포함하는 펩티드와 동일한 아미노산 서열을 갖는 상응하는 글루카곤 펩티드의 활성의 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 약 200% 또는 약 500% 이상을 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 3에서 글루타민 유사체를 포함하는 부류 1, 부류 2, 또는 부류 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 증강된 활성을 나타내지만, 증강된 활성은 위치 3에서 변형된 아미노산을 제외하고 글루타민 유사체를 포함하는 펩티드와 동일한 아미노산 서열을 갖는 고유 글루카곤 또는 상응하는 글루카곤 관련된 펩티드의 활성의 단지 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%이다.

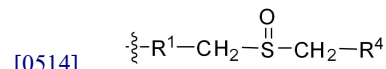
[0509] 일부 구체예에서, 글루타민 유사체는 구조 I, II 또는 III의 측쇄를 포함하는 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산이다:



[0511] 구조 I



[0513] 구조 II



[0515] 구조 III

[0516] 여기서 R₁은 C₀₋₃ 알킬 또는 C₀₋₃ 헤테로 알킬이고; R₂는 NHR⁴ 또는 C₁₋₃ 알킬이고; R₃은 C₁₋₃ 알킬이고; R₄는 H 또는 C₁₋₃ 알킬이고; X는 NH, O, 또는 S이고; Y는 NHR⁴, SR³, 또는 OR³이다. 일부 구체예에서, X는 NH이거나 Y는 NHR⁴이다. 일부 구체예에서, R₁은 C₀₋₂ 알킬 또는 C₁ 헤테로알킬이다. 일부 구체예에서, R₂는 NHR⁴ 또는 C₁ 알킬이다. 일부 구체예에서, R₄는 H 또는 C¹ 알킬이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 클래스 1, 클래스 2, 또는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적 구체예에서, 구조 I의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R¹은 CH₂-S이고, X는 NH이고, 그리고 R²는 CH₃ (아세트아미도메틸-시스테인, C(Acm))이다; R¹은 CH₂이고, X는 NH이고, 그리고 R²는 CH₃ (아세틸디아미노부탄산, Dab(Ac))이다; R¹은 C₀ 알킬이고, X는 NH이고, R²는 NHR⁴이고, 그리고 R⁴는 H (카르바모일디아미노프로판산, Dap(urea))이다; 또는 R¹은 CH₂-CH₂이고, X는 NH이고, 그리고 R²는 CH₃ (아세틸오르니틴, Orn(Ac))이다. 예시적인 구체예에서, 구조 II의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R¹은 CH₂이고, Y는 NHR⁴이고, 그리고 R⁴는 CH₃ (메틸글루타민, Q(Me))이다; 예시적인 구체예에서, 구조 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R¹은 CH₂이고 R⁴는 H (메티오닌-설폭시드, M(O))이다; 특정 구체예에서, 위치 3에서 아미노산은 Dab(Ac)로 치환된다.

[0517] 이합체

[0518] 클래스 1, 클래스 2, 그리고 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여, 글루카곤 관련된 펩티드는 링커를 통해 결합된 적어도 2개, 3개, 또는 그 이상의 펩티드를 포함하는 이합체, 삼합체 이상의 차수 다합체의 일부일 수 있고, 여기서 적어도 한쪽 또는 양쪽 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 이합체는 동종이합체 또는 헤테로이합체일 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 이중기능성 티올 가교링커 및 이중-기능성 아민 가교링커로 이루어진 군에서 선택된다. 특정한 구체예에서, 링커는 PEG, 예를 들면, 5 kDa PEG, 20 kDa PEG이다. 일부 구체예에서, 링커는 이황화 결합이다. 가령, 이합체의 각 단위체는 Cys 잔기 (가령, 말단 또는 내부 배치된 Cys)를 포함할 수 있고, 그리고 각 Cys 잔기의 황 원자는 이황화 결합의 형성에 참여한다. 본 발명의 일부 양상에서, 이들

단위체는 말단 아미노산 (가령, N-말단 또는 C-말단), 내부 아미노산, 또는 적어도 하나의 단위체 말단 아미노산과 적어도 하나의 다른 단위체의 내부 아미노산을 거쳐 연결된다. 특정한 양상에서, 이들 단위체는 N-말단 아미노산을 거쳐 연결되지 않는다. 일부 양상에서, 다합체의 이들 단위체는 "꼬리-꼬리" 방향으로 서로 부착되고, 여기서 각 단위체의 C-말단 아미노산은 서로 부착된다. 접합체 모이어티는 이합체, 삼합체 이상의 차수 다합체를 비롯하여, 본 명세서에서 기술된 임의의 글루카곤 관련된 펩티드에 공유 연결될 수 있다.

[0519] 글루카곤 관련된 펩티드를 만드는 방법

[0520] 본 명세서에서 개시된 글루카곤 관련된 펩티드 (및 프로드러그)는 표준 합성 방법, 재조합 DNA 기술, 또는 펩티드와 융합 단백질을 제조하는 임의의 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 비록 특정한 비-자연 아미노산은 표준 재조합 DNA 기술에 발현될 수 없긴 하지만, 그들의 제조 기술은 당분야에 공지되어 있다. 비-펩티드 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 적용가능한 경우 표준 펩티드 화학 반응 이외에도, 표준 유기 화학 반응에 의해 합성될 수 있다.

[0521] 글루카곤 관련된 펩티드의 클래스가 하기에 상세하게 기술된다. 클래스 1, 클래스 2, 클래스 3, 클래스 4, 그리고 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드에 관한 개시의 각 섹션에 대하여, 앞서 상술된 프로드러그 화합물의 글루카곤 관련된 펩티드 부분 (Q)에 관한 변형이 기술된다. 따라서 글루카곤 관련된 펩티드의 클래스에 관해 기술된 구조 요소는 앞서 기술된 바와 같은 프로드러그 화합물을 산출하기 위해 더욱 변형되는 Q의 구조 요소이다.

[0522] 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드

[0523] 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드이고, 이것은 본 명세서 및 국제 특허 출원 PCT US2009/47437 (2009년 6월 16일자 출원됨), 국제 공개 공보 WO 2008/086086 (2008년 7월 17일자 공개됨), 그리고 미국 가출원 특허 제61/090,415호에 기술되고, 이들의 내용은 전체로서 참고문헌으로 편입된다.

[0524] 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드에 관해 하기 섹션에서 언급된 생물학적 서열 (SEQ ID NO: 801-915)은 국제 특허 출원 PCT US2009/47437에서 SEQ ID NO: 1-115에 상응한다.

[0525] 활성

[0526] 클래스 1 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드 (SEQ ID NO: 801)에 비하여 글루카곤 수용체 활성을 유지한다. 가령, 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤의 활성 (실시에 5에서 전반적으로 기술된 분석평가를 이용한 cAMP 생산에 의한 측정에서, 글루카곤과 대비하여 글루카곤 펩티드에 대한 EC₅₀의 역비 (inverse ratio)로서 계산됨)의 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75% 활성, 80% 활성, 85% 활성, 또는 90%를 유지할 수 있다. 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 동일하거나 이보다 큰 활성 (본 명세서에서, 용어 "효능"과 동의어로서 이용됨)을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드의 활성의 단지 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 나타낸다.

[0527] 본 명세서에서 기술된 임의의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 예로써, 실시에 5의 분석평가를 이용하여 글루카곤 수용체를 과다발현하는 HEK293 세포에서 cAMP 유도에 대해 조사될 때, 인간 글루카곤 수용체에서 약 100 nM, 75 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM 또는 그 이하의 EC₅₀을 나타낼 수 있다. 전형적으로 폐길화된 펩티드는 폐길화되지 않은 펩티드와 비교하여 더욱 높은 EC₅₀을 나타낼 것이다. 가령, 본 명세서에서 기술된 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 폐길화되지 않을 때, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 801)의 활성의 적어도 20% (가령, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500% 이상)인 글루카곤 수용체에서 활성을 나타낼 수 있다. 특정한 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티가 결합될 때 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 지시된 % 활성을 나타내지만, 친수성 모이어티를 포함할 때 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 감소된 % 활성을 나타낸다. 가령, 본 명세서에서 기술된 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 폐길화될 때, 고유 글루카곤의 활성의 적어도 2% (가령, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 또는 적어도 10%인 글루카곤 수용체에서 활성을 나타낼 수 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 상기 지시된 활성 중에서 한 가지를 나타내지만 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 단지 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 나타낸다.

[0528] 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 5%, 4%, 3%,

2% 또는 1% 이하 및/또는 GLP-1 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 약 5-배, 10-배, 또는 15-배 이상의 선택성을 나타낸다. 가령, 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 5% 이하를 나타내고, 그리고 GLP-1 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 5-배 이상의 선택성을 나타낸다.

[0529] 향상된 용해성

[0530] 고유 글루카곤은 수성 용액에서, 특히 생리학적 pH에서 시간의 흐름에서 집합하고 침전되는 경향으로 불량한 용해성을 나타낸다. 대조적으로, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 일부 구체예에서, 25℃에서 24시간후 6과 8 사이, 또는 6과 9 사이의 pH, 예를 들면, pH 7에서 고유 글루카곤과 비교하여 적어도 2-배, 5-배, 또는 더욱 높은 용해성을 나타낸다.

[0531] 따라서 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서 수성 용액에서, 특히 약 5.5 내지 약 8.0 범위의 pH에서 펩티드의 용해성을 향상시키기 위해, His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 801)의 야생형 펩티드에 비하여 변형된다.

[0532] 가령, 본 명세서에 기술된 임의의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 용해성은 친수성 모이어티를 펩티드에 부착함으로써 더욱 향상될 수 있다. 이런 기의 도입은 또한, 예로써 순환 동안 연장된 반감기에 의한 측정에서 작용의 지속 기간을 증가시킨다. 친수성 모이어티는 본 명세서에서 더욱 기술된다.

[0533] 하전된 잔기로 변형

[0534] 일부 구체예에서, 용해성은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루탐산으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로 고유 비-하전된 아미노산의 치환에 의해, 또는 펩티드의 아미노 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산의 부가에 의해 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드에 전하를 추가함으로써 향상된다.

[0535] 일부 구체예에 따라서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 상기 펩티드가 펩티드의 C-말단 부분 내로, 그리고 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 801의 위치 27에 C-말단 위치에서 하전된 아미노산을 도입하는 아미노산 치환 및/또는 부가에 의해 변형된다는 사실로 인하여, 향상된 용해성을 갖는다. 임의적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분 내에, 그리고 일부 구체예에서, 위치 27의 C-말단에 도입될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산(들)은 하전된 아미노산으로 치환되고, 및/또는 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 펩티드의 C-말단에, 예를 들면, 위치 27, 28 또는 29 뒤에 부가된다. 예시적인 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전부가 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전부가 양으로 하전된다.

[0536] 특정한 예시적인 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 하기 변형 중에서 임의의 한 가지 또는 두 가지를 포함할 수 있다: N28의 E로의 치환; N28의 D로의 치환; T29의 D로의 치환; T29의 E로의 치환; 위치 27, 28 또는 29 뒤에 E의 삽입; 위치 27, 28 또는 29 뒤에 D의 삽입. 가령, D28E29, E28E29, E29E30, E28E30, D28E30.

[0537] 한 가지 예시적인 구체예에 따르면, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 811의 아미노산 서열, 또는 고유 글루카곤에 비하여 1개 내지 3개의 추가적인 아미노산 변형 (글루카곤 작용약에 관하여 본 명세서에서 기술됨)을 내포하는 이의 유사체, 또는 이의 글루카곤 작용약 유사체를 포함한다. SEQ ID NO: 811은 변형된 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드를 대표하고, 여기서 고유 단백질의 위치 28에서 아스파라긴 잔기가 아스파르트산으로 치환된다. 다른 예시적인 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 838의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 고유 단백질의 위치 28에서 아스파라긴 잔기가 글루탐산으로 치환된다. 다른 예시적인 구체예에는 SEQ ID NO: 824, 825, 826, 833, 835, 836과 837의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드가 포함된다.

[0538] 위치 28 및/또는 29에서 정상적으로 발생하는 아미노산의 하전된 아미노산으로의 치환, 및/또는 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에서 1개 내지 2개의 하전된 아미노산의 부가는 수성 용액에서 생리학적으로 관련된 pH (즉, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH)에서 글루카곤 펩티드의 용해성과 안정성을 적어도 5-배, 그리고 많게는 30-배 증강시킨다. 따라서 일부 구체예 중에서 클래스 1 글루카곤 펩티드는 글루카곤 활성을 유지하고 25℃에서 24시간후 측정될 때 약 5.5와 8 사이에 소정의 pH, 예를 들면, pH 7에서 고유 글루카곤에 비하여 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 이상의 용해성을 나타낸다.

[0539] 글루카곤 활성을 여전히 유지할 수 있도록 하는, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드에 대한 추가의 변형, 예를 들면, 보존성 치환이 만들어질 수 있고, 이들 변형은 본 명세서에서 더욱 기술된다.

[0540] 향상된 안정성

[0541] 임의의 클래스 1 글루카곤 펩티드는 향상된 안정성 및/또는 감소된 분해를 부가적으로 나타낼 수 있다, 예를 들면, 25℃에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다. 본 명세서에서 개시된 임의의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 5.5 내지 8의 범위 내에 pH에서 향상된 안정성을 부가적으로 나타낼 수 있다, 예를 들면, 25℃에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 유지한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 향상된 안정성을 나타내고, 따라서 용해 상태에서 적어도 20℃ (가령, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 적어도 27.5℃, 적어도 30℃, 적어도 35℃, 적어도 40℃, 적어도 50℃) 및 100℃ 이하, 85℃ 이하, 75℃ 이하, 또는 70℃ 이하의 온도에서 약 1 이상의 주 (가령, 약 2주, 약 4주, 약 1개월, 약 2개월, 약 4개월, 약 6개월, 약 8개월, 약 10개월, 약 12개월) 이후에, 펩티드 농도의 적어도 75% (가령, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 95% 이상, 100%까지) 또는 분해된 펩티드의 약 25% 이하 (가령, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하, 0%까지)가 280 nm에서 자외선 (UV) 검출기에 의해 검출가능하다. 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 제약학적 성질을 변화시키는 추가적인 변형, 예를 들면, 증가된 효능, 순환 동안 연장된 반감기, 증가된 보관 수명, 감소된 침전 또는 집합, 및/또는 감소된 분해, 예를 들면, 보관후 절단 또는 화학적 변형의 감소된 발생을 포함할 수도 있다.

[0542] 또 다른 예시적인 구체예에서, 임의의 전술한 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 801의 위치 15에서 아미노산을 변형함에 의해 안정성을 향상시켜 특히 산성 또는 알칼리성 완충액에서 시간의 흐름에서 펩티드의 분해를 감소시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 위치 15에서 Asp는 Glu, 호모-Glu, 시스테인, 또는 호모-시스테인으로 치환된다.

[0543] 대안으로, 본 명세서에서 기술된 임의의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 801의 위치 16에서 아미노산을 변형함에 의해 안정성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 위치 16에서 Ser은 Thr 또는 AIB로 치환되거나, 또는 글루카곤 수용체에서 효능을 증강시키는 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산 치환으로 치환된다. 이런 변형은 Asp15-Ser16 사이에 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다.

[0544] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 임의의 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 20, 21, 24, 또는 27 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 4개 모두를 변형함에 의해 다양한 아미노산 위치에서 분해를 감소시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 예시적인 구체예에는 위치 20에서 Gln의 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로의 치환, 위치 21에서 Asp의 Glu로의 치환, 위치 24에서 Gln의 Ala 또는 AIB로의 치환, 위치 27에서 Met의 Leu 또는 Nle로의 치환이 포함된다. 메티오닌의 제거 또는 치환은 메티오닌의 산화에 기인한 분해를 감소시킨다. Gln 또는 Asn의 제거 또는 치환은 Gln 또는 Asn의 탈아미드화에 기인한 분해를 감소시킨다. Asp의 제거 또는 치환은 시클릭 숙신이미드 중간 물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 발생하는 분해를 감소시킨다.

[0545] 증강된 효능

[0546] 다른 구체예에 따라서, 글루카곤 수용체에서 증강된 효능을 갖는 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 위치 16에서 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 801)의 아미노산 변형을 포함한다. 무제한적 실례로써, 이런 증강된 효능은 위치 16에서 자연 발생 세린을 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로, 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인, 또는 적어도 하나의 헥세로원자 (가령, N, O, S, P)를 내포하는 약 4 (또는 3-5)개 원자 측쇄 길이의 측쇄를 갖는 하전된 아미노산 중에서 한 가지로 치환함으로써 제공될 수 있다. 위치 16에서 세린의 글루탐산으로의 치환은 글루카곤 수용체에서 글루카곤 활성을 적어도 2-배, 4-배, 5-배 및 10-배 이상까지 증강시킨다. 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성, 예를 들면, 적어도 5-배, 10-배, 또는 15-배 선택성을 유지한다.

[0547] DPP-IV 내성

[0548] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 1 글루카곤 펩티드는 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키기 위해 위치 1 또는 2에서 더욱 변형된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 1 및/또는 위치 2는 본 명세서에서 기술된 DPP-IV 내성 아미노산(들)으로 치환된다. 일부 구체예에서, 유사체 펩티드의 위치는 아미노 이소부티르산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 유사체

펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 글리신, N-메틸 세린, 그리고 ϵ -아미노 부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 2는 D-세린, 글리신, 그리고 아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 2에서 아미노산은 D-세린이 아니다.

[0549] 글루카곤 펩티드의 위치 1 및/또는 위치 2에서 아미노산의 변형 시에 글루카곤 활성에서 감소는 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조의 안정화에 의해 회복될 수 있다. 알파 나선 구조는 예로써, 본 명세서에서 더욱 기술된 바와 같은 공유 또는 비-공유 분자간 가교 (가령, 위치 "i"와 "i+4"에서 아미노산의 측쇄 사이에 락탐 가교, 여기서 i는 12 내지 25의 정수이다)의 형성, 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)으로 위치 12-29 주변에 아미노산의 치환 및/또는 삽입에 의해 안정화될 수 있다.

[0550] 위치 3에서 변형

[0551] 글루카곤 수용체 활성은 위치 3 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 3에서 자연 발생 글루타민의 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산으로의 치환에 의해 감소될 수 있다. 가령, 위치 3에서 글루탐산, 오르니틴, 또는 노르류신으로 치환은 글루카곤 수용체 활성을 실질적으로 감소시키거나 파괴한다.

[0552] 글루카곤 수용체에서 유지된 또는 증강된 활성은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 3에서 Gln을 글루타민 유사체로 변형함으로써 달성될 수 있다. 가령, 글루카곤 작동약은 SEQ ID NO: 863, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 870, SEQ ID NO: 871, SEQ ID NO: 872, SEQ ID NO: 873, 그리고 SEQ ID NO: 874의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0553] C-말단 아미드와 에스테르로 GLP-1 활성의 증강

[0554] GLP-1 수용체에서 증강된 활성은 C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성 기 (charge-neutral group), 예를 들면, 아미드 또는 에스테르로 대체함으로써 제공된다. 역으로, 펩티드의 C-말단에서 고유 카르복실산을 유지하는 것은 GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에 대한 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 상대적으로 더욱 큰 선택성 (가령, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20-배 이상)을 지속시킨다.

[0555] 추가 변형 및 조합

[0556] 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드에 추가 변형이 만들어질 수 있는데, 이들은 용해성 및/또는 안정성 및/또는 글루카곤 활성을 더욱 증가시킨다. 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 대안으로, 용해성 또는 안정성에 실질적으로 영향을 주지 않고, 그리고 글루카곤 활성을 실질적으로 감소시키지 않는 다른 변형을 포함한다. 예시적인 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 서열에 비하여 총 11개까지, 또는 12개까지, 또는 13개까지, 또는 14개까지의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 가령, 보존성 또는 비-보존성 치환, 부가 또는 결실은 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중 어느 하나에서 수행될 수 있다.

[0557] 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 예시적인 변형에는 하기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다:

[0558] (a) 적어도 부분적인 글루카곤 작동약 활성을 유지하면서 비-보존성 치환, 보존성 치환, 부가 또는 결실, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 보존성 치환, 위치 10에서 Tyr의 Val 또는 Phe로의 치환, 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환, 이들 위치 중 하나 이상에서 Ala로 치환;

[0559] (b) 적어도 부분적인 글루카곤 작동약 활성을 유지하면서 위치 29 및/또는 28, 그리고 임의적으로 위치 27에서 아미노산의 결실;

[0560] (c) 예로써, 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인으로 치환에 의한 위치 15에서 아스파르트산의 변형, 이것은 분해를 감소시킬 수 있다; 또는 예로써, 트레오닌, AIB, 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로, 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인 중에서 한 가지로 치환에 의한 위치 16에서 세린의 변형, 이것은 유사하게 Asp15-Ser16 결합의 절단에 기인한 분해를 감소시킬 수 있다;

- [0561] (d) 예로써, 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40 또는 C-말단 아미노산에서 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 친수성 모이어티, 예를 들면, 물 용해성 중합체 폴리에틸렌 글리콜의 부가, 이것은 용해성 및/또는 반감기를 증가시킬 수 있다;
- [0562] (e) 산화성 분해를 감소시키기 위한, 예로써 류신 또는 노르류신으로 치환에 의한 위치 27에서 메티오닌의 변형;
- [0563] (f) Gln의 탈아미드화를 통해 일어나는 분해를 감소시키기 위해, 예로써 Ser, Thr, Ala 또는 AIB 로 치환에 의한 위치 20 또는 24에서 Gln의 변형;
- [0564] (g) 시클릭 숙신이미드 중간물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 발생하는 분해를 감소시키기 위해, 예로써 Glu로 치환에 의한 위치 21에서 Asp의 변형;
- [0565] (h) 분자간 가교, 예를 들면, 위치 "i" 와 "i+4" 사이에 락탐 가교와 임의적으로 공동으로, DPP-IV 절단에 대한 내성을 향상시키는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 위치 1 또는 2에서 변형, 여기서 i는 12 내지 25의 정수, 예를 들면, 12, 16, 20, 24이다;
- [0566] (i) 친수성 모이어티의 부가와 임의적으로 복합된, 부가적으로 또는 대안으로, GLP-1 펩티드에서 활성을 선택적으로 감소시키는 변형, 예를 들면, 위치 7에서 Thr의 변형, 예를 들면, 히드록실기가 결여된 아미노산, 예를 들면, Abu 또는 Ile로 위치 7에서 Thr의 치환; 위치 27에서 아미노산의 C-말단에 아미노산 결실 (가령, 27 또는 28개 아미노산 길이의 펩티드를 산출하는 위치 28과 29에서 아미노산 중에서 한쪽 또는 양쪽의 결실)과 임의적으로 복합된, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화, 이것은 글루카곤 수용체에서 및/또는 GLP-1 수용체에서 활성을 증가시키고, 순환 동안 반감기를 증가시키고 및/또는 작용의 지속 기간을 연장하고 및/또는 작용의 개시를 자연시킨다;
- [0567] (j) 본 명세서에서 기술된 바와 같은 C-말단 연장;
- [0568] (k) 본 명세서에서 기술된 바와 같은 동종이합체화 또는 헤테로이합체화; 그리고
- [0569] (a) 내지 (k)의 조합.
- [0570] 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드의 예시적인 변형에는 군 A에서 선택되는 적어도 하나의 아미노산 변형 및 군 B 및/또는 군 C에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형이 포함된다;
- [0571] 여기서 군 A는 하기와 같고:
- [0572] 위치 28에서 Asn의 하전된 아미노산으로의 치환;
- [0573] 위치 28에서 Asn의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환;
- [0574] 위치 28에서 Asn, Asp, 또는 Glu로 치환;
- [0575] 위치 28에서 Asp로 치환;
- [0576] 위치 28에서 Glu로 치환;
- [0577] 위치 29에서 Thr의 하전된 아미노산으로의 치환;
- [0578] 위치 29에서 Thr의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환;
- [0579] 위치 29에서 Asp, Glu, 또는 Lys로 치환;
- [0580] 위치 29에서 Glu로 치환;
- [0581] 위치 29 뒤에 1-3개의 하전된 아미노산의 삽입;
- [0582] 위치 29 뒤에 Glu 또는 Lys의 삽입;
- [0583] 위치 29 뒤에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys의 삽입;
- [0584] 또는 이들의 조합;

- [0585] 여기서 군 B는 하기와 같고:
- [0586] 위치 15에서 Asp의 Glu로의 치환;
- [0587] 위치 16에서 Ser의 Thr 또는 AIB로의 치환; 그리고
- [0588] 여기서 군 C는 하기와 같다:
- [0589] 위치 1에서 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 His의 치환,
- [0590] 위치 2에서 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 Ser의 치환,
- [0591] 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환;
- [0592] 위치 20에서 Gln의 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로의 치환;
- [0593] 위치 21에서 Asp의 Glu로의 치환;
- [0594] 위치 24에서 Gln의 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로의 치환;
- [0595] 위치 27에서 Met의 Leu 또는 Nle으로의 치환;
- [0596] 위치 27-29에서 아미노산의 결실;
- [0597] 위치 28-29에서 아미노산의 결실;
- [0598] 위치 29에서 아미노산의 결실;
- [0599] 또는 이들의 조합.
- [0600] 예시적인 구체예에서, 위치 12에서 Lys는 Arg로 치환된다. 다른 예시적인 구체예에서, 위치 29 및/또는 28, 그리고 임의적으로 위치 27에서 아미노산은 결실된다.
- [0601] 일부 특정한 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 (a) DPP-IV 내성을 공여하는 위치 1 및/또는 2에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 1에서 DMIA, 또는 위치 2에서 AIB로 치환, (b) 위치 12-29 내에, 예를 들면, 위치 16과 20에서 분자간 가교, 또는 위치 16, 20, 21, 그리고 24에서 아미노산의 α , α -이중치환된 아미노산으로의 하나 이상의 치환, 임의적으로 (c) 예로써, 위치 24, 29 또는 C-말단 아미노산에서 Cys를 통한 친수성 모이어티, 예를 들면, PEG에 연결, 임의적으로 (d) Met를 예로써, Nle로 치환하는 위치 27에서 아미노산 변형, 임의적으로 (e) 분해를 감소시키는 위치 20, 21과 24에서 아미노산 변형, 그리고 임의적으로 (f) SEQ ID NO: 820에 연결을 포함한다. 글루카곤 펩티드가 SEQ ID NO: 820에 연결될 때, 위치 29에서 아미노산은 특정한 구체예에서, Thr 또는 Gly이다. 다른 특정한 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 (a) Asp28Glu29, 또는 Glu28Glu29, 또는 Glu29Glu30, 또는 Glu28Glu30 또는 Asp28Glu30, 그리고 임의적으로 (b) Ser을 예로써, Thr 또는 AIB로 치환하는 위치 16에서 아미노산 변형, 그리고 임의적으로 (C) Met을 예로써, Nle로 치환하는 위치 27에서 아미노산 변형, 그리고 임의적으로 (d) 분해를 감소시키는 위치 20, 21과 24에서 아미노산 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 T16, A20, E21, A24, Nle27, D28, E29이다.
- [0602] 일부 구체예에서, 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0603] 1개 내지 3개의 아미노산 변형을 갖는 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 (SEQ ID NO: 839),
- [0604] 여기서 X1 및/또는 X2는 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소 (또는 내성을 증가)시키는 비-고유 아미노산이고, 여기서 Z는 -COOH (자연 발생 C-말단 카르복실레이트), -Asn-COOH, Asn-Thr-COOH, 그리고 Y-COOH로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 Y는 1 내지 2개의 아미노산이고,
- [0605] 여기서 분자간 가교, 바람직하게는 공유 결합은 위치 i에서 아미노산 및 위치 i+4에서 아미노산의 측쇄를 연결하고, 여기서 i는 12, 16, 20 또는 24이다.
- [0606] 일부 구체예에서, 분자간 가교는 락탐 가교이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 839의 위치 i와 i+4에서 아미노산은 Lys과 Glu, 예를 들면, Glu16과 Lys20이다. 일부 구체예에서, X1은 하기와 같이 구성된 군에서 선택된다:

D-His, N-메틸-His, 알파-메틸-His, 이미다졸 아세트산, 테스-아미노-His, 히드록실-His, 아세틸-His, 호모-His, 그리고 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA). 다른 구체예에서, X2는 하기와 같이 구성된 군에서 선택된다: D-Ser, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, Val, 그리고 알파, 아미노 이소부티르산 (AIB). 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40 중에서 하나, C-말단 연장 내에, 또는 C-말단 아미노산에서 친수성 모이어티에 공유 연결된다. 예시적인 구체예에서, 이러한 친수성 모이어티는 이들 위치 중에서 하나에서 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌 잔기에 공유 연결된다. 예시적인 친수성 모이어티에는 예로써, 약 1,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 또는 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤의 분자량의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이 포함된다.

- [0607] 다른 구체예에서, 클래스 I 글루카곤 관련된 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함한다:
- [0608] 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 (SEQ ID NO: 839),
- [0609] 여기서 X1 및/또는 X2는 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소 (또는 내성을 증가)시키는 비-고유 아미노산이고,
- [0610] 여기서 글루카곤 펩티드의 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 이상이 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환되고,
- [0611] 여기서 Z는 -COOH (자연 발생 C-말단 카복실레이트), -Asn-COOH, Asn-Thr-COOH, 및 Y-COOH로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 Y는 1 내지 2개의 아미노산이다.
- [0612] 상기 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드 또는 유사체에 예시적인 추가의 아미노산 변형에는 임의적으로, 아실 또는 알킬 기 (여기서 아실 또는 알킬 기는 자연 발생 아미노산에 비-고유이다)에 공유 부착된(임의적으로, 스펀이서를 통해) 측쇄를 포함하는 아미노산의 치환 또는 부가와 공동으로, 위치 7에서 히드록실 기가 없는 아미노산, 예를 들면, 아미노부티르산 (Abu), Ile로 Thr의 치환, 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환; 위치 15에서 Asp의 Glu로의 치환; 위치 16에서 Ser의 Thr 또는 AIB로의 치환; 위치 20에서 Gln의 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로의 치환; 위치 21에서 Asp의 Glu로의 치환; 위치 24에서 Gln의 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로의 치환; 위치 27에서 Met의 Leu 또는 Nle로의 치환; 위치 28에서 Asn의 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 28에서 Asn의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 28에서 Asn, Asp, 또는 Glu로 치환; 위치 28에서 Asp로 치환; 위치 28에서 Glu로 치환; 위치 29에서 Thr의 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 29에서 Thr의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 29에서 Asp, Glu, 또는 Lys로 치환; 위치 29에서 Glu로 치환; 위치 29 뒤에 1-3개의 하전된 아미노산의 삽입; 위치 30에서 (즉, 위치 29 뒤에) Glu 또는 Lys의 삽입; 임의적으로, 위치 31에서 Lys의 삽입; 임의적으로, C-말단에 SEQ ID NO: 820의 부가, 여기서 위치 29에서 아미노산은 Thr 또는 Gly이다; 친수성 모이어티에 공유 부착된 아미노산의 치환 또는 부가; 또는 이들의 조합이 포함된다.
- [0613] 글루카곤 수용체 활성을 증가시키거나, 부분 글루카곤 수용체 활성을 유지하거나, 용해성을 향상시키거나, 안정성을 증가시키거나, 또는 분해를 감소시키는 클래스 1 글루카곤 작용약과 관련하여 앞서 기술된 임의의 변형은 개별적으로 또는 공동으로, 클래스 1 글루카곤 펩티드에 적용될 수 있다. 따라서 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 20%를 유지하는 클래스 1 글루카곤 관련된 펩티드가 제조될 수 있고, 이들은 6과 8 또는 6과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 적어도 1 mg/mL의 농도에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다 (가령, 본래 펩티드의 5% 또는 그 이하가 분해되거나 절단된다). 대안으로, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 약 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 또는 10-배 이상을 나타내고, 그리고 임의적으로, 6과 8 또는 6과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 적어도 1 mg/mL의 농도에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지 (가령, 본래 펩티드의 5% 또는 그 이하가 분해되거나 절단)하는 높은 효능 클래스 1 글루카곤 펩티드가 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 1 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체에서 활성의 상기 지시된 상대적 수준 중에서 적어도 한 가지, 하지만 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 단지 10,000%, 100,000% 또는 1,000,000% 를 나타낼 수 있다.

[0614] 클래스 I 글루카곤 관련된 펩티드의 구체예의 예시

[0615] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 801의 고유 글루카곤 펩티드는 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산의 음

으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)으로의 치환 및 임의적으로, 상기 펩티드의 카르복시 말단에 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)의 부가에 의해 변형된다. 대안적 구체예에서, SEQ ID NO: 801의 고유 글루카곤 펩티드는 위치 29에서 고유 아미노산의 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로의 치환 및 임의적으로, 상기 펩티드의 카르복시 말단 상에서 1개 또는 2개 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)의 부가에 의해 변형된다. 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 SEQ ID NO: 834의 아미노산 서열을 포함하고, 단서로써 위치 28 또는 29에서 적어도 하나의 아미노산이 산성 아미노산으로 치환되고 및/또는 추가의 산성 아미노산이 SEQ ID NO: 834의 카르복시 말단에 첨가된다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 독립적으로 Asp, Glu, 시스테인 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0616] 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 글루카곤 작동약이 제시되고, 여기서 작동약은 SEQ ID NO: 833의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 위치 27, 28 또는 29에서 적어도 하나의 아미노산은 비-고유 아미노산 잔기로 치환된다(즉, 상기 유사체의 위치 27, 28 또는 29에 존재하는 적어도 하나의 아미노산은 SEQ ID NO: 801 내에 상응하는 위치에 존재하는 아미노산으로부터 상이한 산성 아미노산이다). 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 833의 서열을 포함하는 글루카곤 작동약이 제시되고, 단서로써 위치 28에서 아미노산이 아스파라긴이고, 그리고 위치 29에서 아미노산이 트레오닌일 때, 상기 펩티드는 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 부가된, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산을 더욱 포함한다.

[0617] 고유 글루카곤 펩티드의 일정한 위치는 부모 펩티드의 활성화 중에서 적어도 일부를 유지하면서 변형될 수 있는 것으로 보고되었다. 따라서 본 발명자들은 SEQ ID NO: 811의 펩티드의 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 위치되는 아미노산 중에서 하나 이상이 고유 글루카곤 펩티드 내에 존재하는 아미노산과 상이한 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 부모 글루카곤 펩티드의 증강된 효능, 생리학 적 pH 안정성 및 생물학적 활성을 여전히 유지하는 것으로 기대한다. 가령, 일부 구체예에 따라서, 고유 펩티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해를 예방하기 위해 류신 또는 노르류신으로 교체된다.

[0618] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 833의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24에서 선택되는 1개 내지 6개의 아미노산은 SEQ ID NO: 801의 상응하는 아미노산과 상이하다. 다른 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 833의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산은 SEQ ID NO: 801의 상응하는 아미노산과 상이하다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 807, SEQ ID NO: 808 또는 SEQ ID NO: 834의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산은 SEQ ID NO: 801의 상응하는 아미노산과 상이하고, 그리고 추가의 구체예에서, 이들 1개 내지 2개의 상이한 아미노산은 고유 서열 (SEQ ID NO: 801) 내에 존재하는 아미노산에 비하여 보존성 아미노산 치환을 나타낸다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 811 또는 SEQ ID NO: 813의 글루카곤 펩티드가 제시되고, 여기서 글루카곤 펩티드는 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27 또는 29에서 선택되는 위치에서 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 27 또는 29에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다.

[0619] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 801의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 작동약이 제시되고, 여기서 유사체는 위치 2에서 세린 이외의 아미노산을 갖고, 그리고 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대해 치환된 산성 아미노산 또는 SEQ ID NO: 801의 펩티드의 카르복시 말단에 첨가된 산성 아미노산을 가짐으로써 SEQ ID NO: 801과 상이하다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813 또는 SEQ ID NO: 832의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 2에서 치환에 의해 부모 분자와 상이하다. 더욱 구체적으로, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 글리신, n-메틸 세린 및 아미노 이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다.

[0620] 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 801의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 작동약이 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 히스티딘 이외의 아미노산을 갖고, 그리고 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대해 치환된 산성 아미노산 또는 SEQ ID NO: 801의 펩티드의 카르복시 말단에 첨가된 산성 아미노산을 가짐으로써 SEQ ID NO: 801과 상이하다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다. 일부 구체예에서,

SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813 또는 SEQ ID NO: 832의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 치환에 의해 부모 분자와 상이하다. 더욱 구체적으로, 유사체 펩티드의 위치 1은 DMIA, D-히스티딘, 데스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다.

[0621] 일부 구체예에 따라서, 변형된 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813 및 SEQ ID NO: 832로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813 또는 SEQ ID NO: 832의 서열을 포함하고 SEQ ID NO: 809, SEQ ID NO: 812, SEQ ID NO: 813 또는 SEQ ID NO: 832의 C-말단에 부가된 1개 내지 2개의 아미노산을 더욱 포함하는 글루카곤 펩티드가 제시되고, 여기서 이들 추가적인 아미노산은 Lys, Arg, His, Asp Glu, 시스테인 또는 호모시스테인으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 카르복시 말단에 부가된 추가적인 아미노산은 Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 추가의 구체예에서, 추가적인 아미노산은 Asp 또는 Glu이다.

[0622] 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 7의 서열 또는 이의 글루카곤 작용약 유사체를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 812 및 SEQ ID NO: 813로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 810 및 SEQ ID NO: 811로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 808, SEQ ID NO: 810 및 SEQ ID NO: 811의 서열을 포함하고 글루카곤 펩티드의 C-말단에 부가된 Asp와 Glu로 이루어진 군에서 선택되는 추가적인 아미노산을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 811 또는 SEQ ID NO: 813의 서열을 포함하고, 그리고 추가의 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 811의 서열을 포함한다.

[0623] 일부 구체예에 따라서, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤 작용약이 제시된다:

[0624] NH_2 -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 (SEQ ID NO: 834),

[0625] 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-Gln-Trp-Leu- Met-Asp-Thr-R (SEQ ID NO: 811) 및

[0626] NH_2 -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 (SEQ ID NO: 813)

[0627] 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산 또는 호모시스테인이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn 또는 산성 아미노산이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 산성 아미노산이고, 그리고 R은 산성 아미노산, COOH 또는 CONH_2 이고, 단서로써 산성 산 잔기가 위치 28, 29 또는 30 중에서 하나에 존재한다. 일부 구체예에서, R은 COOH 이고, 그리고 다른 구체예에서, R은 CONH_2 이다.

[0628] 본 발명은 또한, 글루카곤 융합 펩티드를 포함하고, 여기서 글루카곤 펩티드의 안정성과 용해성을 향상시키기 위해 글루카곤 펩티드의 C-말단에 두 번째 펩티드가 융합되었다. 더욱 구체적으로, 융합 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드 NH_2 -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 (SEQ ID NO: 834)를 포함하는 글루카곤 작용약 유사체를 포함할 수 있고, 여기서 R은 산성 아미노산 또는 단일 결합이고, 그리고 SEQ ID NO: 820 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 821 (KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 822 (KRNR)의 아미노산 서열이 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 833, SEQ ID NO: 807 또는 SEQ ID NO: 808로 이루어진 군에서 선택되고 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 820 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 821 (KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 822 (KRNR)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드는 SEQ ID NO: 802, SEQ ID NO: 803, SEQ ID NO: 804, SEQ ID NO: 805 및 SEQ ID NO: 806 또는 이들의 글루카곤 작용약 유사체를 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 820 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 821 (KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 822 (KRNR)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 일부 구체예에 따라서, 융합 펩티드는 위치 16, 17, 21, 24, 29에서, C-말단 연장 내에서, 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산에 연결된 PEG 사슬을 더욱 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 500 내지 40,000 달톤의 범위에서 선택된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 820 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 821 (KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 822

(KRNR)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통해 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 결합된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811 및 SEQ ID NO: 813으로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 811 또는 SEQ ID NO: 813의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬이 각각, 위치 21, 24, 29에서, C-말단 연장 내에서 또는 C-말단 아미노산에서 연결된다.

[0629] 다른 구체예에서, 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 서열은 SEQ ID NO: 811의 서열을 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 820 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 821 (KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 822 (KRNR)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드는 SEQ ID NO: 824, SEQ ID NO: 825 및 SEQ ID NO: 826로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 융합 펩티드는 표준 카르복실산 기를 갖는 C-말단 아미노산을 포함할 것이다. 하지만, C-말단 아미노산이 카르복실산에 대해 치환된 아미드를 갖는 이들 서열의 유사체 역시 구체예로서 포함된다. 일부 구체예에 따라서, 융합 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811 및 SEQ ID NO: 813로 이루어진 군에서 선택되는 글루카곤 작동약 유사체를 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 823 (GPSSGAPPPS-CONH₂)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다.

[0630] 본 발명의 글루카곤 작동약은 글루카곤 펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서 수성 용액에서 펩티드의 용해성과 안정성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 811의 펩티드, 또는 이의 글루카곤 작동약 유사체의 위치 16, 17, 20, 21, 24와 29에서 선택되는 하나 이상의 위치에서 친수성 기의 도입은 pH 안정화 글루카곤 유사체의 용해성과 안정성을 향상시킬 것으로 기대된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811, SEQ ID NO: 813, 또는 SEQ ID NO: 832의 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 21와 24에 존재하는 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 하나 이상의 친수성 기를 포함하도록 변형된다.

[0631] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 811의 글루카곤 펩티드는 위치 16, 17, 20, 21, 24 및/또는 29에서 하나 이상의 아미노산 치환을 내포하도록 변형되는데, 여기서 고유 아미노산은 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교 연결에 적합한 측쇄를 갖는 아미노산으로 치환된다. 고유 펩티드는 자연 발생 아미노산 또는 합성(비-자연 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생 아미노산은 생체내(*in vivo*)에서 자연적으로 발생하지 않지만 그럼에도 불구하고, 본 명세서에서 기술된 펩티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다.

[0632] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 810, SEQ ID NO: 811 또는 SEQ ID NO: 813의 글루카곤 작동약이 제시되고, 여기서 고유 글루카곤 펩티드 서열은 고유 서열의 위치 16, 17, 21, 24, 29 중에서 적어도 하나, C-말단 연장 내에 또는 C-말단 아미노산에서 자연 발생 또는 합성 아미노산을 내포하도록 변형되고, 여기서 아미노산 대체물은 친수성 모이어티를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 치환은 위치 21 또는 24에서 일어나고, 그리고 추가의 구체예에서, 친수성 모이어티는 PEG 사슬이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 811의 글루카곤 펩티드는 적어도 하나의 시스테인 잔기로 치환되고, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예로써, 말레이미도, 비닐 설폰, 2-피리딜티오, 할로알킬, 그리고 할로아실을 비롯한 티올 반응성 시약으로 더욱 변형된다. 이들 티올 반응성 시약은 카르복시, 케토, 히드록실, 그리고 에테르 기뿐만 아니라 다른 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 단위를 내포할 수 있다. 대안적 구체예에서, 고유 글루카곤 펩티드는 리신으로 치환되고, 그리고 치환 리신 잔기의 측쇄는 아민 반응성 시약, 예를 들면, 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜의 카르복실산 또는 알데히드의 활성 에스테르(숙신이미도, 무수물 등)를 이용하여 더욱 변형된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 814, SEQ ID NO: 815, SEQ ID NO: 816, SEQ ID NO: 817, SEQ ID NO: 818 및 SEQ ID NO: 819로 이루어진 군에서 선택된다.

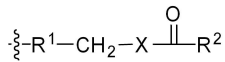
[0633] 일부 구체예에 따라서, 폐길화되는 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 여기서 글루카곤 사슬의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤 작동약은 SEQ ID NO: 806의 펩티드를 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 위치 21과 위치 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결되고, 그리고 여기서 2개의 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 다른 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤 작동약은 SEQ ID NO: 806의 펩티드를 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 위치 21과 위치 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결되고, 그리고 여기서 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 5,000 내지 약 20,000 달톤이다.

[0634] 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 직쇄의 형태이거나, 또는 가지형일 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 폴리에틸렌 글리

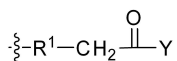
콜 사슬은 약 500 내지 약 40,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 20,000 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0635] 앞서 기술된 임의의 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분 (아미노산 위치 12-29) 내에서 공유 또는 비-공유 분자간 가교 또는 알파 나선-안정화 아미노산을 포함하도록 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 글루카곤 펩티드는 위치 16, 20, 21, 또는 24 (또는 이들의 조합)에서 α, α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 아미노산 치환 이외에 앞서 언급된 변형 중에서 하나 이상을 포함한다. 다른 구체예에 따라서, 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 16과 20에서 아미노산의 측쇄 사이에 분자간 가교, 예를 들면, 락탐에 더하여, 앞서 언급된 하나 이상의 변형을 포함한다.

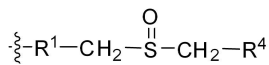
[0636] 일부 구체예에 따르면, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 877의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 위치 3에서 Xaa는 구조 I, II, 또는 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이다:



[0638] 구조 I



[0640] 구조 II



[0642] 구조 III

[0643] 여기서 R^1 은 C_{0-3} 알킬 또는 C_{0-3} 헤테로알킬이고; R^2 는 NHR^4 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^3 은 C_{1-3} 알킬이고; R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; X는 NH, O, 또는 S이고; 그리고 Y는 NHR^4 , SR^3 , 또는 OR^3 이다. 일부 구체예에서, X는 NH이고, 또는 Y는 NHR^4 이다. 일부 구체예에서, R^1 은 C_{0-2} 알킬 또는 C_1 헤테로알킬이다. 일부 구체예에서, R^2 는 NHR^4 또는 C_1 알킬이다. 일부 구체예에서, R^4 는 H 또는 C^1 알킬이다. 예시적인 구체예에서, 구조 I의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R^1 은 $\text{CH}_2\text{-S}$ 이고, X는 NH이고, R^2 는 CH_3 (아세트아미도메틸-시스테인, C(Acm))이고; R^1 은 CH_2 이고, X는 NH이고, R^2 는 CH_3 (아세틸디아미노부탄산, Dab(Ac))이고; R^1 은 C_0 알킬이고, X는 NH이고, R^2 는 NHR^4 이고, R^4 는 H (카르바모일디아미노프로판산, Dap(요소))이거나; 또는 R^1 은 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 이고, X는 NH이고, R^2 는 CH_3 (아세틸오르니틴, Orn(Ac))이다. 예시적인 구체예에서, 구조 II의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R^1 은 CH_2 이고, Y는 NHR^4 이고, R^4 는 CH_3 (메틸글루타민, Q(Me))이다; 예시적인 구체예에서, 구조 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되고, 여기서 R^1 은 CH_2 이고 R^4 는 H (메티오닌-설폭시드, M(O))이다; 특정 구체예에서, 위치 3에서 아미노산은 Dab(Ac)로 치환된다. 가령, 글루카곤 작동약은 SEQ ID NO: 863, SEQ ID NO: 869, SEQ ID NO: 871, SEQ ID NO: 872, SEQ ID NO: 873, 및 SEQ ID NO: 874의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0644] 특정한 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체이다. 특정한 양상에서, 유사체는 위치 28에서 Asn의 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 28에서 Asn의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 28에서 Asn, Asp, 또는 Glu로 치환; 위치 28에서 Asp로 치환; 위치 28에서 Glu로 치환; 위치 29에서 Thr의 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 29에서 Thr의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환; 위치 29에서 Asp, Glu, 또는 Lys로 치환; 위치 29에서 Glu로 치환; 위치 29 뒤에 1-3개의 하전된 아미노산의 삽입; 위치 29 뒤에 Glu 또는 Lys의 삽입; 위치 29 뒤에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys의 삽입; 그리고 이들의 조합이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산 변형을 포함한다.

- [0645] 특정한 구체예에서, SEQ ID NO: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체는 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두에서 α , α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB를 포함한다.
- [0646] 특정한 구체예에서, SEQ ID NO: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체는 하기 중에서 하나 이상을 포함한다: 위치 1에서 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 His의 치환, 위치 2에서 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대한 글루카곤 펩티드의 감수성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 Ser의 치환, 위치 7에서 히드록실기가 없는 아미노산, 예를 들면, Abu 또는 Ile로 Thr의 치환; 위치 10에서 Tyr의 Phe 또는 Val로의 치환; 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환; 위치 15에서 Asp의 Glu로의 치환, 위치 16에서 Ser의 Thr 또는 AIB로의 치환; 위치 20에서 Gln의 Ala 또는 AIB로의 치환; 위치 21에서 Asp의 Glu로의 치환; 위치 24에서 Gln의 Ala 또는 AIB로의 치환; 위치 27에서 Met의 Leu 또는 Nle로의 치환; 위치 27-29에서 아미노산의 결실; 위치 28-29에서 아미노산의 결실; 위치 29에서 아미노산의 결실; C-말단에 SEQ ID NO: 820의 아미노산 서열의 부가, 여기서 위치 29에서 아미노산은 Thr 또는 Gly, 또는 이들의 조합.
- [0647] 특정한 구체예에 따라서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 862-867과 869-874 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0648] 특정한 구체예에서, SEQ ID NO: 877을 포함하는 글루카곤 펩티드의 유사체는 위치 16, 17, 20, 21, 24, 그리고 29 중에서 하나에서 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산에 공유 연결된 친수성 모이어티, 예를 들면, PEG를 포함한다.
- [0649] 특정한 구체예에서, SEQ ID NO: 877을 포함하는 글루카곤 펩티드의 유사체는 임의적으로, 아실기 또는 알킬기 (여기서 아실기 또는 알킬기는 자연 발생 아미노산에 비-고유이다)에 스페이서를 통해 공유 부착된 측쇄를 포함하는 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방 아실기이다. 다른 구체예에서, 알킬기는 C4 내지 C30 알킬기이다. 특정한 양상에서, 아실기 또는 알킬기는 위치 10에서 아미노산의 측쇄에 공유 부착된다. 일부 구체예에서, 위치 7에서 아미노산은 Ile 또는 Abu이다.
- [0650] 글루카곤 작용약은 임의적으로, 글루카곤 작용약 활성을 유지하는 1, 2, 3, 4, 또는 5개까지의 추가 변형을 갖는 SEQ ID NO: 801-919 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드일 수 있다. 특정한 구체예에서, 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 859-919 중에서 한 가지의 아미노산을 포함한다.
- [0651] *클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드*
- [0652] 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드이고, 이것은 본 명세서에서 및 국제 공개 공보 PCT US2009/47447 (2009년 6월 16일자 출원됨), 미국 특허 가출원 제61/090,448로, 및 미국 특허 출원 제61/151,349호에 기술되고, 이들의 내용은 전체로서 참고문헌으로 편입된다.
- [0653] 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관한 하기 섹션에서 언급된 생물학적 서열 (SEQ ID NO: 1001-1262)은 국제 공개 공보 PCT US2009/47447에서 SEQ ID NO: 1-262에 상응한다.
- [0654] *활성*
- [0655] 고유 글루카곤은 GIP 수용체를 활성화시키지 못하고, 그리고 정상적으로, GLP-1 수용체에서 고유-GLP-1의 활성의 약 1%를 갖는다. 본 명세서에서 기술된 고유 글루카곤 서열에 변형은 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 활성에 동등하거나 이보다 우수한 강력한 글루카곤 활성, 고유 GIP (SEQ ID NO: 1004)의 활성에 동등하거나 이보다 우수한 강력한 GIP 활성, 및/또는 고유 GLP-1의 활성에 동등하거나 이보다 우수한 강력한 GLP-1 활성을 나타낼 수 있는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드를 생산한다. 이와 관련하여, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 본 명세서에서 더욱 기술된 바와 같이, 글루카곤/GIP 공동-작용약, 글루카곤/GIP/GLP-1 트리-작용약, GIP/GLP-1 공동-작용약, 또는 GIP 작용약 글루카곤 펩티드 중에서 한 가지일 수 있다.
- [0656] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 약 100 nM 또는 그 이하, 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 GIP 수용체 활성화 활성에 대한 EC₅₀을 나타낸다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 약 100 nM 또는 그 이하, 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 글루카곤 수용체 활성화에 대한 EC₅₀을 나타낸다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 약 100 nM 또는 그 이하, 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 GLP-1 수용체 활성화에 대한 EC₅₀을 나타낸다. 수용체 활성화는 수용체를 과다-발현하는

HEK293 세포에서 cAMP 유도를 측정하는, 예를 들면, 실시예 5에서 기술된 바와 같이, 상기 수용체를 인코딩하는 DNA 및 cAMP 반응 요소에 연결된 루시페라아제 유전자로 공동-형질감염된 HEK293 세포를 시험하는 시험관내 분석평가에 의해 측정될 수 있다.

[0657] 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 GIP (GIP 효능)에 비하여 GIP 수용체에서 적어도 약 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% 또는 200% 이상 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 고유 GIP에 비하여 GIP 수용체에서 단지 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 (글루카곤 효능)에 비하여 글루카곤 수용체에서 적어도 약 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 이상 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤에 비하여 글루카곤 수용체에서 단지 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 GLP-1 (GLP-1 효능)에 비하여 GLP-1 수용체에서 적어도 약 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% 또는 200% 이상 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 고유 GLP-1에 비하여 GLP-1 수용체에서 단지 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 활성을 나타낸다. 수용체의 고유 리간드에 비하여 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 활성은 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드 대(對) 고유 리간드에 대한 EC₅₀의 역비로서 계산된다.

[0658] 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체 및 GIP 수용체 둘 모두에서 활성을 나타낸다 ("글루카곤/GIP 공동-작용약"). 이들 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성을 상실한다. 일부 구체예에서, GIP 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 글루카곤 수용체에서 EC₅₀보다 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 이하의 차이 (더욱 높거나 더욱 낮음)이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 글루카곤 효능으로부터 약 500-, 450-, 400-, 350-, 300-, 250-, 200-, 150-, 100-, 75-, 50-, 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 이하의 차이 (더욱 높거나 더욱 낮음)이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 EC₅₀의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 EC₅₀에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 EC₅₀의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 글루카곤 효능과 비교하여 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능의 비율은 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 효능에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 효능의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, GLP-1 활성은 예로써, 위치 7에서 아미노산 변형, 27- 또는 28-아미노산 펩티드를 산출하는 위치 27 또는 28에서 아미노산의 C-말단에 아미노산(들)의 결실, 또는 이들의 조합에 의해 유의미하게 감소되거나 파괴된다.

[0659] 다른 양상에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤, GIP와 GLP-1 수용체에서 활성을 나타낸다 ("글루카곤/GIP/GLP-1 트리-작용약"). 이들 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1과 GIP 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성을 상실한다. 일부 구체예에서, GIP 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 개별 EC₅₀으로부터 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 차이 이하 (더욱 높거나 더욱 낮음)이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 글루카곤과 GLP-1 효능으로부터 약 500-, 450-, 400-, 350-, 300-, 250-, 200-, 150-, 100-, 75-, 50-, 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 차이 이하 (더욱 높거나 더욱 낮음)이다. 일부 구체예에서, GLP-1 수용체에서 트리-작용약의 EC₅₀에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 트리-작용약의 EC₅₀의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, GLP-1 수용체에서 EC₅₀에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 EC₅₀의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, 트리-작용약의 GLP-1 효능과 비교하여 트리-작용약의 GIP 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, GLP-1 수용체에서 효능에 의해 나뉘셈된 GIP 수용체에서 효능의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1,

0.2)이다. 관련된 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 트리-작동약의 EC₅₀에 의해 나뉠셈된 GIP 수용체에서 트리-작동약의 EC₅₀의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 EC₅₀에 의해 나뉠셈된 GIP 수용체에서 EC₅₀의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, 트리-작동약의 글루카곤 효능과 비교하여 트리-작동약의 GIP 효능의 비율은 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 효능에 의해 나뉠셈된 GIP 수용체에서 효능의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 트리-작동약의 EC₅₀에 의해 나뉠셈된 GLP-1 수용체에서 트리-작동약의 EC₅₀의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 EC₅₀에 의해 나뉠셈된 GLP-1 수용체에서 EC₅₀의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 구체예에서, 트리-작동약의 글루카곤 효능과 비교하여 트리-작동약의 GLP-1 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에서 효능에 의해 나뉠셈된 GLP-1 수용체에서 효능의 비율은 약 1 또는 약 1 이하 (가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다.

[0660] 또 다른 양상에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1과 GIP 수용체에서 활성을 나타내지만, 글루카곤 활성이 예로써, 위치 3에서 아미노산 변형에 의해 유의미하게 감소되거나 파괴된다 ("GIP/GLP-1 공동-작동약"). 가령, 상기 위치에서 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산 (글루탐산, 오르니틴, 노르류신)으로 치환은 글루카곤 활성을 감소시킨다. 일부 구체예에서, GIP 수용체에서 글루카곤 펩티드의 EC₅₀은 GLP-1 수용체에서 EC₅₀으로부터 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 이하의 차이 (더욱 높거나 더욱 낮은)이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 GLP-1 효능으로부터 약 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 이하의 차이 (더욱 높거나 더욱 낮은)이다. 일부 구체예에서, 이들 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 예를 들면, 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상, 하지만 약 10% 이하를 갖는다. 일부 구체예에서, GLP-1 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀에 의해 나뉠셈된 GIP 수용체에서 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이고, 그리고 1 만큼이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GLP-1 효능과 비교하여 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 이하이고, 그리고 1 만큼이다.

[0661] 추가의 양상에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체에서 활성을 나타내고, 여기서 글루카곤과 GLP-1 활성은 예로써, 위치 3에서 Glu와 위치 7에서 Ile로 아미노산 변형에 의해 유의미하게 감소되거나 파괴된다 ("GIP 작동약 글루카곤 펩티드"). 일부 구체예에서, 이들 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 예를 들면, 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1%, 0.5%, 또는 1% 이상, 하지만 약 1%, 5%, 또는 10% 이하를 갖는다. 일부 구체예에서, 이들 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 또한, GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 예를 들면, 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1%, 0.5%, 또는 1% 이상, 하지만 약 1%, 5%, 또는 10% 이하를 갖는다.

[0662] 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드가 폐길화되지 않을 때, GIP 수용체 활성화에 대한 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 이하이거나, 또는 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP의 활성의 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%를 갖는다. 관련된 구체예에서, GLP-1 수용체 활성화에 대한 폐길화되지 않은 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 이하이거나, 또는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%를 갖는다. 또 다른 관련된 구체예에서, 글루카곤 수용체 활성화에 대한 폐길화되지 않은 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 이하, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 약 5%, 10%, 15% 또는 20%이다. 일부 구체예에서, 폐길화되지 않은 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 1% 이하를 갖는다. 다른 구체예에서, 폐길화되지 않은 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 10%, 5% 또는 1% 이하를 갖는다.

[0663] 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드가 친수성 모이어티, 예를 들면, PEG에 연결되는 구체예에서, 하나 이상의 수용체에서 상대적 EC₅₀은 더욱 높을 수 있다, 예를 들면, 약 10-배 높을 수 있다. 가령, GIP 수용체 활성화에 대

한 폐길화되는 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이고, 또는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체에서 고유 GIP의 활성의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%를 갖는다. 관련된 구체예에서, GLP-1 수용체 활성화에 대한 폐길화되는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이거나, 또는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%를 갖는다. 또 다른 관련된 구체예에서, 글루카곤 수용체 활성화에 대한 폐길화되는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 약 0.5%, 1%, 1.5% 또는 2%이다. 일부 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 1% 이하를 갖는다. 다른 구체예에서, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 10%, 5% 또는 1% 이하를 갖는다.

[0664] 변형

[0665] 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관한 본 명세서에서 개시된 변형은 증가된 GIP 활성, 글루카곤 활성, 및/또는 GLP-1 활성을 나타내는 글루카곤 펩티드를 산출하기 위한 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 조작을 가능하게 한다. 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 개시된 다른 변형은 결과의 펩티드의 반감기를 연장하거나, 용해성을 증가시키거나, 또는 안정성을 증가시킨다. 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 개시된 또 다른 변형은 활성에 대한 영향이 없거나, 또는 원하는 활성 또는 활성들을 파괴하지 않으면서 만들어질 수 있다. 동일한 목적 (가령, GIP 활성 증가)을 수행하는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관한 임의의 조합이 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다. 증강된 성질을 공여하는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관한 임의의 단일 또는 세트의 조합이 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다, 예를 들면, 증가된 GIP 및/또는 GLP-1 활성이 증가된 반감기와 포함될 수 있다. 관련된 구체예에서, 아미노산 변형 중에서 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상은 비-보존성 치환, 부가 또는 결실일 수 있다. 일부 구체예에서, 아미노산 변형 중에서 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상은 보존성 치환일 수 있다.

[0666] GIP 활성에 영향을 주는 변형

[0667] GIP 수용체에서 증강된 활성은 위치 1에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 가령, 위치 1에서 His는 큰 방향족 아미노산, 임의적으로 Tyr, Phe, Trp, 아미노-Phe, 니트로-Phe, 클로로-Phe, 설펜-Phe, 4-피리딜-Ala, 메틸-Tyr, 또는 3-아미노 Tyr로 치환된다. 아미노산 12-29에 상응하는 영역 내에서 알파 나선의 안정화와 위치 1에서 Tyr의 조합은 GIP 수용체뿐만 아니라 GLP-1 수용체와 글루카곤 수용체를 활성화시키는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드를 제공하였다. 알파 나선 구조는 예로써, 공유 또는 비-공유 분자간 가교의 형성, 또는 위치 12-29 주변에서 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)으로 아미노산의 치환 및/또는 삽입에 의해 안정화될 수 있다.

[0668] GIP 수용체에서 증강된 활성은 또한, 위치 27 및/또는 28에서, 그리고 임의적으로 위치 29에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 가령, 위치 27에서 Met는 큰 지방족 아미노산, 임의적으로 Leu로 치환되고, 위치 28에서 Asn은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Ala로 치환되고, 그리고 위치 29에서 Thr은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Gly로 치환된다. 위치 27-29에서 LAG로 치환은 이들 위치에서 고유 MNT 서열에 비하여 증가된 GIP 활성을 제공한다.

[0669] GIP 수용체에서 증강된 활성은 또한, 위치 12에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 가령, 위치 12는 큰, 지방족, 비극성 아미노산, 임의적으로 Ile로 치환된다.

[0670] GIP 수용체에서 증강된 활성은 또한, 위치 17 및/또는 18에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 가령, 위치 17은 극성 잔기, 임의적으로 Gln으로 치환되고, 그리고 위치 18은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Ala로 치환된다. 위치 17과 18에서 QA로 치환은 이들 위치에서 고유 RR 서열에 비하여 증가된 GIP 활성을 제공한다.

[0671] GIP 수용체에서 증가된 활성은 위치 12 내지 29에서 아미노산 측쇄 사이에 분자간 가교의 형성을 가능하게 하는 변형에 의해 제공된다. 가령, 분자간 가교는 위치 i와 i+4에서 또는 위치 j와 j+3 사이에, 또는 위치 k와 k+7 사이에 2개의 아미노산의 측쇄 사이에 공유 결합에 의해 형성될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 가교는 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 24와 28, 또는 17과 20 사이에 존재한다. 다른 구체예에서, 비-공유 상호작용, 예를 들면, 염 가교가 이들 위치에서 양으로 하전된 아미노산과 음으로 하전된 아미노산 사이에 형성될 수 있다.

[0672] GIP 수용체 활성을 증가시키는 앞서 기술된 임의의 변형은 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다. GIP 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 일반적으로, 단독으로 취해진 임의의 이런 변형보다 더욱 높은 GIP 활성을

제공한다.

[0673] 글루카곤 활성화에 영향을 주는 변형

[0674] 일부 구체예에서, 증강된 글루카곤 효능은 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 무제한적 실례로써, 이런 증강된 효능은 위치 16에서 자연 발생 세린을 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인, 또는 적어도 하나의 헤테로원자 (가령, N, O, S, P)를 내포하는 약 4 (또는 3-5)개 원자 측쇄 길이의 측쇄를 갖는 하전된 아미노산 중에서 한 가지로 치환함으로써 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 본래 선택성을 유지한다.

[0675] 글루카곤 수용체 활성화는 위치 3에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 3에서 자연 발생 글루타민의 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산으로의 치환에 의해 감소될 수 있다. 가령, 위치 3에서 글루탐산, 오르니틴, 또는 노르류신으로 치환은 글루카곤 수용체 활성을 실질적으로 감소시키거나 파괴한다.

[0676] 글루카곤 수용체에서 지속된 또는 증강된 활성화는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 3에서 Gln을 글루타민 유사체로 변형함으로써 달성될 수 있다. 가령, 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 1243-1248, 1250, 1251, 그리고 1253-1256 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0677] 위치 1과 2에서 아미노산 변형에 의해 감소된 글루카곤 활성화의 복원은 글루카곤 펩티드 또는 이의 유사체의 C-말단 부분 (아미노산 12-29)의 알파 나선 구조를 안정시키는 변형에 의해 제공된다. 가령, 분자간 가교는 위치 i와 i+4에서 또는 위치 j와 j+3 사이에, 또는 위치 k와 k+7 사이에 2개의 아미노산의 측쇄 사이에 공유 결합에 의해 형성될 수 있다. 다른 구체예에서, 이들 위치에서 양으로 하전된 아미노산과 음으로 하전된 아미노산 사이에 비-공유 상호작용, 예를 들면, 염 가교가 형성될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산이 원하는 활성을 유지하는 위치에서 C-말단 부분 (아미노산 12-29) 내로 삽입되거나 치환된다. 가령, 위치 16, 20, 21 또는 24 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두 α , α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 치환된다.

[0678] GLP-1 활성화에 영향을 주는 변형

[0679] C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성 기 (charge-neutral group), 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 대체함으로써 GLP-1 수용체에서 증강된 활성화가 제공된다.

[0680] GLP-1 수용체에서 증강된 활성화는 또한, 예로써 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 2개의 아미노산의 측쇄 사이에 분자간 가교의 형성, 또는 위치 12-29 주변에서 아미노산의 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)으로의 치환 및/또는 삽입을 통해 글루카곤의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조를 안정시킴으로써 제공된다. 예시적인 구체예에서, 아미노산 쌍 12와 16, 13과 17, 16과 20, 17과 21, 20과 24 또는 24와 28 ($i = 12, 16, 20$, 또는 24인 아미노산 쌍)의 측쇄는 서로 연결되고, 따라서 글루카곤 알파 나선을 안정시킨다. 일부 구체예에서, 가교 또는 링커는 특히, 가교가 위치 i와 i+4 사이에 있을 때, 약 8 (또는 약 7-9)개 원자 길이를 갖는다. 일부 구체예에서, 가교 또는 링커는 특히, 가교가 위치 j와 j+3 사이에 있을 때, 약 6 (또는 약 5-7)개 원자 길이를 갖는다.

[0681] 일부 구체예에서, 분자간 가교는 (a) 위치 16에서 자연 발생 세린을 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인, 또는 적어도 하나의 헤테로원자 (가령, N, O, S, P)를 내포하는 약 4 (또는 3-5)개 원자 측쇄 길이의 측쇄를 갖는 하전된 아미노산 중에서 한 가지로 치환하고, 그리고 (b) 위치 20에서 자연 발생 글루타민을 하전되거나 수소-결합하는 능력을 갖는 적어도 약 5 (또는 약 4-6)개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트룰린, 아르기닌, 또는 오르니틴으로 치환함으로써 형성된다. 위치 16과 20에서 이런 아미노산의 측쇄는 염 가교를 형성하거나, 또는 공유 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 이들 2개의 아미노산은 서로 결합하여 락탐 고리를 형성한다.

[0682] 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분에서 알파 나선 구조의 안정화는 락탐 가교 이외의 분자간 가교의 형성을 통해 달성된다. 가령, 적절한 공유 결합 방법에는 올레핀 복분해, 란티오닌-기초된 고리화, 이황화 가교 또는 변형된 황-내포 가교 형성, α , ω -디아미노알칸 테더의 이용, 금속-원자 가교의 형성, 그리고 알파 나선을 안정시키는데 이용되는 다른 펩티드 고리화 수단 중에서 한 가지 이상이 포함된다.

[0683] 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산은 원하는 활성을 유지하는 위치에서 C-말단 부분

(아미노산 12-29) 내로 삽입되거나 치환된다. 가령, 위치 16, 20, 21 또는 24 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두 α , α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 치환된다.

[0684] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 20에서 아미노산 변형에 의해 제공된다.

[0685] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 C-말단에 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096)를 부가함으로써 제공된다. 이런 유사체에서 GLP-1 활성은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 18, 28 또는 29에서, 또는 위치 18과 29에서 아미노산을 변형함으로써 더욱 증가될 수 있다.

[0686] GLP-1 효능에서 더욱 온건한 증가는 위치 10에서 아미노산을 큰 방향족 아미노산 잔기, 임의적으로 Trp가 되도록 변형함으로써 제공된다.

[0687] GLP-1 수용체에서 감소된 활성은 예로써, 본 명세서에서 기술된 같이 위치 7에서 아미노산 변형에 의해 제공된다.

[0688] GLP-1 수용체에서 효능은 위치 18에서 고유 아르기닌에 대한 알려진 치환에 의해 더욱 증강될 수 있다.

[0689] GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 앞서 기술된 임의의 변형이 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 일반적으로, 단독으로 취해진 임의의 이런 변형보다 더욱 높은 GLP-1 활성을 제공한다. 가령, 본 발명에서는 임의적으로 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16, 위치 20, 그리고 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드; 위치 16에서 및 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드; 임의적으로 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16과 20에서 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드; 그리고 위치 20에서 및 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드를 제시한다.

[0690] DPP-IV 내성을 향상시키는 변형

[0691] 위치 1 및/또는 2에서 변형은 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP IV) 절단에 대한 펩티드의 내성을 증가시킬 수 있다. 가령, 위치 1 및/또는 위치 2는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 DPP-IV 내성 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 2에서 아미노산은 N-메틸 알라닌으로 치환된다.

[0692] 위치 2에서 변형(가령, 위치 2에서 AIB) 및 일부 경우에, 위치 1에서 변형 (가령, 위치 1에서 DMIA)은 때때로 유의미하게 글루카곤 활성을 감소시킬 수 있는 것으로 관찰되었다; 놀랍게도, 글루카곤 활성에서 이러한 감소는 예로써, 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 2개의 아미노산의 측쇄 사이에 공유 결합의 형성을 통해 글루카곤의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조를 안정시킴으로써 복원될 수 있다. 일부 구체예에서, 공유 결합은 위치 "i"와 "i+4", 또는 위치 "j"와 "j+3"에서 아미노산 사이에, 예를 들면, 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 24와 28, 또는 17과 20 사이에 존재한다. 예시적인 구체예에서, 이러한 공유 결합은 위치 16에서 글루탐산 및 위치 20에서 리신 사이에 락탐 가교이다. 일부 구체예에서, 이러한 공유 결합은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 락탐 가교 이외의 분자간 가교이다.

[0693] 분해를 감소시키는 변형

[0694] 또 다른 예시적인 구체예에서, 임의의 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 시간의 흐름에서, 특히 산성 또는 알칼리성 완충액에서 펩티드의 분해가 감소하도록 SEQ ID NO: 1001의 위치 15 및/또는 16에서 아미노산을 변형함으로써 안정성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 이런 변형은 Asp15-Ser16 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다. 예시적인 구체예에서, 위치 15에서 아미노산 변형은 Asp의 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인으로의 결실 또는 치환이다. 다른 예시적인 구체예에서, 위치 16에서 아미노산 변형은 Ser의 결실 또는 Ser의 Thr 또는 AIB로의 치환이다. 다른 예시적인 구체예에서, 위치 16에서 Ser은 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인 중에서 한 가지로 치환된다.

[0695] 일부 구체예에서, 고유 펩티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기는 예로써, 결실 또는 치환에 의해 변형된다. 이런 변형은 펩티드의 산화성 분해를 예방할 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 27에서 Met는 류신, 이소류신 또는 노르류신으로 치환된다. 일부 특정한 구체예에서, 위치 27에서 Met는 류신 또는 노르류신으로 치환된다.

[0696] 일부 구체예에서, 위치 20 및/또는 24에서 Gln은 예로써, 결실 또는 치환에 의해 변형된다. 이런 변형은 Gln의

탈아미드화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 20 및/또는 24에서 Gln은 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 20 및/또는 24에서 Gln은 Lys, Arg, Orn, 또는 시트룰린으로 치환된다.

[0697] 일부 구체예에서, 위치 21에서 Asp는 예로써, 결실 또는 치환에 의해 변형된다. 이런 변형은 환상 숙신이미드 중간물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 21은 Glu, 호모글루탐산 또는 호모시스테인으로 치환된다. 일부 특정한 구체예에서, 위치 21은 Glu로 치환된다.

[0698] *알파 나선 구조의 안정화*

[0699] 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조의 안정화는 증강된 GLP-1 및/또는 GIP 활성을 제공하고, 그리고 위치 1 및/또는 2에서 아미노산 변형에 의해 감소된 글루카곤 활성을 복원한다. 알파 나선 구조는 예로써, 공유 또는 비-공유 분자간 가교의 형성, 또는 위치 12-29 주변에서 아미노산의 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)으로의 치환 및/또는 삽입에 의해 안정화될 수 있다. GIP 작동약의 알파-나선 구조의 안정화는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 달성될 수 있다.

[0700] *아실화와 알킬화*

[0701] 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 글루카곤 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 아실 기 또는 알킬 기, 예를 들면, 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기를 포함하도록 변형된다. 아실화 또는 알킬화는 순환 동안 글루카곤 펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있다. 아실화 또는 알킬화는 유리하게는, 작용의 개시를 지연시키고 및/또는 글루카곤 및/또는 GLP-1 수용체에서 작용의 지속 기간을 연장시키고 및/또는 프로테아제, 예를 들면, DPP-IV에 대해 내성을 향상시키고 및/또는 용해성을 향상시킬 수 있다. 글루카곤 펩티드의 글루카곤 및/또는 GLP-1 및/또는 GIP 수용체에서 활성은 아실화 이후에 지속될 수 있다. 일부 구체예에서, 아실화된 글루카곤 펩티드의 효능은 글루카곤 펩티드의 비아실화된 이형에 필적한다. 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 동일한 아미노산 위치에서 아실화되거나 알킬화될 수 있는데, 여기서 친수성 모이어티는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 연결되거나, 또는 상이한 아미노산 위치에 있다.

[0702] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 글루카곤 펩티드의 위치 10에서 아미노산에 공유 연결된 아실 기 또는 알킬 기를 포함하도록 변형된 글루카곤 펩티드를 제시한다. 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 10에서 아미노산 및 아실 기 또는 알킬 기 사이에 스페이서를 더욱 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아실 기는 지방산 또는 담즙산, 또는 이의 염, 예를 들면, C4 내지 C30 지방산, C8 내지 C24 지방산, 담즙산, C4 내지 C30 알킬, C8 내지 C24 알킬, 또는 담즙산의 스테로이드 모이어티를 포함하는 알킬이다. 스페이서는 아실 또는 알킬 기를 부착하는데 적합한 반응 기를 갖는 임의의 모이어티이다. 예시적인 구체예에서, 스페이서는 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성, 또는 소수성 이중기능성 스페이서를 포함한다. 일부 구체예에서, 스페이서는 하기와 같이 구성된 군에서 선택된다: Trp, Glu, Asp, Cys 및 $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 를 포함하는 스페이서, 여기서 m은 1 내지 6의 임의의 정수이고, 그리고 n은 2 내지 12의 임의의 정수이다. 이런 아실화된 또는 알킬화된 글루카곤 펩티드는 또한, 친수성 모이어티, 임의적으로 폴리에틸렌 글리콜을 더욱 포함한다. 전술한 임의의 글루카곤 펩티드는 2개의 아실 기 또는 2개의 알킬 기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0703] *접합체와 융합*

[0704] GIP 작동약은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 접합체 모이어티에 임의적으로 공유 결합을 거쳐 및 임의적으로 링커를 거쳐 연결될 수 있다.

[0705] 다른 구체예에서, 두 번째 펩티드는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096)이고, 여기서 X는 20개의 공통 아미노산, 예를 들면, 글루탐산, 아스파르트산 또는 글리신 중에서 선택된다. 일부 구체예에서, X는 아미노산, 예를 들면, Cys를 나타내고, 이것은 상기 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 친수성 모이어티를 더욱 포함한다. 이런 C-말단 연장은 용해성을 향상시키고, 또한 GIP 또는 GLP-1 활성을 향상시킬 수 있다. 글루카곤 펩티드가 카르복시 말단 연장을 더욱 포함하는 일부 구체예에서, 확장된 카르복시 말단 아미노산은 카르복실산이 아닌 아미드 기 또는 에스테르 기로 종결한다.

[0706] 일부 구체예에서, 예를 들면, C-말단 연장을 포함하는 글루카곤 펩티드에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 29에서 트레오닌은 글리신으로 대체된다. 가령, 위치 29에서 트레오닌에 대한 글리신 치환을 갖고 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095)의 C-말단 연장을 포함하는 글루카곤 펩티드는 동일한 C-말단 연장을 포함하도록 변형된 고유 글루

카곤보다 GLP-1 수용체에서에서 4배 강력하다. 이러한 T29G 치환은 GLP-1 수용체에 대한 글루카곤 펩티드의 친화성을 증가시키기 위해 본 명세서에서 개시된 다른 변형과 공동으로 이용될 수 있다. 가령, T29G 치환은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 임의적으로 아미노산 16과 20 사이에 락탐 가교와 함께, 그리고 임의적으로 PEG 사슬의 부가와 함께, S16E와 N20K 아미노산 치환과 포함될 수 있다.

[0707] 일부 구체예에서, 아미노산은 C-말단에 부가되고, 그리고 상기 추가적인 아미노산은 글루탐산, 아스파르트산과 글리신으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0708] 용해성을 증강시키는 변형

[0709] 다른 구체예에서, 임의의 글루카곤 펩티드의 용해성은 펩티드의 C-말단 부분 내로, 바람직하게는 SEQ ID NO: 1001의 위치 27에 C-말단 위치에서 하전된 아미노산을 도입하는 아미노산 치환 및/또는 부가에 의해 향상될 수 있다. 임의적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분 내에, 바람직하게는 위치 27의 C-말단에 도입될 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산(들)은 1개 또는 2개의 하전된 아미노산으로 치환되고, 및/또는 추가의 구체예에서, 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 또한, 펩티드의 C-말단에 부가된다. 예시적인 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개 또는 모두 음으로 하전된다. 일부 구체예에서, 음으로 하전된 (산성) 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다.

[0710] 추가적인 변형, 예를 들면, 보존성 치환이 글루카곤 펩티드에 만들어질 수 있고, 이들은 글루카곤 펩티드가 GIP 활성 (그리고, 임의적으로 GLP-1 활성 및/또는 글루카곤 활성)을 여전히 유지하도록 할 수 있다.

[0711] 다른 변형

[0712] GIP 활성을 증가 또는 감소시키는 클래스 2 펩티드, 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키는 클래스 2 펩티드, 그리고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 클래스 2 펩티드에 관하여 앞서 기술된 임의의 변형은 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다. 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 앞서 기술된 임의의 변형은 또한, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 대하여 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 다른 바람직한 성질, 예를 들면, 증가된 용해성 및/또는 안정성 및/또는 작용의 지속 기간을 공여하는 다른 변형과 포함될 수 있다. 대안으로, 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 앞서 기술된 임의의 변형은 용해성 또는 안정성 또는 활성에 실질적인 영향을 주지 않는 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 기술된 다른 변형과 포함될 수 있다. 예시적인 변형에는 하기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다:

[0713] (A) 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27에 C-말단 위치에서 1개, 2개, 3개 이상의 하전된 아미노산(들)을 도입함으로써 용해성 향상. 이런 하전된 아미노산은 예로써, 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환함으로써, 또는 대안으로, 예로써 위치 27, 28 또는 29 뒤에 하전된 아미노산을 부가함으로써 도입될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 양으로 하전된다. 이런 변형은 용해성을 증가시킨다. 예를 들면, 25°C에서 24시간후 측정될 때, 약 5.5와 8 사이의 소정의 pH, 예를 들면, pH 7에서 고유 글루카곤에 비하여 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 또는 더욱 큰 용해성을 제공한다.

[0714] (B) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 예로써 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에서, C-말단 연장 내에서, 또는 C-말단 아미노산에서 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 부가에 의한 용해성 및 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기 증가.

[0715] (C) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화에 의한 용해성 및/또는 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기 증가 및/또는 작용의 개시 지연;

[0716] (D) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 1 또는 2에서 아미노산의 변형에 의한 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP IV) 절단에 내성의 도입을 통한 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기 증가.

[0717] (E) 예로써, 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인으로 결실 또는 치환에 의한 위치 15에서 Asp의 변형에 의한 안정성 증가. 이런 변형은 5.5 내지 8의 범위 내에 pH에서 분해 또는 절단을 감소시키고, 예로써 25°C에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 100%까지 유지할 수 있다. 이런 변형은 Asp15-Ser16 사이에 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다.

[0718] (F) 예로써, Thr 또는 AIB로 치환에 의한 위치 16에서 Ser의 변형에 의한 안정성 증가. 이런 변형은 또한,

Asp15-Ser16 사이에 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다.

- [0719] (G) 예로써, 류신 또는 노르류신으로 치환에 의한 위치 27에서 메티오닌의 변형에 의한 안정성 증가. 이런 변형은 산화성 분해를 감소시킬 수 있다. 안정성은 또한, 예로써 Ser, Thr, Ala 또는 AIB로 치환에 의한 위치 20 또는 24에서 Gln의 변형에 의해 증가될 수 있다. 이런 변형은 Gln의 탈아미드화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다. 안정성은 위치 21에서 Asp의 변형, 예를 들면, Glu로 치환에 의해 증가될 수 있다. 이런 변형은 환상 숙신이미드 중간물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다.
- [0720] (H) 활성에 실질적인 영향을 주지 않는 비-보존성 또는 보존성 치환, 부가 또는 결실, 예를 들면, 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 보존성 치환; 이들 위치 중에서 하나 이상의 Ala으로의 치환; 위치 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 아미노산의 결실; 또는 C-말단 카르복실산 기 대신에 임의적으로 C-말단 아미드 또는 에스테르와 포함된 아미노산 29의 결실; 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환; 위치 10에서 Tyr의 Val 또는 Phe로의 치환;
- [0721] 폐길화후 활성의 보존은 C-말단에 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095)의 부가에 의해 제공된다.
- [0722] 고유 글루카곤 펩티드의 일부 위치는 부모 펩티드의 활성 중에서 적어도 일부를 유지하면서 변형될 수 있다. 따라서 본 발명자들은 위치 2, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 위치되는 아미노산 중에서 하나 이상이 고유 글루카곤 펩티드 내에 존재하는 것과 상이한 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 글루카곤 수용체에서 활성을 여전히 유지할 것으로 기대한다.
- [0723] 일부 구체예에서, 위치 18은 Ala, Ser, 또는 Thr로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 20에서 아미노산은 Ser, Thr, Lys, Arg, Orn, 시트룰린 또는 AIB로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 21은 Glu, 호모글루탐산 또는 호모시스테인으로 치환된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 위치 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28와 29에서 선택되는 1개 내지 10개의 아미노산 변형을 포함한다. 예시적인 구체예에서, 이들 변형은 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27과 Gly29로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환이다. 일부 구체예에서, 위치 17-26에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산은 부모 펩티드와 상이하다. 다른 구체예에서, 위치 17-22에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산은 부모 펩티드와 상이하다. 또 다른 구체예에서, 이들 변형은 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23과 Ala24이다.
- [0724] 일부 구체예에서, 하나 이상의 아미노산이 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 부가된다. 아미노산은 전형적으로, 20개의 공통 아미노산에서 선택되고, 그리고 일부 구체예에서, 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아미드 기를 갖는다. 예시적인 구체예에서, 부가된 아미노산은 글루탐산, 아스파르트산과 글리신으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0725] 활성을 파괴하지 않는 다른 변형은 W10 또는 R20을 포함한다.
- [0726] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드는 C-말단의 절두에 의해 1개 또는 2개의 아미노산 잔기로 변형되지만 글루카곤, GLP-1 및/또는 GIP 수용체에서 유사한 활성과 효능을 유지한다. 이와 관련하여, 위치 29 및/또는 28에서 아미노산이 결실될 수 있다.
- [0727] 예시적인 구체예
- [0728] 본 발명의 일부 구체예에 따라서, GIP 작용약 활성을 갖는 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 유사체는 (a) GIP 작용약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형, (b) 유사체의 C-말단 부분 (아미노산 12-29)의 알파 나선 구조를 안정시키는 변형, 그리고 (c) 임의적으로, 1 내지 10 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)개의 추가적인 아미노산 변형을 갖는 SEQ ID NO: 1001을 포함한다. 일부 구체예에서, 유사체는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, GIP 수용체에서 고유 GIP 또는 GIP 수용체에서 임의의 다른 활성 수준의 적어도 약 1% 활성을 나타낸다.
- [0729] 특정한 구체예에서, 알파 나선 구조를 안정시키는 변형은 예로써, 본 명세서에서 기술된 것들과 같은 공유 분자간 가교를 비롯한 분자간 가교를 제공하거나 도입하는 변형이다. 일부 구체예에서, 공유 분자간 가교는 락탐 가교이다. 이들 구체예의 락탐 가교는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 락탐 가교일 수 있다. 예로써, 섹션 "알파 나선 구조의 안정화" 하에 락탐 가교의 교시를 참고한다. 가령, 락탐 가교는 위치 i와 i+4에서 아미노산의 측쇄 사이에 또는 위치 j와 j+3에서 아미노산의 측쇄 사이에 있는 락탐 가교일 수 있고, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이고, 그리고 여기서 j는 17이다. 특정한 구체예에서, 락탐 가교는 위치 16과 20에서 아미노

산 사이에 있을 수 있고, 여기서 위치 16과 20에서 아미노산 중에서 하나는 Glu로 치환되고, 그리고 위치 16과 20에서 아미노산 중에서 다른 하나는 Lys로 치환된다.

[0730] 대안적 구체예에서, 알파 나선 구조를 안정시키는 변형은 유사체의 위치(들) 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 4개 α , α -이중치환된 아미노산의 도입이다. 일부 구체예에서, α , α -이중치환된 아미노산은 AIB이다. 특정한 양상에서, α , α -이중치환된 아미노산 (가령, AIB)은 위치 20에 있고, 그리고 위치 16에서 아미노산은 양으로 하전된 아미노산, 예를 들면, 식 IV의 아미노산으로 치환되고, 이것은 본 명세서에서 기술된다. 식 IV의 아미노산은 homoLys, Lys, Orn, 또는 2,4-디아미노부티르산 (Dab)일 수 있다.

[0731] 본 발명의 특정한 양상에서, 위치 1에서 아미노산 변형은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산, 예를 들면, 큰 방향족 아미노산 (가령, Tyr)으로 His의 치환이다.

[0732] 특정한 양상에서, 글루카곤의 유사체는 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 아미노산 변형을 포함한다. 가령, 위치 27에서 Met는 큰 지방족 아미노산, 임의적으로 Leu로 치환될 수 있고, 위치 28에서 Asn은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Ala로 치환될 수 있고, 위치 29에서 Thr은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Gly로 치환될 수 있고, 또는 이들 중에서 2개 또는 3개의 조합일 수 있다. 특정 구체예에서, 글루카곤의 유사체는 위치 27에서 Leu, 위치 28에서 Ala, 그리고 위치 29에서 Gly 또는 Thr을 포함한다.

[0733] 본 발명의 특정한 구체예에서, 글루카곤의 유사체는 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 1개 내지 21개의 아미노산의 확장을 포함한다. 이러한 확장은 예로써, SEQ ID NO: 1095 또는 1096의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 부가적으로 또는 대안으로, 글루카곤의 유사체는 확장을 포함할 수 있고, 이러한 확장 중에서 1-6개 아미노산은 양으로 하전된 아미노산이다. 양으로 하전된 아미노산은 Lys, homoLys, Orn, 그리고 Dab가 포함되지만 이들에 국한되지 않는 식 IV의 아미노산일 수 있다.

[0734] 일부 구체예에서, 글루카곤의 유사체는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 아실화 또는 알킬화된다. 가령, 아실 또는 알킬 기는 본 명세서에서 기술된 더욱 기술된 바와 같이, 유사체의 위치 10 또는 40에서, 스페이서를 통해 또는 스페이서 없이 글루카곤의 유사체에 부착될 수 있다. 유사체는 부가적으로 또는 대안으로, 본 명세서에서 기술된 더욱 기술된 바와 같이, 친수성 모이어티를 포함하도록 변형될 수도 있다. 게다가, 일부 구체예에서, 유사체는 하기 변형 중에서 임의의 한 가지 또는 조합을 포함한다:

[0735] (a) 위치 2에서 Ser이 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부티르산으로 치환됨;

[0736] (b) 위치 10에서 Tyr이 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val로 치환됨;

[0737] (c) 위치 10에서 Lys에 아실 기의 연결;

[0738] (d) 위치 12에서 Lys가 Arg 또는 Ile로 치환됨;

[0739] (e) 위치 16에서 Ser이 Glu, Gln, 호모글루탐산, 호모시스테인산, Thr, Gly, 또는 AIB로 치환됨;

[0740] (f) 위치 17에서 Arg가 Gln으로 치환됨;

[0741] (g) 위치 18에서 Arg가 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly로 치환됨;

[0742] (h) 위치 20에서 Gln이 Ser, Thr, Ala, Lys, 시트룰린, Arg, Orn, 또는 AIB로 치환됨;

[0743] (i) 위치 21에서 Asp가 Glu, 호모글루탐산, 호모시스테인산으로 치환됨;

[0744] (j) 위치 23에서 Val이 Ile로 치환됨;

[0745] (k) 위치 24에서 Gln이 Asn, Ser, Thr, Ala, 또는 AIB로 치환됨;

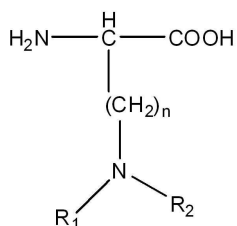
[0746] (l) 그리고 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 8, 19, 20, 21, 24, 27, 28과 29 중에서 하나에서 보존성 치환.

[0747] 예시적인 구체예에서, GIP 작동약 활성을 갖는 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 유사체는 하기 변형을 포함한다:

[0748] (a) GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형,

[0749] (b) 위치 i와 i+4에서 아미노산의 측쇄 사이에 또는 위치 j와 j+3에서 아미노산의 측쇄 사이에 락탐 가교, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이고, 그리고 여기서 j는 17이다,

- [0750] (c) 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 27 및/또는 28에서 아미노산 변형, 그리고
- [0751] (d) 1-9개 또는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 추가적인 아미노산 변형,
- [0752] 그리고 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이다.
- [0753] 이들 구체예의 유사체의 락탐 가교는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 락탐 가교일 수 있다. 예로써, 섹션 "알파 나선 구조의 안정화" 하에 락탐 가교의 교시를 참고한다. 가령, 락탐 가교는 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 있을 수 있고, 여기서 위치 16과 20에서 아미노산 중에서 하나는 Glu로 치환되고, 그리고 위치 16과 20에서 아미노산 중에서 다른 하나는 Lys로 치환된다.
- [0754] 이들 구체예에 따라서, 유사체는 예로써, SEQ ID NO: 1005-1094 중에서 하나의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0755] 다른 예시적인 구체예에서, GIP 작용약 활성을 갖는 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 유사체는 하기 변형을 포함한다:
- [0756] (a) GIP 작용약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형,
- [0757] (b) 유사체의 위치 16, 20, 21, 그리고 24에서 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두가 α, α -이중치환된 아미노산으로 치환된다,
- [0758] (c) 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 27 및/또는 28에서 아미노산 변형, 그리고
- [0759] (d) 1-9개 또는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 추가적인 아미노산 변형,
- [0760] 그리고 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이다.
- [0761] 이들 구체예의 유사체의 α, α -이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부티르산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 그리고 n-부틸에서 선택되는 동일하거나 상이한 기, 또는 시클로옥탄 또는 시클로헥탄으로 이중치환된 아미노산 (가령, 1-아미노시클로옥탄-1-카르복실산)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 α, α -이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정한 구체예에서, α, α -이중치환된 아미노산은 AIB이다. 특정한 구체예에서, 위치 20에서 아미노산은 α, α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 치환된다.
- [0762] 이들 구체예에 따라서, 유사체는 예로써, SEQ ID NO: 1099-1141, 1144-1164, 1166-1169, 그리고 1173-1178 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0763] 또 다른 예시적인 구체예에서, GIP 작용약 활성을 갖는 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 유사체는 하기 변형을 포함한다:
- [0764] (a) GIP 작용약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형,
- [0765] (b) 위치 16에서 Ser의 식 IV의 아미노산으로의 아미노산 치환:



- [0766]
- [0767] [식 IV],
- [0768] 여기서 n은 1 내지 16, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 2 내지 6이고, R1과 R2는 각각 독립적으로, H, C1-C18 알킬, (C1-C18 알킬)OH, (C1-C18 알킬)NH2, (C1-C18 알킬)SH, (C0-C4 알킬)(C3-C6)시클로알킬, (C0-C4 알킬)(C2-C5 헤테로환상), (C0-C4 알킬)(C6-C10 아릴)R7, 그리고 (C1-C4 알킬)(C3-C9 헤테로아

릴)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R7은 H 또는 OH이고, 그리고 식 IV의 아미노산의 측쇄는 유리 아미노기를 포함한다,

[0769] (c) 위치 20에서 Gln의 알파, 알파-이중치환된 아미노산으로의 아미노산 치환,

[0770] (d) 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 27 및/또는 28에서 아미노산 변형, 그리고

[0771] (e) 1-9개 또는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 추가적인 아미노산 변형,

[0772] 그리고 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC₅₀은 약 10 nM 또는 그 이하이다.

[0773] 이들 구체예의 유사체의 식 IV의 아미노산은 임의의 아미노산, 예를 들면, 식 IV의 아미노산일 수 있고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 특정한 구체예에서, n은 2, 3, 4, 또는 5이고, 이러한 경우에, 아미노산은 각각, Dab, Orn, Lys, 또는 homoLys이다.

[0774] 이들 구체예의 유사체의 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부티르산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 그리고 n-부틸에서 선택되는 동일하거나 상이한 기, 또는 시클로옥탄 또는 시클로헥탄으로 이중치환된 아미노산 (가령, 1-아미노시클로옥탄-1-카르복실산)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 알파, 알파-이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정한 구체예에서, 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 AIB이다.

[0775] 이들 구체예에 따라서, 유사체는 예로써, SEQ ID NO: 1099-1165 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0776] 또 다른 예시적인 구체예에서, GIP 작동약 활성을 갖는 글루카곤 (SEQ ID NO: 1001)의 유사체는 하기를 포함한다:

[0777] (a) GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형, 그리고

[0778] (b) 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 약 1개 내지 약 21개의 아미노산의 확장, 여기서 이러한 확장의 아미노산 중에서 적어도 하나는 아실화 또는 알킬화된다,

[0779] 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC₅₀은 약 10 nM 또는 그 이하이다.

[0780] 일부 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 식 I, II, 또는 III의 아미노산이다. 더욱 특정한 구체예에서, 식 I의 아미노산은 Dab, Orn, Lys, 또는 homoLys이다. 또한, 일부 구체예에서, 약 1개 내지 약 21개 아미노산의 확장은 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (SEQ ID NO: 1172)이고, 여기서 X는 Gly 또는 작은, 지방족 또는 비-극성 또는 약한 극성 아미노산이다. 일부 구체예에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산은 SEQ ID NO: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 비하여 하나 이상의 보존성 치환을 내포하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-확장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 위치한다. 특정한 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단 연장된 유사체의 위치 40에 위치한다.

[0781] 일부 구체예에서, GIP 작동약 활성을 갖는 유사체는 위치 27, 28와 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 27 및/또는 28에서 아미노산 변형을 더욱 포함한다.

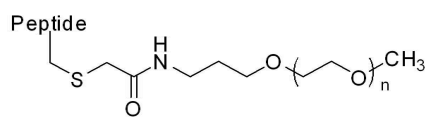
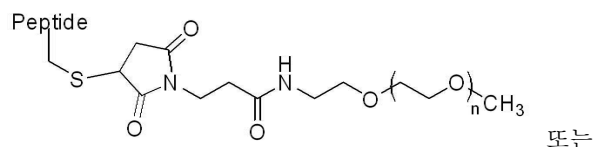
[0782] 상기 예시적인 임의의 구체예에서, GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산으로 His의 치환일 수 있다. 위치 1에서 아미노산 변형은 예로써, His의 큰 방향족 아미노산으로의 치환일 수 있다. 일부 구체예에서, 큰 방향족 아미노산은 예로써, Tyr을 비롯한 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 하나이다.

[0783] 또한, 이들 예시적인 구체예에 대하여, 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개, 또는 모두에서 아미노산 변형은 이들 위치에서 본 명세서에서 기술된 임의의 변형일 수 있다. 가령, 위치 27에서 Met는 큰 지방족 아미노산, 임의적으로 Leu로 치환될 수 있고, 위치 28에서 Asn은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Ala로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29에서 Thr은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Gly로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서 이런 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0784] 이들 예시적인 구체예의 유사체는 1-9개 또는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

7, 8 또는 9개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, GIP, GLP-1과 글루카곤 수용체 중에서 하나에서 활성을 증가 또는 감소시키거나, 용해성을 향상시키거나, 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기를 향상시키거나, 작용의 개시를 지연시키거나, 또는 안정성을 증가시키는 본 명세서에서 기술된 임의의 변형을 더욱 포함할 수 있다. 유사체는 예로써, 위치 12에서 아미노산 변형, 임의적으로 Ile로 치환, 및/또는 위치 17과 18에서 아미노산 변형, 임의적으로 위치 17에서 Q와 위치 18에서 A로 치환, 및/또는 C-말단에 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096), 또는 SEQ ID NO: 1095 또는 1096에 비하여 하나 이상의 보존성 치환을 내포하는 서열의 부가를 더욱 포함할 수 있다. 유사체는 하기 변형 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다:

- [0785] (i) 위치 2에서 Ser이 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, Aib, Val, 또는 α -아미노-N-부티르산으로 치환됨;
- [0786] (ii) 위치 10에서 Tyr이 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val로 치환됨;
- [0787] (iii) 위치 10에서 Lys에 아실 기의 연결;
- [0788] (iv) 위치 12에서 Lys가 Arg로 치환됨;
- [0789] (v) 위치 16에서 Ser이 Glu, Gln, 호모글루탐산, 호모시스테인, Thr, Gly, 또는 AIB로 치환됨;
- [0790] (vi) 위치 17에서 Arg가 Gln로 치환됨;
- [0791] (vii) 위치 18에서 Arg가 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly로 치환됨;
- [0792] (viii) 위치 20에서 Gln이 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트룰린, Arg, Orn, 또는 AIB로 치환됨;
- [0793] (ix) 위치 21에서 Asp가 Glu, 호모글루탐산, 호모시스테인으로 치환됨;
- [0794] (x) 위치 23에서 Val이 Ile로 치환됨;
- [0795] (xi) 위치 24에서 Gln이 Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB로 치환됨; 그리고
- [0796] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28과 29 중에서 하나에서 보존성 치환.
- [0797] 일부 구체예에서, 유사체는 변형 (i) 내지 (xii)의 조합을 포함한다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 3에서 아미노산 변형 (가령, Gln의 Glu로의 아미노산 치환)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤의 활성의 1% 이하를 갖는다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형 (가령, 히드록실 기가 없는 아미노산, 예를 들면, Abu 또는 Ile로 Thr의 아미노산 치환)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 약 10% 이하를 갖는다.
- [0798] 이들 예시적인 구체예에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40, 또는 C-말단 중에서 하나에서 친수성 모이어티에 공유 연결된다. 특정한 구체예에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, SEQ ID NO: 1095의 아미노산 서열) 및 친수성 모이어티를 포함하는 아미노산의 부가를 포함하고, 따라서 친수성 모이어티는 위치 40에서 유사체에 공유 연결된다.
- [0799] 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 글루카곤 서열 (SEQ ID NO: 1001)에 고유한 아미노산이거나, 또는 SEQ ID NO: 1001의 고유 아미노산을 대체하는 아미노산일 수 있다.
- [0800] 친수성 모이어티가 Cys에 부착되는 일부 구체예에서, 친수성 모이어티에 연결은 하기 구조를 포함할 수 있다:



[0803] 친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일

수 있다. 예로써, 섹션 "친수성 모이어티의 연쇄" 하에 교시를 참고한다. 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 특정한 구체예에서, PEG는 약 1,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 예를 들면, 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0804] 이들 예시적인 구체예에 대하여, 유사체는 측쇄가 아실 또는 알킬 기 (가령, 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기)에 공유 연결되는 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 유사체는 섹션 "아실화와 알킬화"에서 기술된 아실화된 또는 알킬화된 펩티드에 부합될 수 있다. 일부 구체예에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방 아실 기, 예를 들면, C10 지방 아실 또는 알킬 기, C12 지방 아실 또는 알킬 기, C14 지방 아실 또는 알킬 기, C16 지방 아실 또는 알킬 기, C18 지방 아실 또는 알킬 기, C20 아실 또는 알킬 기, 또는 C22 아실 또는 알킬 기이다. 아실 또는 알킬 기는 위치 10 또는 40에서 아미노산, 또는 C-말단 아미노산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 유사체의 임의의 아미노산에 공유 부착될 수 있다. 특정한 구체예에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, SEQ ID NO: 1095의 아미노산 서열) 및 아실 또는 알킬 기를 포함하는 아미노산의 부가를 포함하고, 따라서 아실 또는 알킬 기는 위치 40에서 상기 유사체에 공유 연결된다. 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 식 I, II, 또는 III의 아미노산, 예를 들면, Lys 잔기의 측쇄에 공유 연결된다. 아실 또는 알킬 기는 글루카곤 서열 (SEQ ID NO: 1001)에 고유인 아미노산에 공유 연결되거나, 또는 SEQ ID NO: 1001의 서열 또는 SEQ ID NO: 1001, 그 이후에 SEQ ID NO: 1095 (N- 또는 C-말단에서)의 서열에 부가되는 아미노산에 연결되거나, 또는 SEQ ID NO: 1001의 위치 10에서 고유 아미노산, 예를 들면, Tyr을 대체하는 아미노산에 연결될 수 있다.

[0805] 유사체가 아실 또는 알킬 기를 포함하는 이들 예시적인 구체예에서, 상기 유사체는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 스페이서를 거쳐 아실 또는 알킬 기에 부착될 수 있다. 스페이서는 예로써, 3개 내지 10개의 원자 길이를 갖고, 그리고 예로써, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사노산, 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산), 디펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -Glu- γ -Glu), 트리펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중 기능성 스페이서일 수 있다. 특정 양상에서, 스페이서 및 아실 또는 알킬 기의 총 길이는 약 14개 내지 약 28개의 원자이다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0806] 또 다른 예시적인 구체예, GIP 작동약 활성을 갖는 글루카곤의 유사체는 하기 변형을 더욱 포함하는 SEQ ID NO: 1227, 1228, 1229 또는 1230 중에서 한 가지에 따른 아미노산 서열을 포함한다:

[0807] (a) 임의적으로, GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형,

[0808] (b) 위치 29에서 아미노산에 약 1개 내지 약 21개의 아미노산 C-말단의 확장, 여기서 확장의 아미노산 중에서 적어도 하나는 아실화 또는 알킬화되고, 그리고

[0809] (d) 6개까지의 추가적인 아미노산 변형,

[0810] 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이다.

[0811] 일부 양상에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 식 I, II, 또는 III의 아미노산이다. 더욱 특정한 구체예에서, 식 I의 아미노산은 Dab, Orn, Lys, 또는 homoLys이다. 또한, 일부 구체예에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산은 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (SEQ ID NO: 1172)이고, 여기서 X는 Gly 또는 작은 지방족 또는 비-극성 또는 약한 극성 아미노산이다. 일부 구체예에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산은 SEQ ID NO: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 비하여 하나 이상의 보존성 치환을 내포하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-확장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 위치한다. 특정한 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단 연장된 유사체의 위치 40에 위치한다.

[0812] 이들 예시적인 구체예에서, GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산일 수 있다. 위치 1에서 아미노산은 예로써, 큰 방향족 아미노산일 수 있다. 일부 구체예에서, 큰 방향족 아미노산은 예로써, Tyr을 비롯하여, 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지이다.

[0813] 이들 예시적인 구체예의 유사체는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, GIP, GLP-1과 글루카곤 수용체 중에서 한 가지에서 활성을 증가 또는 감소시키거나, 용해성을 향상시키거나, 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기를 향상시키거나, 작용의 개시를 지연시키거나, 또는 안정성을 증가시키는 본 명세서에서 기술된 임의의

변형을 더욱 포함할 수 있다.

[0814] 특정한 양상에서, 상기 예시적인 구체예에서 기술된 글루카곤 유사체는 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개 또는 모두에서 추가의 아미노산 변형을 포함한다. 이들 위치에서 변형은 이들 위치에 관해 본 명세서에서 기술된 임의의 변형일 수 있다. 가령, SEQ ID NO: 1227, 1228, 1229 또는 1230에 비하여, 위치 27은 큰 지방족 아미노산 (가령, Leu, Ile 또는 노르류신) 또는 Met로 치환될 수 있고, 위치 28은 다른 작은 지방족 아미노산 (가령, Gly 또는 Ala) 또는 Asn으로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29는 다른 작은 지방족 아미노산 (가령, Ala 또는 Gly) 또는 Thr로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서 이런 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0815] 유사체는 하기 추가적인 변형 중에서 하나 이상을 더욱 포함할 수 있다:

[0816] (i) 위치 2에서 아미노산이 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부티르산 중에서 하나이다;

[0817] (ii) 위치 10에서 아미노산이 Tyr, Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val이다;

[0818] (iii) 위치 10에서 Lys에 아실 기의 연쇄;

[0819] (iv) 위치 12에서 아미노산이 Ile, Lys 또는 Arg이다;

[0820] (v) 위치 16에서 아미노산이 Ser, Glu, Gln, 호모글루탐산, 호모시스테인, Thr, Gly, 또는 AIB 중에서 하나이다;

[0821] (vi) 위치 17에서 아미노산이 Gln 또는 Arg이다;

[0822] (vii) 위치 18에서 아미노산이 Ala, Arg, Ser, Thr, 또는 Gly 중에서 하나이다;

[0823] (viii) 위치 20에서 아미노산이 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트룰린, Arg, Orn, 또는 AIB 또는 다른 알파, 알파-이 중치환된 아미노산 중에서 하나이다;

[0824] (ix) 위치 21에서 아미노산이 Glu, Asp, 호모글루탐산, 호모시스테인 중에서 하나이다;

[0825] (x) 위치 23에서 아미노산이 Val 또는 Ile이다;

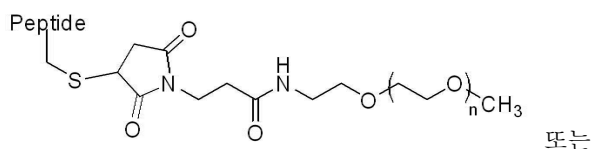
[0826] (xi) 위치 24에서 아미노산이 Gln, Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB 중에서 하나이다; 그리고

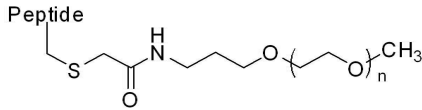
[0827] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28과 29 중에서 하나에서 하나 이상의 보존성 치환.

[0828] 일부 구체예에서, 유사체는 변형 (i) 내지 (xii)의 조합을 포함한다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 3에서 아미노산 변형 (가령, Gln의 Glu로의 아미노산 치환)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤의 활성의 1% 이하를 갖는다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형 (가령, 히드록실 기가 없는 아미노산, 예를 들면, Abu 또는 Ile로 Thr의 아미노산 치환)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 약 10% 이하를 갖는다.

[0829] 이들 예시적인 구체예에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40, 또는 C-말단 중에서 하나에서 친수성 모이어티에 공유 연결된다. 특정한 구체예에서, 유사체는 위치 24에서 유사체에 공유 연결된 친수성 모이어티를 포함한다.

[0830] 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 SEQ ID NO: 1001, 1227, 1228, 1229 또는 1230에 고유인 아미노산이거나, 또는 치환된 아미노산일 수 있다. 친수성 모이어티가 Cys에 연결되는 일부 구체예에서, 연쇄는 하기 구조를 포함할 수 있다:





[0832]

[0833]

친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일 수 있다. 예로써, 섹션 "친수성 모이어티의 연쇄" 하에 교시를 참고한다. 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 특정한 구체예에서, PEG는 약 1,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 예를 들면, 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0834]

이들 예시적인 구체예에 대하여, 유사체는 측쇄가 아실 또는 알킬 기에 공유 연결되는 C-말단 연장 내에 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 유사체는 섹션 "아실화와 알킬화"에서 기술된 아실화된 또는 알킬화된 펩티드에 부합될 수 있다. 일부 구체예에서, 아실 기는 C4 내지 C30 지방 아실 기, 예를 들면, C10 지방 아실 또는 알킬 기, C12 지방 아실 또는 알킬 기, C14 지방 아실 또는 알킬 기, C16 지방 아실 또는 알킬 기, C18 지방 아실 또는 알킬 기, C20 아실 또는 알킬 기, 또는 C22 아실 또는 알킬 기이다. 아실 또는 알킬 기는 위치 10 또는 40에서 아미노산, 또는 C-말단 아미노산이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 유사체의 임의의 아미노산에 공유 부착될 수 있다. 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 식 I, II, 또는 III의 아미노산, 예를 들면, Lys 잔기의 측쇄에 공유 연결된다. 아실 또는 알킬 기는 SEQ ID NO: 1001, 1227, 1228, 1229 또는 1230에 고유인 아미노산에 공유 연결되거나, 또는 치환된 아미노산에 연결될 수 있다. 아실 또는 알킬 기는 SEQ ID NO: 1095, 1096, 1171 또는 1172에 고유인 아미노산에 공유 연결되거나, 또는 치환된 아미노산에 연결될 수 있다.

[0835]

유사체가 아실 또는 알킬 기를 포함하는 이들 예시적인 구체예에서, 상기 유사체는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 스페이서를 거쳐 아실 또는 알킬 기에 부착될 수 있다. 스페이서는 예로써, 3개 내지 10개의 원자 길이를 갖고, 그리고 예로써, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사노산, 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산), 디펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -Glu- γ -Glu), 트리펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중 기능성 스페이서일 수 있다. 특정한 양상에서, 스페이서 및 아실 또는 알킬 기의 총 길이는 약 14개 내지 약 28개의 원자이다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0836]

매우 특정한 일부 구체예에서, 본 발명의 유사체는 SEQ ID NO: 1099-1141, 1144-1164, 1166, 1192-1207, 1209-1221과 1223으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 SEQ ID NO: 1167-1169, 1173-1178과 1225로 이루어진 군에서 선택된다.

[0837]

더 나아가, 본 발명의 유사체의 특정한 실례에는 표 1-3에서 언급된 것들이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0838]

또 다른 예시적인 구체예에서, GIP 작동약 활성을 갖는 글루카곤의 유사체는 아실 또는 알킬 기 (가령, 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기)를 포함하고, 여기서 아실 또는 알킬 기는 스페이서에 부착되고, 여기서 (i) 스페이서는 유사체의 위치 10에서 아미노산의 측쇄에 부착되고; 또는 (ii) 유사체는 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 1개 내지 21개의 아미노산의 확장을 포함하고, 그리고 스페이서는 SEQ ID NO: 1001에 비하여 위치 37-43 중에서 하나에 상응하는 아미노산의 측쇄에 부착되고, 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 이하이다.

[0839]

이런 구체예에서, 유사체는 (i) GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형, (ii) 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개, 또는 모두에서 아미노산 변형, (iii) 하기 중에서 적어도 한 가지를 갖는 SEQ ID NO: 1001의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

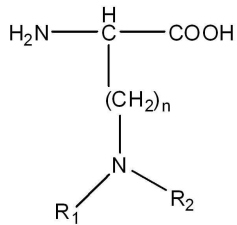
[0840]

(A) 유사체는 위치 i와 i+4에서 아미노산의 측쇄 사이에 또는 위치 j와 j+3에서 아미노산의 측쇄 사이에 락탐 가교를 포함하고, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이고, 그리고 여기서 j는 17이다;

[0841]

(B) 유사체의 위치 16, 20, 21, 그리고 24에서 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개, 또는 모두가 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환된다; 또는

[0842] (C) 유사체는 하기를 포함한다: (i) 위치 16에서 Ser의 식 IV의 아미노산으로의 아미노산 치환:



[0843]

[식 IV],

[0845] 여기서 n은 1 내지 7이고, 여기서 R1과 R2는 각각 독립적으로, H, C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)NH₂, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆)시클로알킬, (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로환상), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 그리고 (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R₇은 H 또는 OH이고, 그리고 화학식 IV의 아미노산의 측쇄는 유리 아미노 기를 포함하고; 그리고 (ii) 위치 20에서 Gln의 알파, 알파-이중치환된 아미노산으로의 아미노산 치환,

[0846] 그리고 (iv) 6개까지의 추가적인 아미노산 변형.

[0847] 이들 구체예의 유사체의 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부티르산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 그리고 n-부틸에서 선택되는 동일하거나 상이한 기, 또는 시클로옥탄 또는 시클로헥탄으로 이중치환된 아미노산 (가령, 1-아미노시클로옥탄-1-카르복실산)이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 알파, 알파-이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정한 구체예에서, 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 AIB이다.

[0848] 이들 구체예의 유사체의 식 IV의 아미노산은 임의의 아미노산, 예를 들면, 식 IV의 아미노산일 수 있고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 특정한 구체예에서, n은 2, 3, 4, 또는 5이고, 이러한 경우에, 아미노산은 각각, Dab, Orn, Lys, 또는 homoLys이다.

[0849] 이들 예시적인 구체예에서, GIP 작동약 활성을 공여하는 위치 1에서 아미노산 변형은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산으로 His의 치환일 수 있다. 위치 1에서 아미노산 변형은 예로써, His의 큰 방향족 아미노산으로의 치환일 수 있다. 일부 구체예에서, 큰 방향족 아미노산은 예로써, Tyr을 비롯한 본 명세서에서 기술된 것들 중에서의 한 가지이다.

[0850] 또한, 이들 예시적인 구체예에 대하여, 위치 27, 28과 29 중에서 1개, 2개, 또는 모두에서 아미노산 변형은 본 명세서에서 기술된 이들 위치에서 임의의 변형일 수 있다. 가령, 위치 27에서 Met는 큰 지방족 아미노산, 임의적으로 Leu로 치환될 수 있고, 위치 28에서 Asn은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Ala로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29에서 Thr은 작은 지방족 아미노산, 임의적으로 Gly로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서 이런 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0851] 이들 예시적인 구체예의 유사체는 1-9개 또는 1-6개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9개의 추가적인 아미노산 변형, 예를 들면, GIP, GLP-1과 글루카곤 수용체 중에서 하나에서 활성을 증가 또는 감소시키거나, 용해성을 향상시키거나, 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기를 향상시키거나, 작용의 개시를 지연시키거나, 또는 안정성을 증가시키는 본 명세서에서 기술된 임의의 변형을 더욱 포함할 수 있다. 유사체는 예로써, 위치 12에서 아미노산 변형, 임의적으로 Ile로 치환, 및/또는 위치 17과 18에서 아미노산 변형, 임의적으로 위치 17에서 Q와 위치 18에서 A로 치환, 및/또는 C-말단에 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096), 또는 SEQ ID NO: 1095 또는 1096에 비하여 하나 이상의 보존성 치환을 내포하는 서열의 부가를 더욱 포함할 수 있다. 유사체는 하기 변형 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다:

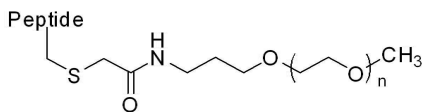
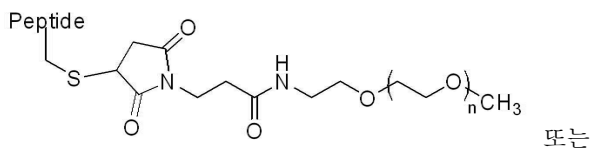
[0852] (i) 위치 2에서 Ser이 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α-아미노-N-부티르산으로 치환됨;

[0853] (ii) 위치 10에서 Tyr이 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val로 치환됨;

[0854] (iii) 위치 10에서 Lys에 아실 기의 연쇄;

[0855] (iv) 위치 12에서 Lys가 Arg로 치환됨;

- [0856] (v) 위치 16에서 Ser이 Glu, Gln, 호모글루탐산, 호모시스테인, Thr, Gly, 또는 AIB로 치환됨;
- [0857] (vi) 위치 17에서 Arg가 Gln로 치환됨;
- [0858] (vii) 위치 18에서 Arg가 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly로 치환됨;
- [0859] (viii) 위치 20에서 Gln이 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트룰린, Arg, Orn, 또는 AIB로 치환됨;
- [0860] (ix) 위치 21에서 Asp가 Glu, 호모글루탐산, 호모시스테인으로 치환됨;
- [0861] (x) 위치 23에서 Val이 Ile로 치환됨;
- [0862] (xi) 위치 24에서 Gln이 Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB로 치환됨; 그리고
- [0863] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28과 29 중에서 하나에서 보존성 치환.
- [0864] 일부 구체예에서, 유사체는 변형 (i) 내지 (xii)의 조합을 포함한다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 3에서 아미노산 변형 (가령, Gln의 Glu로의 아미노산 치환)을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤의 활성의 1% 이하를 갖는다. 대안으로 또는 부가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형 (가령, 히드록실 기가 없는 아미노산, 예를 들면, Abu 또는 Ile로 Thr의 아미노산 치환), 27- 또는 28개 아미노산 펩티드를 산출하는 위치 28 또는 29에서 아미노산의 C-말단에 아미노산(들)의 결실을 포함할 수 있고, 여기서 상기 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 약 10% 이하를 갖는다.
- [0865] 이들 예시적인 구체예에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40, 또는 C-말단 중에서 하나에서 친수성 모이어티에 공유 연결된다. 특정한 구체예에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, SEQ ID NO: 1095의 아미노산 서열) 및 친수성 모이어티를 포함하는 아미노산의 부가를 포함하고, 따라서 친수성 모이어티는 위치 40에서 유사체에 공유 연결된다.
- [0866] 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 글루카곤 서열 (SEQ ID NO: 1001)에 고유한 아미노산이거나, 또는 SEQ ID NO: 1001의 고유 아미노산을 대체하는 아미노산일 수 있다. 친수성 모이어티가 Cys에 부착되는 일부 구체예에서, 친수성 모이어티에 연쇄는 하기 구조를 포함할 수 있다:



- [0867]
- [0868]
- [0869] 친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일 수 있다. 예로써, 섹션 "친수성 모이어티의 연쇄" 하에 교시를 참고한다. 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 특정한 구체예에서, PEG는 약 1,000 달톤 내지 약 40,000 달톤, 예를 들면, 약 20,000 달톤 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.
- [0870] 유사체가 아실 또는 알킬 기를 포함하는 이들 예시적인 구체예에서, 상기 기는 스페이서를 거쳐 유사체에 부착되고, 상기 스페이서는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 임의의 스페이서일 수 있다. 스페이서는 예로써, 3개 내지 10개의 원자 길이를 갖고, 그리고 예로써, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사노산, 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산), 디펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -Glu- γ -Glu), 트리펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중기능성 스페이서일 수 있다. 특정한 양상에서, 스페이서 및 아실 또는 알킬 기의 총 길이는 약 14개 내지 약 28개의 원자이다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.
- [0871] 아실 또는 알킬 기는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 임의의 아실 또는 알킬 기, 예를 들면, 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기이다. 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 C4 내지 C30 지방 아실 기, 예를 들면, C10 지방 아실 또는 알킬 기, C12 지방 아실 또는 알킬 기, C14 지방 아실 또는 알킬 기, C16 지방 아

실 또는 알킬 기, C18 지방 아실 또는 알킬 기, C20 아실 또는 알킬 기, 또는 C22 아실 또는 알킬 기, 또는 C4 내지 C30 알킬 기이다. 특정 구체예에서, 아실 기는 C12 내지 C18 지방 아실 기 (가령, C14 또는 C16 지방 아실 기)이다.

[0872] 일부 구체예에서, 유사체의 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 약 1개 내지 약 21개의 아미노산의 확장은 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 1096)의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (SEQ ID NO: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (SEQ ID NO: 1172)이고, 여기서 X는 Gly 또는 작은 지방족 또는 비-극성 또는 약한 극성 아미노산이다. 일부 구체예에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산은 SEQ ID NO: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 비하여 하나 이상의 보존성 치환을 내포하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단 연장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 위치한다. 특정한 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단 연장된 유사체의 위치 40에 위치한다.

[0873] GIP 작동약은 임의적으로, GIP 작동약 활성을 유지하는 1, 2, 3, 4, 또는 5개까지의 추가 변형을 갖는 아미노산 서열, 예를 들면, SEQ ID NO: 1005-1094 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드일 수 있다. 특정한 구체예에서, GIP 작동약은 SEQ ID NO: 1099-1262 중에서 한 가지의 아미노산을 포함한다.

[0874] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드

[0875] 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드이고, 이것은 본 명세서에서 및 국제 특허 출원 PCT/US2009/47438 (2009년 6월 16일자 출원됨), 국제 공개 공보 WO 2008/101017(2008년 8월 21일자 공개됨), 및 미국 특허 가출원 제61/090,412호 및 미국 특허 출원 제61/177,476호에 기술되고, 이들의 내용은 전체로서 참고문헌으로 편입된다.

[0876] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관련하여 하기 섹션에서 언급된 생물학적 서열 (SEQ ID NO: 1-656) 중에서 일부는 국제 특허 출원 PCT/US2009/47438에서 SEQ ID NO: 1-656에 상응한다.

[0877] 활성

[0878] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 증가된 활성을 나타내고, 그리고 추가의 구체예에서, 증강된 생물물리학적 안정성 및/또는 수성 용해성을 나타내는 펩티드일 수 있다. 이에 더하여, 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성을 상실하고, 따라서 이들 두 수용체의 공동-작동약을 대표한다. 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드 내에서 선별된 아미노산 변형은 글루카곤 수용체와 대비하여 GLP-1 수용체에서 상기 펩티드의 상대적 활성을 제어할 수 있다. 따라서 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤/GLP-1 공동-작동약, 양쪽 수용체에서 거의 동등한 활성을 갖는 글루카곤/GLP-1 공동-작동약, 또는 글루카곤 수용체와 대비하여 GLP-1 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤/GLP-1 공동-작동약일 수 있다. 공동-작동약의 후자 범주는 글루카곤 수용체에서 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않지만, 고유 GLP-1와 동등한 또는 이보다 우수한 효능으로 GLP-1 수용체를 활성화시키는 능력을 유지하도록 조작될 수 있다. 이들 공동-작동약은 또한, 증강된 생물물리학적 안정성 및/또는 수성 용해성을 공여하는 변형을 포함할 수 있다.

[0879] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 변형은 고유 GLP-1에 비하여 GLP-1 수용체에서 적어도 약 1% (적어도 약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 포함) 내지 약 200% 이상 활성, 그리고 고유 글루카곤에 비하여 글루카곤 수용체에서 적어도 약 1% (약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 포함) 내지 약 500% 이상 활성을 갖는 글루카곤 펩티드를 생산하도록 만들어질 수 있다. 고유 글루카곤의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1 이고, GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 52이고, 그리고 GLP-1(7-37)산의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 50이다. 예시적인 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 10% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 50%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 40% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 40%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 60% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 60%를 나타낼 수 있다.

[0880] GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에 대한 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 선택성은 글루카곤/GLP-1 활성의 상대적 비율 (고유 GLP-1에 비하여 GLP-1 수용체에서 펩티드의 활성에 의해 나뉘셈된, 고유 글루카곤에

비하여 글루카곤 수용체에서 펩티드의 활성)로서 기술될 수 있다. 가령, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 60% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 60%를 나타내는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤/GLP-1 활성의 1:1 비율을 갖는다. 글루카곤/GLP-1 활성의 예시적인 비율은 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 또는 10:1, 또는 약 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 또는 1:1.5를 포함한다. 실례로써, 10:1의 글루카곤/GLP-1 활성 비율은 GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다. 유사하게, 10:1의 GLP-1/글루카곤 활성 비율은 글루카곤 수용체와 대비하여 GLP-1 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다.

[0881] 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 적어도 20%를 나타내면서, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 예를 들면, 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상, 하지만 약 10% 이하를 갖는다. 가령, 본 명세서에서 기술된 예시적인 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성을 적어도 20%를 나타내지만, 고유 글루카곤의 활성의 약 0.5%, 약 1% 또는 약 7%를 갖는다.

[0882] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체, 또는 GLP-1 수용체, 또는 둘 모두에서 증가된 또는 감소된 활성을 갖는 글루카곤 펩티드일 수 있다. 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체와 대비하여 글루카곤 수용체에 대한 변경된 선택성을 갖는 글루카곤 펩티드일 수 있다.

[0883] 따라서 본 명세서에서 개시된 바와 같이, 향상된 용해성 및/또는 안정성을 또한 나타내는 높은 효능 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드가 제시된다. 예시적인 높은 효능 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 적어도 약 200%를 나타내고, 그리고 임의적으로, 적어도 1 mg/mL의 농도에서 6과 8 사이, 6과 9 사이, 또는 7과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간 후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다 (가령, 본래 펩티드의 5% 또는 그 이하가 분해되거나 절단된다). 다른 실례로써, 예시적인 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 약 40% 이상 또는 약 60% 이상의 활성(약 1:3 내지 3:1, 또는 약 1:2 내지 2:1의 비율에서)을 나타내고, 임의적으로 적어도 1 mg/mL의 농도에서 6과 8 사이, 6과 9 사이, 또는 7과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간 후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다. 다른 예시적인 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 175% 이상 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 20% 또는 그 이하를 나타내고, 임의적으로 적어도 1 mg/mL의 농도에서 6과 8 사이, 6과 9 사이, 또는 7과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간 후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다. 또 다른 예시적인 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 약 20%를 나타내고, 임의적으로 적어도 1 mg/mL의 농도에서 6과 8 사이, 6과 9 사이, 또는 7과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간 후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다. 또 다른 예시적인 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 하지만 0.1%, 0.5% 또는 1% 이상 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 이상을 나타내고, 임의적으로 적어도 1 mg/mL의 농도에서 6과 8 사이, 6과 9 사이, 또는 7과 9 사이의 pH (가령, pH 7)에서 가용성이고, 그리고 임의적으로, 25℃에서 24시간 후 본래 펩티드의 적어도 95%를 유지한다. 일부 구체예에서, 이런 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 내에 상응하는 위치에서 자연 발생 아미노산 중에서 적어도 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28개를 유지한다 (가령, 자연 발생 글루카곤에 비하여 1-7개, 1-5개 또는 1-3개의 변형을 갖는다).

[0884] 글루카곤 활성에 영향을 주는 변형

[0885] 글루카곤 수용체에서 증가된 활성은 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 펩티드의 효능을 증강시키기 위해 야생형 펩티드 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 1)에 비하여 변형된 글루카곤 작용약이다. 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 정상적으로 발생하는 세린은 검증된 시험관내 모델 분석평가에서 cAMP 합성을 자극하는 능력의 관점에서, 글루카곤의 효능을 증강시키기 위해 선택된 산성 아미노산으로 치환될 수 있다 (실시예 5 참고). 더욱 구체적으로, 이러한 치환은 글루카곤 수용체에서 유사체의 효능을 적어도 2-배, 4-배, 5-배, 그리고 10-배 그 이상까지 증강시킨다. 이러한 치환은 또한, 고유 글루카곤에 비하여 GLP-1 수용체에서 유사체의 활성을 적어도 5-배, 10-배, 또는 15-배 증강시키지만, 선택성은 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대해

지속된다.

- [0886] 무제한적 실례로써, 이런 증강된 효능은 위치 16에서 자연 발생 세린을 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로, 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인, 또는 적어도 하나의 헤테로원자 (가령, N, O, S, P)를 내포하는 약 4 (또는 3-5)개 원자 측쇄 길이의 측쇄를 갖는 하전된 아미노산 중에서 한 가지로 치환함으로써 제공될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 고유 글루카곤의 위치 16에서 세린 잔기는 글루탐산, 글루타민, 호모글루탐산, 호모시스테인, 트레오닌, 또는 글리신으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에 따라서, 고유 글루카곤의 위치 16에서 세린 잔기는 글루탐산, 글루타민, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되고, 그리고 일부 구체예에서, 세린 잔기는 글루탐산으로 치환된다.
- [0887] 일부 구체예에서, 증강된 효능 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, 또는 SEQ ID NO: 5의 글루카곤 작용약 유사체의 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에 따라서, 야생형 글루카곤에 비하여 글루카곤 수용체에서 증강된 효능을 갖는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하고, 여기서 상기 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성을 유지한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 수용체에 대해 증강된 특이성을 갖는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 또는 이들의 글루카곤 작용약 유사체의 펩티드를 포함하고, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 카르복실산 기를 유지한다. 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH}$ (SEQ ID NO: 10)의 서열을 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 실시예 5의 시험관내 cAMP 분석평가에 의한 측정에서, 고유 글루카곤에 비하여 글루카곤 수용체에서 거의 5배 증강된 효능을 나타낸다.
- [0888] 글루카곤 수용체 활성화는 위치 3에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 3에서 자연 발생 글루타민의 치환에 의해 감소되거나, 지속되거나, 또는 증강될 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 3에서 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산 (글루탐산, 오르니틴, 노르류신)으로 아미노산의 치환은 글루카곤 수용체 활성을 실질적으로 감소시키거나 파괴하는 것으로 밝혀졌다. 예로써, 글루탐산, 오르니틴, 또는 노르류신으로 치환되는 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 적어도 20%를 나타내지만, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 10% 또는 그 이하, 예를 들면, 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상, 하지만 약 10% 이하를 갖는다. 가령, 본 명세서에서 기술된 예시적인 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1의 활성의 적어도 20%를 나타내면서, 고유 글루카곤의 활성의 약 0.5%, 약 1% 또는 약 7%를 갖는다. 특히, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 유사체, 글루카곤 작용약 유사체, 글루카곤 공동-작용약, 그리고 글루카곤/GLP-1 공동-작용약 분자를 비롯한 임의의 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에 대한 선택성과 비교하여 GLP-1 수용체에 대한 높은 선택성, 예를 들면, 10배 선택성을 갖는 펩티드를 생산하기 위해, 위치 3에서 변형, 예를 들면, Gln의 Glu로의 치환을 내포하도록 변형될 수 있다.
- [0889] 다른 구체예에서, 임의의 클래스 3 글루카곤 펩티드의 위치 3에서 자연 발생 글루타민은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 글루카곤 수용체에서 활성의 실질적인 상실 없이, 그리고 일부 경우에, 글루카곤 수용체 활성이 증강되도록 글루타민 유사체로 치환될 수 있다. 특정 구체예에서, 위치 3에서 아미노산은 Dab(Ac)로 치환된다. 가령, 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 595, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 604, SEQ ID NO: 605, 그리고 SEQ ID NO: 606의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0890] 위치 2에서 변형 (가령, 위치 2에서 Aib) 및 일부 경우에, 위치 1에서 변형은 글루카곤 활성을 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 글루카곤 활성화에서 이러한 감소는 예로써, 본 명세서에서 기술된 수단, 예를 들면, 위치 "i"와 "i+4", 예를 들면, 12와 16, 16과 20, 또는 20과 24에서 아미노산의 측쇄 사이에 공유 결합을 통해 글루카곤의 C-말단 부분에서 알파-나선을 안정시킴으로써 복원될 수 있다. 일부 구체예에서, 이러한 공유 결합은 위치 16에서 글루탐산 및 위치 20에서 리신 사이에 락탐 가교이다. 일부 구체예에서, 이러한 공유 결합은 락탐 가교가 아닌 분자간 가교이다. 가령, 적절한 공유 결합 방법은 올레핀 복분해, 란티오닌-기초된 고리화, 이황화 가교 또는 변형된 황-내포 가교 형성, α, ω -디아미노알칸 테더의 이용, 금속-원자 가교의 형성, 그리고 다른 펩티드 고리화 수단 중에서 한 가지 이상을 포함한다.
- [0891] GLP-1 활성화에 영향을 주는 변형
- [0892] GLP-1 수용체에서 증강된 활성화는 C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성 기, 예를 들면, 아미드 또는 에스

테르로 대체함으로써 제공된다. 일부 구체예에서, 이들 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산에서 발견되는 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 갖는다. 이들 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 강한 활성을 갖고, 따라서 양쪽 수용체에서 공동-작용약으로서 기능한다. 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 GLP-1 수용체 공동-작용약이고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 여기서 위치 28에서 아미노산은 Asn 또는 Lys이고, 그리고 위치 29에서 아미노산은 Thr-아미드이다.

[0893] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 글루카곤의 C-말단 부분 (가령, 잔기 12-29 주변)에서 알파 나선을 안정시키는 변형에 의해 제공된다. 일부 구체예에서, 이런 변형은 3개의 개재성 아미노산에 의해 분리되는 2개의 아미노산 (즉, 위치 "i"에서 아미노산 및 위치 "i+4"에서 아미노산, 여기서 i는 12 내지 25 사이에 임의의 정수), 2개의 개재성 아미노산에 의해 분리되는 2개의 아미노산 (즉, 위치 "j"에서 아미노산 및 위치 "j+3"에서 아미노산, 여기서 j는 12 내지 27 사이에 임의의 정수), 또는 6개의 개재성 아미노산에 의해 분리되는 2개의 아미노산 (즉, 위치 "k"에서 아미노산 및 위치 "k+7"에서 아미노산, 여기서 k는 12 내지 22 사이에 정수)의 측쇄 사이에 분자간 가교의 형성을 가능하게 한다. 예시적인 구체예에서, 가교 또는 링커는 약 8개 (또는 약 7-9개)의 원자 길이를 갖고 위치 12와 16에서, 또는 위치 16과 20에서, 또는 위치 20와 24에서, 또는 위치 24와 28에서 아미노산의 측쇄 사이에 형성된다. 이들 두 아미노산 측쇄는 비-공유 결합, 예를 들면, 수소-결합, 이온 상호작용, 예를 들면, 염 가교의 형성, 또는 공유 결합을 통해 서로 연결될 수 있다.

[0894] 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약 활성을 나타내고, 그리고 SEQ ID NO: 11, 47, 48과 49로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 이들 측쇄는 서로 공유 결합되고, 그리고 일부 구체예에서, 이들 두 아미노산은 서로 결합되어 락탐 고리를 형성한다.

[0895] 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 45를 포함하고, 여기서 아미노산 쌍 12와 16, 16과 20, 20과 24 또는 24와 28로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 쌍의 측쇄 사이에 적어도 하나의 락탐 고리가 형성된다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 20의 글루카곤 펩티드 유사체를 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 아미노산 위치 12와 16 사이에 또는 아미노산 위치 16과 20 사이에 형성되는 분자내 락탐 가교를 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 여기서 아미노산 위치 12와 16 사이에, 아미노산 위치 16과 20 사이에, 또는 아미노산 위치 20과 24 사이에 분자내 락탐 가교가 형성되고, 그리고 위치 29에서 아미노산이 글리신이고, 여기서 SEQ ID NO: 29의 서열이 SEQ ID NO: 20의 C-말단 아미노산에 연결된다. 추가의 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 아스파르트산이다.

[0896] 일부 특정한 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분에서 알파 나선 구조의 안정화는 락탐 가교 이외의 분자간 가교의 형성을 통해 달성된다. 가령, 적절한 공유 결합 방법에는 올레핀 복분해, 란티오닌-기초된 고리화, 이황화 가교 또는 변형된 황-내포 가교 형성, α, ω -디아미노알칸 테더의 이용, 금속-원자 가교의 형성, 그리고 알파 나선을 안정시키는데 이용되는 다른 펩티드 고리화 수단 중에서 한 가지 이상이 포함된다.

[0897] 게다가, GLP-1 수용체에서 증강된 활성은 원하는 활성을 유지하는 위치에서 하나 이상의 α, α -이중치환된 아미노산의 의도적 도입을 통해 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조를 안정시킴으로써 달성될 수 있다. 이런 펩티드는 본 발명에서, 분자간 가교가 없는 펩티드로서 간주될 수 있다. 일부 양상에서, 알파-나선의 안정화는 분자간 가교, 예를 들면, 염 가교 또는 공유 결합의 도입 없이 이러한 방식으로 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 이상이 α, α -이중치환된 아미노산으로 치환된다. 가령, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16에서 아미노 이소-부티르산 (Aib)으로의 치환은 염 가교 또는 락탐의 부재에서 GLP-1 활성을 증강시킨다. 일부 구체예에서, 위치 16, 20, 21 또는 24 중에서 1개, 2개, 3개 이상이 Aib로 치환된다.

[0898] GLP-1 수용체에서 증강된 활성은 위치 20에서 아미노산 변형에 의해 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 위치 20에서 글루타민은 하전되거나 수소-결합 능력을 갖는 적어도 약 5개 (또는 약 4-6개)의 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트룰린, 아르기닌, 또는 오르니틴으로 대체된다.

[0899] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 SEQ ID NO: 26의 C-말단 연장을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에서 증명된다. SEQ ID NO: 26을 포함하는 이런 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에서 GLP-1 활성은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 위치 18, 28 또는 29에서, 또는 위치 18과 29에서 아미노산을 변형함으로써 더욱 증가될

수 있다.

- [0900] GLP-1 효능에서 더욱 온건한 증가는 위치 10에서 아미노산을 Trp가 되도록 변형함으로써 달성될 수 있다.
- [0901] GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 단독으로 취해진 임의의 이런 변형보다 더욱 높은 GLP-1 활성을 제공할 수 있다. 가령, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 임의적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16에서, 위치 20에서, 그리고 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함할 수 있고; 위치 16에서 및 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함할 수 있다; 임의적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16과 20에서 변형을 포함할 수 있고; 또는 위치 20에서 및 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함할 수 있고; 임의적으로, 단서로써 위치 12에서 아미노산은 Arg가 아니고; 또는 임의적으로, 단서로써 위치 9에서 아미노산은 Glu가 아니다.
- [0902] 용해성에 영향을 주는 변형
- [0903] 친수성 모이어티의 부가
- [0904] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤에 비하여 높은 생물학적 활성을 유지하면서, 수성 용액에서 생리학적 pH에서 펩티드의 용해성과 안정성이 향상되도록 더욱 변형될 수 있다. 본 명세서에서 논의된 바와 같은 친수성 모이어티는 본 명세서에서 더욱 논의된 바와 같이, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착될 수 있다.
- [0905] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 17, 21, 그리고 24에서 친수성 기의 도입은 생리학적 pH를 갖는 용액에서 높은 효능 글루카곤 유사체의 용해성과 안정성을 향상시킬 것으로 기대된다. 이런 기의 도입은 또한, 예로써 순환 동안 연장된 반감기에 의한 측정에서 작용의 지속 기간을 증가시킨다.
- [0906] 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 및 SEQ ID NO: 19로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 상기 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16, 17, 21 또는 24 중에서 하나에서 아미노산 잔기의 측쇄는 약 500 내지 약 40,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 10,000 내지 약 20,000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 예시적인 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 20,000 내지 약 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.
- [0907] 적절한 친수성 모이어티는 본 명세서에서 기술된 친수성 모이어티, PEG의 호모- 또는 공중합체, 그리고 PEG의 모노메틸-치환된 중합체 (mPEG)를 비롯하여, 당분야에서 공지된 임의의 물 용해성 중합체를 포함한다. 일부 구체예에 따라서, 친수성 기는 폴리에틸렌 (PEG) 사슬을 포함한다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 6 또는 SEQ ID NO: 7의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 21과 24에 존재하는 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 그리고 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 카르복실산 기를 갖는다. 일부 구체예에 따라서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 10,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다.
- [0908] 일부 구체예에 따라서, 폐길화되는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 여기서 글루카곤 사슬의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 5 또는 SEQ ID NO: 5의 글루카곤 작용약 유사체로 구성되는 펩티드를 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 위치 21과 위치 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결되고, 그리고 여기서 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다.
- [0909] 하전된 C-말단
- [0910] SEQ ID NO: 20을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 용해성은 예로써, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27의 C-말단 위치에서 1개, 2개, 3개 이상의 하전된 아미노산(들)을 도입함으로써 더욱 향상될 수 있다. 이런 하전된 아미노산은 예로써, 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산을 하전된 아미노산 치환함으로써, 또는 대안으로, 예로써 위치 27, 28 또는 29 뒤에 하전된 아미노산을 부가함으로써 도입될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두 음으로 하전된다. 추가적인 변형, 예를 들면, 보존성 치환이 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 만들어질 수 있는데, 이것

은 상기 펩티드가 글루카곤 활성을 여전히 유지할 수 있도록 한다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 17-26에서 1개 내지 2개의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 20과 상이하고, 그리고 일부 구체예에서, 상기 유사체는 위치 20에서 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 20의 펩티드와 상이하다.

[0911] 아실화/알킬화

[0912] 일부 구체예에 따라서, 글루카곤 펩티드는 아실 또는 알킬 기, 예를 들면, C4 내지 C30 아실 또는 알킬 기를 포함하도록 변형된다. 일부 양상에서, 아실 기 또는 알킬 기는 아미노산에서 자연 발생하지 않는다. 특정한 양상에서, 아실 또는 알킬 기는 임의의 자연 발생 아미노산에 비-고유이다. 아실화 또는 알킬화는 순환 동안 반감기를 증가시키고 및/또는 작용의 개시를 지연시키고 및/또는 작용의 지속 기간을 연장시키고 및/또는 프로테아제, 예를 들면, DPP-IV에 대한 내성을 향상시킨다. 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체에서 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 활성은 아실화후 실질적으로 증강되진 않지만, 지속된다. 게다가, 아실화된 유사체의 효능은 실질적으로 증가되진 않지만, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 비아실화된 이형에 필적한다.

[0913] 일부 구체예에서, 본 발명에서는 글루카곤 펩티드의 위치 10에서 아미노산에 공유 연결된 아실 기 또는 알킬 기를 포함하도록 변형된 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드를 제시한다. 글루카곤 펩티드는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 10에서 아미노산 및 아실 기 또는 알킬 기 사이에 스페이서를 더욱 포함할 수 있다. 임의의 전술한 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 2개의 아실 기 또는 2개의 알킬 기, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0914] 본 발명의 특정한 양상에서, 아실화된 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 534-544와 546-549 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.

[0915] C-말단 절두

[0916] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 활성 및/또는 효능에 영향을 주지 않으면서 글루카곤 펩티드 (즉, 위치 29 및/또는 28)의 C-말단의 1개 또는 2개의 아미노산의 절두 또는 결실에 의해 더욱 변형된다. 이와 관련하여, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 임의적으로, 본 명세서에서 기술된 하나 이상의 변형과 함께, 고유 글루카곤 펩티드 (SEQ ID NO: 1)의 아미노산 1-27 또는 1-28을 포함할 수 있다.

[0917] 일부 구체예에서, 절두된 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 550 또는 SEQ ID NO: 551을 포함한다. 다른 구체예에서, 절두된 글루카곤 작용약 펩티드는 SEQ ID NO: 552 또는 SEQ ID NO: 553을 포함한다.

[0918] C-말단 연장

[0919] 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 두 번째 펩티드, 예를 들면, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 28의 부가에 의해 변형된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, 그리고 SEQ ID NO: 69로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 갖는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 두 번째 펩티드에 펩티드 결합을 통해 공유 결합되고, 여기서 두 번째 펩티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, C-말단 연장을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 29에서 트레오닌은 글리신으로 대체된다. 위치 29에서 트레오닌에 대한 글리신 치환을 갖고 SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 연장을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 연장을 포함하도록 변형된 고유 글루카곤보다 GLP-1 수용체에서 4배 강력하다. GLP-1 수용체에서 효능은 위치 18에서 고유 아르기닌에 대한 알라닌 치환에 의해 더욱 증강될 수 있다.

[0920] 따라서 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 27 (KRNRRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 카르복시 말단 연장을 가질 수 있다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 20을 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 27 (KRNRRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 더욱 구체적으로, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 15로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 27 (KRNRRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 더욱 구체적으로, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14,

SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 55 및 SEQ ID NO: 56로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26 (GPSSGAPPPS) 또는 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 64의 서열을 포함한다.

[0921] 기타 변형

[0922] 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 앞서 기술된 임의의 변형은 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 일반적으로, 단독으로 취해진 임의의 이런 변형보다 더욱 높은 GLP-1 활성을 제공한다.

[0923] 앞서 기술된 임의의 변형은 또한, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 다른 바람직한 성질, 예를 들면, 증가된 용해성 및/또는 안정성 및/또는 작용의 지속 기간을 공여하는 다른 변형과 포함될 수 있다. 대안으로, 앞서 기술된 임의의 변형은 용해성 또는 안정성 또는 활성에 실질적인 영향을 주지 않는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 기술된 다른 변형과 포함될 수 있다. 예시적인 변형에는 하기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다:

[0924] (A) 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27에 C-말단 위치에서 1개, 2개, 3개 이상의 하전된 아미노산(들)을 도입함으로써 용해성 향상. 이런 하전된 아미노산은 예로써, 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환함으로써, 또는 대안으로, 예로써 위치 27, 28 또는 29 뒤에 하전된 아미노산을 부가함으로써 도입될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 양으로 하전된다. 이런 변형은 용해성을 증가시킨다, 예를 들면, 25°C에서 24시간후 측정될 때, 약 5.5와 8 사이의 소정의 pH, 예를 들면, pH 7에서 고유 글루카곤에 비하여 적어도 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 또는 더욱 큰 용해성을 제공한다.

[0925] (B) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 예로써 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에서, 또는 C-말단 아미노산에서 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 부가에 의한 용해성 및 작용의 지속 기간 또는 순환 동안 반감기 증가.

[0926] (C) 예로써, 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인으로 결실 또는 치환에 의한 위치 15에서 아스파르트산의 변형에 의한 안정성 증가. 이런 변형은 5.5 내지 8의 범위 내에 pH에서, 특히 산성 또는 알칼리성 완충액에서 분해 또는 절단을 감소시키고, 예로써 25°C에서 24시간후 본래 펩티드의 적어도 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 유지할 수 있다.

[0927] (D) 예로써, 류신 또는 노르류신으로 치환에 의한 위치 27에서 메티오닌의 변형에 의한 안정성 증가. 이런 변형은 산화성 분해를 감소시킬 수 있다. 안정성은 또한, 예로써 Ser, Thr, Ala 또는 Aib로 치환에 의한 위치 20 또는 24에서 Gln의 변형에 의해 증가될 수 있다. 이런 변형은 Gln의 탈아미드화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다. 안정성은 위치 21에서 Asp의 변형, 예를 들면, Glu로 치환에 의해 증가될 수 있다. 이런 변형은 환상 숙신이미드 중간물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다.

[0928] (E) 위치 1 또는 2에서 아미노산의 본 명세서에서 기술된 DPP-IV 내성 아미노산으로의 변형, 그리고 위치 2에서 아미노산의 N-메틸-알라닌으로의 변형에 의한 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP IV) 절단에 대한 내성 증가.

[0929] (F) 활성에 영향을 주지 않는 보존성 또는 비-보존성 치환, 부가 또는 결실, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 보존성 치환; 위치 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 결실; 또는 C-말단 카르복실산 기 대신에 임의적으로 C-말단 아미드 또는 에스테르와 포함된 아미노산 29의 결실;

[0930] (G) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, C-말단 연장의 부가;

[0931] (H) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 예로써 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화에 의한 순환 동안 반감기 증가 및/또는 작용의 지속 기간 연장 및/또는 작용의 개시 지연;

[0932] (I) 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 동중이합체화 또는 헤테로이합체화.

- [0933] 다른 변형에는 위치 1에서 His의 큰 방향족 아미노산 (가령, Tyr, Phe, Trp 또는 아미노-Phe)으로의 치환; 위치 2에서 Ser의 Ala로의 치환; 위치 10에서 Tyr의 Val 또는 Phe로의 치환; 위치 12에서 Lys의 Arg로의 치환; 위치 15에서 Asp의 Glu로의 치환; 위치 16에서 Ser의 Thr 또는 Aib로의 치환이 포함된다. 위치 1에서 His의 큰 방향족 아미노산 (가령, Tyr)으로의 비-보존성 치환을 내포하고 GLP-1 활성을 갖는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 알파-나선이 분자간 가교, 예를 들면, 본 명세서에서 기술된 임의의 것들을 거쳐 안정화된다면, GLP-1 활성을 유지할 수 있다.
- [0934] **접합체와 융합**
- [0935] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 접합체 모이어티에 임의적으로 공유 결합을 거쳐, 그리고 임의적으로 링커를 거쳐 연결될 수 있다.
- [0936] 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 또한, 융합 펩티드 또는 단백질의 일부일 수 있고, 여기서 두 번째 펩티드 또는 폴리펩티드는 말단, 예를 들면, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에 융합되었다.
- [0937] 더욱 구체적으로, 융합 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 글루카곤 작동약을 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27 (KRNRRNIA) 또는 SEQ ID NO: 28 (KRNRR)의 아미노산 서열을 더욱 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 26 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27 (KRNRRNIA) 또는 SEQ ID NO: 28 (KRNRR)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통해 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 29에 결합된다. 본 발명자들은 엑센딘-4 (가령, SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29)의 C-말단 연장 펩티드를 포함하는 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드 융합 펩티드에서, 위치 29에서 고유 트레오닌 잔기의 글리신으로의 치환은 GLP-1 수용체 활성을 극적으로 증가시킨다는 것을 발견하였다. 이러한 아미노산 치환은 GLP-1 수용체에 대한 글루카곤 유사체의 친화성을 증가시키기 위해 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여 본 명세서에서 개시된 다른 변형과 공동으로 이용될 수 있다. 가령, T29G 치환은 본 명세서에서 기술된 바와 같이, S16E와 N20K 아미노산 치환, 임의적으로 아미노산 16과 20 사이에 락탐 가교, 그리고 임의적으로, PEG 사슬의 부가와 포함될 수 있다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 64의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드의 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, 그리고 SEQ ID NO: 5로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 PEG 사슬은 위치 17, 21, 24, 또는 C-말단 아미노산, 또는 21과 24 둘 모두에 존재할 때, 500 내지 40,000 달톤의 범위에서 선택된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드 분절은 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, 그리고 SEQ ID NO: 63으로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 PEG 사슬은 500 내지 5,000의 범위에서 선택된다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 55 및 SEQ ID NO: 65의 서열을 포함하는 융합 펩티드이고, 여기서 SEQ ID NO: 65의 펩티드는 SEQ ID NO: 55의 카르복시 말단에 연결된다.
- [0938] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 10의 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 추가의 화학적 변형은 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 상대적 활성이 사실상 동등한 지점까지 증가된 GLP-1 수용체 효능을 부여한다. 따라서 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산 기 대신에 아미드 기를 포함하는 말단 아미노산을 포함한다. 개별 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 상대적 활성은 GLP-1 수용체에서 글루카곤의 정상 활성에 비하여, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 40% 내지 약 500% 이상 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 20% 내지 약 200% 이상, 예를 들면, 50-배, 100-배 이상 증가를 나타내는 유사체를 생산하기 위한, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드에 더욱 변형에 의해 조정될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%까지 나타낸다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%까지 나타낸다.
- [0939] **예시적인 구체예**
- [0940] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 55의 서열을 포함하는 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28과 29에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 55와 상이하고, 여기서 상기 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 20%를 나타낸다.
- [0941] 일부 구체예에 따라서, 하기 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작동약이 제시된다:

- [0942] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 33), 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 20에서 Xaa는 Gln 또는 Lys이고, 위치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr, Gly 또는 산성 아미노산이고, 그리고 R은 COOH 또는 CONH_2 이고, 단서로써 위치 16이 세린일 때, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린일 때, 위치 24는 Glu이고 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 일부 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하고, 여기서 위치 28에서 아미노산은 아스파르트산이고 위치 29에서 아미노산은 글루탐산이다. 다른 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 고유 아스파라긴이고, 위치 29에서 아미노산은 글리신이고, 그리고 SEQ ID NO: 29 또는 SEQ ID NO: 65의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 33의 카르복시 말단에 공유 연결된다.
- [0943] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하는 공동-작용약이 제시되고, 여기서 추가의 산성 아미노산이 상기 펩티드의 카르복시 말단에 부가된다. 추가의 구체예에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 자연 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아미드를 갖는다. 일부 구체예에서, 글루카곤 유사체는 SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43 및 SEQ ID NO: 44로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다.
- [0944] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 글루카곤 펩티드 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21과 27에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하고, 단서로써 위치 16에서 아미노산이 세린일 때, 위치 20은 리신이거나, 또는 위치 24에서 아미노산 및 위치 20 또는 위치 28에서 아미노산 사이에 락탐 가교가 형성된다. 일부 구체예에 따라서, 유사체는 위치 1, 2, 3, 21과 27에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 33의 글루카곤 펩티드 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21과 27에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산, 또는 일부 구체예에서, 단일 아미노산에 의해 상기 서열과 상이하고, 단서로써 위치 16에서 아미노산은 세린이고, 위치 20은 리신이거나, 또는 위치 24에서 아미노산 및 위치 20 또는 위치 28에서 아미노산 사이에 락탐 가교가 형성된다.
- [0945] 다른 구체예에 따라서, 서열 $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 53)을 포함하는 상대적으로 선택적인 GLP-1 수용체 작용약이 제시되고, 여기서 위치 3에서 Xaa는 Glu, Orn 또는 Nle로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 20에서 Xaa는 Gln 또는 Lys이고, 위치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr, Gly 또는 산성 아미노산이고, 그리고 R은 COOH , CONH_2 , SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29이고, 단서로써 위치 16이 세린일 때, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린일 때, 위치 24는 Glu이고 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 일부 구체예에서, 위치 3에서 아미노산은 글루탐산이다. 일부 구체예에서, 위치 28 및/또는 29에서 치환된 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다. 일부 구체예에서, 공동-작용약 펩티드를 비롯한 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하고, 상기 펩티드의 카르복시 말단에 부가된 추가의 산성 아미노산을 더욱 포함한다. 추가의 구체예에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 자연 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아미드를 갖는다.
- [0946] 일부 구체예에 따라서, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시된다:
- [0947] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 34), 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 20에서 Xaa는 Gln 또는 Lys이고, 위치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Asp 또는 Lys이고, R은 COOH 또는 CONH_2 이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 Gly이고, 그리고 R은 COOH , CONH_2 , SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29이고, 단서로써 위치 16이 세린일 때, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린일 때, 위치 24는 Glu이고 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다.

일부 구체예에서, R은 CONH₂이고, 위치 15에서 Xaa는 Asp이고, 위치 16에서 Xaa는 Glu, Gln, 호모글루탐산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산의 군에서 선택되고, 위치 20과 24에서 Xaa는 각각 Gln이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn 또는 Asp이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr이다. 일부 구체예에서, 위치 15와 16에서 Xaa는 각각 Glu이고, 위치 20과 24에서 Xaa는 각각 Gln이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn 또는 Asp이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr이고, R은 CONH₂이다.

[0948] 고유 글루카곤 펩티드의 일정한 위치는 부모 펩티드의 활성 중에서 적어도 일부를 유지하면서 변형될 수 있는 것으로 보고되었다. 따라서 본 발명자들은 SEQ ID NO: 11의 펩티드의 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 위치되는 하나 이상의 아미노산이 고유 글루카곤 펩티드 내에 존재하는 것과 상이한 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 글루카곤 수용체에서 활성을 여전히 유지할 것으로 기대한다. 일부 구체예에서, 고유 펩티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해를 예방하기 위해 류신 또는 노르류신으로 변경된다. 다른 구체예에서, 위치 20에서 아미노산은 Lys, Arg, Orn 또는 Citrulline으로 치환되고 및/또는 위치 21은 Glu, 호모글루탐산 또는 호모시스테인산으로 치환된다.

[0949] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 27, 28 또는 29에서 선택되는 1개 내지 6개의 아미노산은 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하고, 단서로써 위치 16에서 아미노산이 세린일 때, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린일 때, 위치 24는 Glu이고 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 다른 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28 또는 29에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 11의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20 또는 21에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하고, 그리고 추가의 구체예에서, 1개 내지 2개의 상이한 아미노산은 고유 글루카곤 서열 (SEQ ID NO: 1) 내에 존재하는 아미노산에 비하여 보존성 아미노산 치환을 나타낸다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 글루카곤 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 글루카곤 펩티드는 위치 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 27 또는 29에서 선택되는 위치에서 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27 또는 29에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다.

[0950] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시되고, 여기서 상기 변이체의 위치 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28과 29 각각에서 선택되는 1개 내지 10개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체가 제시되고, 여기서 상기 변이체는 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27 및 Gly29로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시되고, 여기서 상기 변이체의 위치 17-26에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체가 제시되고, 여기서 상기 변이체는 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23 및 Ala24로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체가 제시되고, 여기서 상기 변이체는 위치 18에서 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하고, 여기서 치환된 아미노산은 Ala, Ser, Thr, 그리고 Gly로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체가 제시되고, 여기서 상기 변이체는 위치 18에서 Ala의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 이런 변형은 SEQ ID NO: 55에 의해 포함된다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 33의 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시되고, 여기서 상기 변이체의 위치 17-22에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하고, 그리고 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 33의 변이체가 제시되고, 여기서 상기 변이체는 위치 20과 21에서 1개 또는 2개의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 일부 구체예에 따라서, 하기 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시된다:

[0951] 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 (SEQ ID NO: 51), 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산 또는 호모시스테인산이고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루탐산 또는 호모시스테인산이고, 위치 20에서 Xaa는 Gln, Lys, Arg, Orn 또는 시트룰린이고, 위치 21에서 Xaa는 Asp, Glu, 호모글루탐산 또는 호모시스테인산이고, 위

치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 산성 아미노산이고, R은 COOH 또는 CONH₂이다. 일부 구체예에서, R은 CONH₂이다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 48 또는 SEQ ID NO: 49의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시되고, 여기서 상기 변이체는 위치 20에서 아미노산 치환에 의해 상기 서열과 상이하다. 일부 구체예에서, 위치 20에 대한 아미노산 치환은 Lys, Arg, Orn 또는 시트룰린으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0952] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 34의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 작용약이 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 2에서 세린 이외의 아미노산을 가짐으로써 SEQ ID NO: 34와 상이하다. 일부 구체예에서, 세린 잔기는 아미노이소부티르산, D-알라닌으로 치환되고, 그리고 일부 구체예에서, 세린 잔기는 아미노이소부티르산으로 치환된다. 이런 변형은 부모 화합물의 내재성 효능 (가령, 부모 화합물의 효능의 적어도 75, 80, 85, 90, 95% 이상)을 유지하면서, 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단을 억제한다. 일부 구체예에서, 유사체의 용해성은 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27에 C-말단 위치에서 1개, 2개, 3개 이상 하전된 아미노산(들)을 도입함으로써 증가된다. 예시적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 유사체는 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대해 치환된 산성 아미노산 또는 SEQ ID NO: 34의 펩티드의 카르복시 말단에 부가된 산성 아미노산을 더욱 포함한다.

[0953] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 글루카곤 유사체는 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키기 위해 위치 1 또는 2에서 더욱 변형된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 2에서 치환에 의해 부모 분자와 상이하고, 그리고 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감소된 감수성 (즉, 내성)을 나타낸다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 아미노 n-부티르산, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 2에서 아미노산은 D-세린이 아니다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 21 또는 SEQ ID NO: 22의 서열을 포함한다.

[0954] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 글루카곤 유사체가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 치환에 의해 부모 분자와 상이하고, 그리고 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감소된 감수성 (즉, 내성)을 나타낸다. 더욱 구체적으로, 유사체 펩티드의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 34의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 작용약이 제시되고, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 히스티딘 이외의 아미노산을 가짐으로써 SEQ ID NO: 34와 상이하다. 일부 구체예에서, 유사체의 용해성은 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27에 C-말단 위치에서 1개, 2개, 3개 이상의 하전된 아미노산(들)을 도입함으로써 증가된다. 예시적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두는 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 유사체는 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대해 치환된 산성 아미노산 또는 SEQ ID NO: 34의 펩티드의 카르복시 말단에 부가된 산성 아미노산을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다.

[0955] 일부 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 1개 아미노산 또는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 군에서 선택되는 펩티드의 추가적인 카르복시 말단 연장을 더욱 포함한다. 단일 아미노산이 SEQ ID NO: 20의 카르복시 말단에 부가되는 구체예에서, 상기 아미노산은 전형적으로, 20개의 공통 아미노산에서 선택되고, 그리고 일부 구체예에서, 추가적인 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아미드 기를 갖는다. 일부 구체예에서, 추가적인 아미노산은 글루탐산, 아스파르트산 및 글리신으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0956] 대안적 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약이 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 글루탐산 잔기와 리신 잔기의 측쇄 사이에 형성된 적어도 하나의 락탐 고리를 포함하고, 여기서 글루탐산 잔기와 리신 잔기는 3개의 아미노산에 의해 분리된다. 일부 구체예에서, 락탐 보유 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유

아미노산의 카르복실산 대신에 아마이드 기를 갖는다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤과 GLP-1 공동-작용약이 제시된다:

[0957] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 66)

[0958] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 67)

[0959] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 68)

[0960] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Xaa-R}$ (SEQ ID NO: 69)

[0961] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-R}$ (SEQ ID NO: 16)

[0962] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R}$ (SEQ ID NO: 17)

[0963] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R}$ (SEQ ID NO: 18)

[0964] 여기서 위치 28에서 Xaa= Asp, 또는 Asn이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 Gly이고, R은 COOH, CONH₂, 글루탐산, 아스파르트산, 글리신, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 군에서 선택되고, 그리고 락탐 가교는 SEQ ID NO: 66의 경우에 위치 12에서 Lys과 위치 16에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 67의 경우에 위치 16에서 Glu과 위치 20에서 Lys 사이에, SEQ ID NO: 68의 경우에 위치 20에서 Lys과 위치 24에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 69의 경우에 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에, SEQ ID NO: 16의 경우에 위치 12에서 Lys과 위치 16에서 Glu 사이에 및 위치 20에서 Lys과 위치 24에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 17의 경우에 위치 12에서 Lys와 위치 16에서 Glu 사이에 및 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에, 그리고 SEQ ID NO: 18의 경우에 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys 사이에 및 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에 형성된다. 일부 구체예에서, R은 COOH, CONH₂, 글루탐산, 아스파르트산, 글리신으로 이루어진 군에서 선택되고, 위치 28에서 아미노산은 Asn이고, 그리고 위치 29에서 아미노산은 트레오닌이다. 일부 구체예에서, R은 CONH₂이고, 위치 28에서 아미노산은 Asn이고, 그리고 위치 29에서 아미노산은 트레오닌이다. 다른 구체예에서, R은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29 및 SEQ ID NO: 65로 이루어진 군에서 선택되고, 그리고 위치 29에서 아미노산은 글리신이다.

[0965] 추가의 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 18로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 펩티드는 1개 아미노산 또는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 군에서 선택되는 펩티드의 추가적인 카르복시 말단 연장을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 말단 연장은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29 또는 SEQ ID NO: 65의 서열을 포함하고, 그리고 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하고, 여기서 위치 16에서 아미노산은 글루탐산이고, 위치 20에서 아미노산은 리신이고, 위치 28에서 아미노산은 아스파라긴이고, 그리고 SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 33의 카르복시 말단에 연결된다.

[0966] 단일 아미노산이 SEQ ID NO: 20의 카르복시 말단에 부가되는 구체예에서, 상기 아미노산은 전형적으로, 20개의 공통 아미노산에서 선택되고, 그리고 일부 구체예에서, 상기 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아마이드 기를 갖는다. 일부 구체예에서, 추가적인 아미노산은 글루탐산, 아스파르트산 및 글리신으로 이루어진 군에서 선택된다. 글루카곤 작용약 유사체가 카르복시 말단 연장을 더욱 포함하는 구체예에서, 확장된 카르복시 말단 아미노산은 일부 구체예에서, 카르복실산이 아닌 아마이드 기 또는 에스테르 기로 종결된다.

[0967] 다른 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 하기 서열을 포함한다: $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-}$

Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg- Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Xaa-CONH₂ (SEQ ID NO: 19), 여기서 위치 30에서 Xaa는 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 구체예에서, Xaa는 20개의 공통 아미노산에서 선택되고, 그리고 일부 구체예에서, 아미노산은 글루탐산, 아스파르트산 또는 글리신이다. 이러한 펩티드의 용해성은 SEQ ID NO: 19의 위치 17, 21, 24 또는 30에서 아미노산의 측쇄에 PEG 사슬을 공유 연결함으로써 더욱 향상될 수 있다. 추가의 구체예에서, 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 및 SEQ ID NO: 28로 이루어진 군에서 선택되는 펩티드의 추가적인 카르복시 말단 연결을 포함한다. 일부 구체예에 따라서 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31 및 SEQ ID NO: 32의 서열을 포함한다.

[0968] SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19 및 SEQ ID NO: 64의 글루카곤 서열의 내부에 추가의 부위 특이적 변형은 가변적인 정도의 GLP-1 효현작용을 갖는 일단의 글루카곤 작용약을 산출하기 위해 만들어질 수 있다. 따라서 각 수용체에서 사실상 동등한 시험관내 효능을 갖는 펩티드가 제조되고 특성화되었다. 유사하게, 이들 두 수용체 각각에서 10배의 선택적으로 증강된 효능을 갖는 펩티드가 확인되고 특성화되었다. 앞서 언급된 바와 같이, 위치 16에서 세린 잔기의 글루탐산으로의 치환은 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 고유 글루카곤의 효능을 증강시키지만, 글루카곤 수용체에 대한 거의 10배의 선택성을 지속시킨다. 이에 더하여, 위치 3에서 고유 글루타민을 글루탐산 (SEQ ID NO: 22)으로 치환하면, GLP-1 수용체에 대해 거의 10배 선택성을 나타내는 글루카곤 유사체가 산출된다.

[0969] 글루카곤/GLP-1 공동-작용약 펩티드의 용해성은 펩티드의 위치 16, 17, 21, 그리고 24에서 친수성 기의 도입에 의해, 또는 글루카곤/GLP-1 공동-작용약 펩티드의 카르복시 말단에서 단일 변형된 아미노산 (즉, 친수성 기를 포함하도록 변형된 아미노산)의 부가에 의해, 고유 글루카곤에 비하여 높은 생물학적 활성을 유지하면서 수성 용액에서 생리학적 pH에서 더욱 증강될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 친수성 기는 폴리에틸렌 (PEG) 사슬을 포함한다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 또는 SEQ ID NO: 18의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 21, 24, 29에서 아미노산 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 단서로써 상기 펩티드가 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 또는 SEQ ID NO: 13을 포함할 때, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 위치 17, 21 또는 24에서 아미노산 잔기에 공유 결합되고, 상기 펩티드가 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15를 포함할 때, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 위치 16, 17 또는 21에서 아미노산 잔기에 공유 결합되고, 그리고 상기 펩티드가 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 또는 SEQ ID NO: 18을 포함할 때, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 위치 17 또는 21에서 아미노산 잔기에 공유 결합된다.

[0970] 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 또는 SEQ ID NO: 13의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 글루카곤 펩티드의 위치 17, 21, 24에서 아미노산, 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 그리고 상기 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아미드 기를 갖는다. 일부 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약 펩티드는 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18 및 SEQ ID NO: 19로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 글루카곤 펩티드의 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13 및 SEQ ID NO: 19의 위치 17, 21 또는 24에서, 또는 글루카곤 펩티드의 SEQ ID NO: 14 및 SEQ ID NO: 15의 위치 16, 17 또는 21에서, 또는 글루카곤 펩티드의 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 및 SEQ ID NO: 18의 위치 17 또는 21에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다. 다른 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약 펩티드는 SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 19의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 상기 글루카곤 펩티드의 위치 17, 21 또는 24에서 아미노산 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다.

[0971] 일부 구체예, 그리고 앞선 단락에서 기술된 단서 제약에 따라서, 글루카곤 공동-작용약 펩티드는 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29에서 또는 C-말단 아미노산에서 하나 이상의 아미노산 치환을 내포하도록 변형되고, 여기서 고유 아미노산은 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교 연결에 적합한 측쇄를 갖는 아미노산으로 치환된다. 고유 펩티드는 자연 발생 아미노산 또는 합성 (비-자연 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생하지 않지만 그럼에도 불구하고, 본 명세서에서 기술된 펩티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 대안으로, 예로써 PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교 연결에 적합한 측쇄를 갖는 아미노산은 본 명세서에서 개시된 임의의 글루카곤 유사체의 카르복시 말단에 부가될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 아미노산 치환은 16, 17, 21, 24, 또는 29로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 고유 아미노산을 리신, 시스테인, 오르니틴, 호모시스테인 및 아세틸 페닐알라닌으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 대체함으로써 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약 펩티드에서 만들어지고, 여기서 치환

아미노산은 아미노산의 측쇄에 공유 결합된 PEG 사슬을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, 그리고 SEQ ID NO: 19로 이루어진 군에서 선택되는 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 17 또는 21에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 PEG 사슬을 포함하도록 더욱 변형된다. 일부 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-작용약은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 29의 서열을 더욱 포함한다.

[0972] 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55 또는 SEQ ID NO: 56의 서열을 포함하고, SEQ ID NO: 55 또는 SEQ ID NO: 56의 C-말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29 또는 SEQ ID NO: 65의 C-말단 연장을 더욱 포함하고, 그리고 임의적으로, 상기 펩티드의 위치 17, 18, 21, 24 또는 29에서 아미노산 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 PEG 사슬을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55 또는 SEQ ID NO: 56의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 글루카곤 펩티드의 위치 21 또는 24에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 그리고 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 26, 또는 SEQ ID NO: 29의 C-말단 연장을 더욱 포함한다.

[0973] 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55, 또는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 34의 서열을 포함하고, 여기서 추가적인 아미노산이 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 34의 카르복시 말단에 부가되고, 그리고 PEG 사슬이 부가된 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다. 추가의 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤 유사체는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 34의 C-말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 C-말단 연장을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 19의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 펩티드의 위치 30에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 그리고 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 19의 C-말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 C-말단 연장을 더욱 포함한다.

[0974] 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 직쇄의 형태이거나, 또는 가지형일 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 10,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 대안적 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 10,000 내지 약 20,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에 따라서, 폐길화되는 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 여기서 글루카곤 사슬의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 폐길화되는 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 5 또는 SEQ ID NO: 5의 글루카곤 작용약 유사체로 구성되는 펩티드를 포함하고, 여기서 PEG 사슬은 위치 21과 위치 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결되고, 그리고 여기서 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다.

[0975] 특정한 예시적인 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 10개까지의 아미노산 변형을 갖는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하고, 그리고 위치 10에서 아실화 또는 알킬화되는 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 10에서 아미노산은 C4 내지 C30 지방산으로 아실화 또는 알킬화된다. 특정한 양상에서, 위치 10에서 아미노산은 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 기 또는 알킬 기를 포함한다.

[0976] 특정한 구체예에서, 위치 10에서 아실화 또는 알킬화되는 아미노산을 포함하는 글루카곤 펩티드는 안정화된 알파 나선을 포함한다. 따라서 특정한 양상에서, 글루카곤 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 아실 또는 알킬 기, 그리고 분자간 가교, 예를 들면, 위치 i에서 아미노산 및 위치 i+4에서 아미노산 (여기서 i는 12, 16, 20, 또는 24)의 측쇄 사이에 공유 분자간 가교 (가령, 락탐 가교)를 포함한다. 대안으로 또는 부가적으로, 글루카곤 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 아실 또는 알킬 기를 포함하고, 그리고 글루카곤 펩티드의 위치 16, 20, 21 및/또는 24 중에서 1개, 2개, 3개 이상이 α, α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 치환된다. 일부 경우에, 비-고유 글루카곤 펩티드는 위치 16에서 Glu 및 위치 20에서 Lys를 포함하고, 여기서 임의적으로 락탐 가교는 Glu와 Lys를 연결하고, 그리고 임의적으로, 글루카곤 펩티드는 위치 17에서 Gln, 위치 18에서 Ala, 위치 21에서 Glu, 위치 23에서 Ile, 그리고 위치 24에서 Ala로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 변형을 더욱 포함한다.

[0977] 또한, 임의의 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 위치 10에서 아실화 또는 알킬화되는 아미노산을 포함하고, 상기 글루카곤 펩티드는 C-말단 알파 카르복실레이트 대신에 C-말단 아미드를 더욱 포함할 수 있다.

[0978] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 아실 또는 알킬 기를 포함하는 글루카곤 펩티드는 위치 1에서, 위치 2에서, 또는 위치 1과 2에서 아미노산 치환을 더욱 포함하고, 여기서 아미노산 치환(들)은 DPP-IV 프로테아제 내성을 달성한다. 가령, 위치 1에서 His는 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히

스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환될 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 위치 2에서 Ser은 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노 이소부티르산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 위치 2에서 아미노산은 D-세린이 아니다.

[0979] 위치 10에서 본 명세서에서 기술된 바와 같이 아실화 또는 알킬화되는 아미노산을 포함하는 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 1에 실질적으로 관련된 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 가령, 글루카곤 펩티드는 10개까지의 아미노산 변형 (가령, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 변형)을 갖는 SEQ ID NO: 1을 포함한다. 특정한 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 글루카곤 펩티드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1에 25% 이상 동일하다 (가령, SEQ ID NO: 1에 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상, 또는 거의 100% 동일하다). 일정한 특정 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 위치 10에서 본 명세서에서 기술된 바와 같이 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 갖는 SEQ ID NO: 55을 포함하는 것이다. 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55, 1개 또는 2개의 아미노산 변형을 갖는 55, 2-4, 9-18, 20, 23-25, 33, 40-44, 53, 56, 61, 62, 64, 66-514, 그리고 534 중에서 한 가지일 수 있다.

[0980] 이들 구체예의 아실 또는 알킬 기는 본 명세서에서 기술된 임의의 아실 또는 알킬 기일 수 있다. 가령, 아실 기는 C4 내지 C30 (가령, C8 내지 C24) 지방 아실 기일 수 있고, 그리고 알킬 기는 C4 내지 C30 (가령, C8 내지 C24) 알킬 기일 수 있다.

[0981] 아실 또는 알킬 기가 부착되는 아미노산은 본 명세서에서 기술된 임의의 아미노산, 예를 들면, 식 I (가령, Lys), 식 II, 그리고 식 III 중에서 한 가지의 아미노산일 수 있다.

[0982] 일부 구체예에서, 아실 기 또는 알킬 기는 위치 10에서 아미노산에 직접적으로 부착된다. 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 스페이서, 예를 들면, 3개 내지 10개의 원자 길이를 갖는 스페이서, 예를 들면, 아미노산 또는 디펩티드를 거쳐 위치 10에서 아미노산에 부착된다. 아실 또는 알킬 기를 부착하는 목적에 적합한 스페이서는 본 명세서에서 기술된다.

[0983] 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 임의의 전술한 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드의 유사체일 수 있고, 상기 유사체는 GIP 수용체에서 작용약 활성을 나타낸다. 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 그리고 GIP 수용체에서 유사체의 활성 수준, 이들 수용체 각각의 효능, 그리고 이들 수용체 각각에 대한 선택성은 본 명세서에서 기술된 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드의 교시에 부합할 수 있다. 예로써, "활성"으로 이름 붙여진 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드 섹션의 하위 섹션 하에 교시를 참고한다.

[0984] 본 발명의 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드의 유사체가 제시되고, 상기 유사체는 GIP 수용체에서 작용약 활성을 나타낸다. 유사체는 특정한 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 변형 (임의적으로, 15개까지의 아미노산 변형), 그리고 상기 유사체의 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 1개 내지 21개의 아미노산의 확장을 갖는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0985] 특정한 양상에서, 유사체는 적어도 하나의 아미노산 변형 및 15개까지의 아미노산 변형 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개의 아미노산 변형, 10개까지의 아미노산 변형)을 포함한다. 특정한 구체예에서, 유사체는 10까지의 아미노산 변형에서 적어도 하나의 아미노산 변형 및 추가적인 보존성 아미노산 변형을 포함한다. 보존성 아미노산 변형은 본 명세서에서 기술된다.

[0986] 일부 양상에서, 아미노산 변형 중에서 적어도 하나는 유사체의 C-말단 부분에서 안정화된 알파 나선 구조를 공유한다. 안정화된 알파 나선 구조를 달성하는 변형은 본 명세서에서 기술된다. 예로써, "알파 나선/분자간 가교의 안정화"로 이름 붙여진 섹션 하에 교시를 참고한다. 일부 양상에서, 유사체는 이러한 유사체의 2개의 아미노산의 측쇄 사이에 분자간 가교 (가령, 공유 분자간 가교, 비-공유 분자간 가교)를 포함한다. 특정한 양상에서, 분자간 가교는 위치 i와 i+4에서 아미노산의 측쇄를 연결하고, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20, 또는 24이다. 다른 양상에서, 분자간 가교는 위치 j와 j+3에서 아미노산의 측쇄를 연결하고, 여기서 j는 17이고, 또는 위치 k와 k+7에서 아미노산의 측쇄를 연결하고, 여기서 k는 12와 22 사이에 임의의 정수이다. 특정한 구체예에서, 분자간 가교는 공유 분자간 가교, 예를 들면, 락탐 가교이다. 특정한 양상에서, 락탐 가교는 위치 16과 20에서 아미노산의 측쇄를 연결한다. 특정한 양상에서, 위치 16과 20에서 아미노산 중에서 하나는 양으로 하전된 아미노산이고, 그리고 다른 하나는 음으로 하전된 아미노산이다. 가령, 유사체는 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys의 측쇄를 연결하는 락탐 가교를 포함할 수 있다. 다른 양상에서, 음으로 하전된 아미노산 및 양으로 하전된

아미노산은 염 가교를 형성한다. 이러한 경우에, 분자간 가교는 비-공유 분자간 가교이다.

- [0987] 특정한 양상에서, 안정화된 알파 나선을 공여하는 아미노산 변형은 SEQ ID NO: 1의 아미노산의 α , α -이중치환된 아미노산으로의 삽입 또는 치환이다. 알파 나선을 안정시키는데 목적에 적합한 α , α -이중치환된 아미노산은 본 명세서에서 기술되고, 여기에는 예로써, AIB가 포함된다. 일부 양상에서, SEQ ID NO: 1의 위치 16, 20, 21, 그리고 24에서 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개, 이상이 α , α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, AIB로 치환된다. 특정 구체예에서, 위치 16에서 아미노산은 AIB이다.
- [0988] GIP 수용체에서 작동약 활성을 나타내는 유사체는 추가적인 변형, 예를 들면, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 임의의 것들을 포함할 수 있다. 가령, 아미노산 변형은 GLP-1 수용체와 글루카곤 수용체 중에서 한쪽 또는 양쪽에서 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 아미노산 변형은 펩티드의 안정성을 증가시킬 수 있다, 예를 들면, DPP-IV 프로테아제 분해에 대한 내성을 증가시키고 아미노산 15와 16 사이에 결합을 안정시킬 수 있다. 아미노산 변형은 펩티드의 용해성을 증가시키고 및/또는 GIP, 글루카곤, 그리고 GLP-1 수용체 중에서 하나에서 유사체의 작용 기간을 변화시킬 수 있다. 이들 유형의 변형의 조합은 GIP 수용체에서 작동약 활성을 나타내는 유사체 내에 존재할 수 있다.
- [0989] 따라서 일부 양상에서, 유사체는 위치 17에서 Gln, 위치 18에서 Ala, 위치 21에서 Glu, 위치 23에서 Ile, 그리고 위치 24에서 Ala 또는 Cys, 또는 이들의 보존성 아미노산 치환 중에서 하나 이상을 갖는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양상에서, 유사체는 C-말단 알파 카르복실레이트 대신에 C-말단 아미드를 포함한다. 특정한 구체예에서, 유사체는 위치 1, 위치 2, 또는 위치 1과 2에서 아미노산 치환을 포함하고, 이러한 치환(들)은 DPP-IV 프로테아제 내성을 달성한다. 적절한 아미노산 치환은 본 명세서에서 기술된다. 가령, 위치 1에서 DMIA 및/또는 위치 2에서 d-Ser 또는 AIB. 일부 구체예에서, 위치 2에서 아미노산은 D-세린이 아니다.
- [0990] 부가적으로 또는 대안으로, 유사체는 하기 중에서 한 가지 또는 조합을 포함할 수 있다: (a) 위치 2에서 Ser의 Ala로의 치환; (b) 위치 3에서 Gln의 Glu 또는 글루타민 유사체로의 치환; (c) 위치 7에서 Thr의 Ile로의 치환; (d) 위치 10에서 Tyr의 Trp, 또는 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기를 포함하는 아미노산으로의 치환; (e) 위치 12에서 Lys의 Ile로의 치환; (f) 위치 15에서 Asp의 Glu로의 치환; (g) 위치 16에서 Ser의 Glu로의 치환; (h) 위치 20에서 Gln의 Ser, Thr, Ala, AIB로의 치환; (i) 위치 24에서 Gln의 Ser, Thr, Ala, AIB로의 치환; (j) 위치 27에서 Met의 Leu 또는 Nle로의 치환; (k) 위치 29에서 Asn의 하전된 아미노산, 임의적으로 Asp 또는 Glu로의 치환; 그리고 (l) 위치 29에서 Thr의 Gly 또는 하전된 아미노산, 임의적으로 Asp 또는 Glu로의 치환.
- [0991] 특정한 양상에서, 유사체는 GIP 작동약 활성을 공여하는 아미노산 변형을 위치 1에서 포함하지 않는다. 일부 양상에서, 위치 1에서 아미노산은 큰 방향족 아미노산, 예를 들면, Tyr이 아니다. 일부 구체예에서, 위치 1에서 아미노산은 이미다졸 고리를 포함하는 아미노산, 예를 들면, His, 및 His의 유사체이다. 특정한 구체예에서, 유사체는 미국 특허 출원 제61/151,349호에서 개시된 임의의 화합물이 아니다. 특정한 양상에서, 유사체는 SEQ ID NO: 657-669 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0992] GIP 수용체에서 작동약 활성을 나타내는 유사체에 대하여, 유사체는 1-21개의 아미노산 (가령, 5-19, 7-15, 9-12개의 아미노산)의 확장을 포함한다. 유사체의 확장은 이러한 확장이 1개 내지 21개의 아미노산이면, 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 양상에서, 확장은 7개 내지 15개의 아미노산이고, 그리고 다른 양상에서, 확장은 9개 내지 12개의 아미노산이다. 일부 구체예에서, 확장은 (i) SEQ ID NO: 26 또는 674의 아미노산 서열, (ii) SEQ ID NO: 26 또는 674의 아미노산 서열과 높은 서열 동일성 (가령, 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%)을 갖는 아미노산 서열, 또는 (iii) 하나 이상의 보존성 아미노산 변형을 갖는 (i) 또는 (ii)의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0993] 일부 구체예에서, 확장의 아미노산 중에서 적어도 하나는 아실화 또는 알킬화된다. 아실 또는 알킬 기를 포함하는 아미노산은 유사체의 확장의 임의의 위치에서 위치될 수 있다. 특정한 구체예에서, 확장의 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42 (SEQ ID NO: 1의 넘버링에 따름) 중에서 하나에 위치된다. 특정한 구체예에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 유사체의 위치 40에 위치된다.
- [0994] 예시적인 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기이다. 가령, 아실 또는 알킬 기는 C4 내지 C30 (가령, C12 내지 C18) 지방 아실 기 또는 C4 내지 C30 (가령, C12 내지 C18) 알킬일 수 있다. 아실 또는 알킬 기는 본 명세서에서 논의된 것들 중에서 하나일 수 있다.
- [0995] 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 예로써, 아미노산의 측쇄를 거쳐 아미노산에 직접적으로 부착된다. 다른

구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 스페이서 (가령, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서, 소수성 이중기능성 스페이서)를 거쳐 아미노산에 부착된다. 특정한 양상에서, 스페이서는 3개 내지 10개의 원자 길이를 갖는다. 일부 구체예에서, 아미노산 스페이서는 γ -Glu가 아니다. 일부 구체예에서, 디펩티드 스페이서는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0996] 또한, 예시적인 구체예에서, 아실 또는 알킬 기가 부착되는 아미노산은 예로써, 화학식 I, II, 또는 III의 아미노산을 비롯하여, 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 예로써, Lys일 수 있다. 적절한 아실 기와 알킬 기뿐만 아니라, 아실 또는 알킬 기를 포함하는 적절한 아미노산은 본 명세서에서 기술된다. 예로써, "아실화와 알킬화"로 이름 붙여진 섹션 하에 교시를 참고한다.

[0997] 다른 구체예에서, 확장 1-6개의 아미노산 (가령, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5개의 아미노산)은 양으로 하전된 아미노산, 예를 들면, 식 IV의 아미노산, 예를 들면, Lys이다. 본 명세서에서, 용어 "양으로 하전된 아미노산"은 생리학적 pH에서 측쇄의 원자 상에 양전하 (positive charge)를 포함하는, 임의의 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산을 지칭한다. 특정한 양상에서, 양으로 하전된 아미노산은 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 그리고 43 중에서 하나에서 위치된다. 특정 구체예에서, 양으로 하전된 아미노산은 위치 40에 위치된다.

[0998] 다른 경우에, 확장은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 아실화 또는 알킬화되고, 그리고 본 명세서에서 기술된 바와 같은 1-6개의 양으로 하전된 아미노산을 포함한다.

[0999] 또 다른 구체예에서, GIP 수용체에서 작동약 활성을 나타내는 유사체는 (i) 적어도 하나의 아미노산 변형을 갖는 SEQ ID NO: 1, (ii) 유사체의 위치 29에서 아미노산의 C-말단에 1개 내지 21개의 아미노산 (가령, 5 내지 18, 7 내지 15, 9 내지 12개의 아미노산)의 확장, 그리고 (iii) C-말단 연장외부 (가령, 위치 1-29 중에서 하나)에 위치되는 자연 발생 아미노산에 비-고유인 아실 또는 알킬 기를 포함하는 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 유사체는 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 포함한다. 특정한 양상에서, 아실 또는 알킬 기는 C4 내지 C30 지방 아실 또는 C4 내지 C30 알킬 기이다. 일부 구체예에서, 아실 또는 알킬 기는 스페이서, 예를 들면, 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 친수성 이중기능성 스페이서, 소수성 이중기능성 스페이서)를 거쳐 부착된다. 특정한 양상에서, 유사체는 알파 나선을 안정시키는 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys 사이에 염 가교, 또는 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 1개, 2개, 3개, 이상에서 알파, 알파-이중치환된 아미노산을 포함한다. 특정한 양상에서, 유사체는 DPP-IV 프로테아제 내성을 공여하는 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 1에서 DMIA, 위치 2에서 AIB를 부가적으로 포함한다. 추가의 아미노산 변형을 포함하는 유사체가 본 발명에서 예기된다.

[1000] 특정한 구체예에서, GIP 수용체 활성을 갖는 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP의 적어도 0.1% (가령, 적어도 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 또는 20%) 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP의 20% 이상 (가령, 50% 이상, 75% 이상, 100% 이상, 200% 이상, 300% 이상, 500% 이상)의 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 유사체는 GLP-1과 글루카곤 수용체 중에서 한쪽 또는 양쪽에서 인지가능한 작동약 활성을 나타낸다. 일부 양상에서, 이들 수용체 (GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 및/또는 글루카곤 수용체)에 대한 선택성은 1000-배 내에 있다. 가령, GIP 수용체 활성을 갖는 유사체의 GLP-1 수용체에 대한 선택성은 GIP 수용체 및/또는 글루카곤 수용체에 대한 선택성의 500-배 이하 (100-배 이내, 50-배 이내, 25배 이내, 15배 이내, 10배 이내) 일 수 있다.

[1001] 특정한 양상에서, 유사체는 SEQ ID NO: 657-669 중에서 한 가지의 구조를 포함한다.

[1002] 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 하기 변형을 포함하는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1)의 아미노산 서열을 포함한다: 위치 2에서 AIB, 위치 3에서 Glu, 위치 10에서 Lys, 위치 16에서 Glu, 위치 17에서 Gln, 위치 18에서 Ala, 위치 20에서 Lys, 위치 21에서 Glu, 위치 23에서 Ile, 위치 24에서 Ala; 여기서 위치 10에서 Lys는 C14 또는 C16 지방산으로 아실화되고, 그리고 여기서 C-말단 카르복실레이트는 아마이드로 대체된다. 특정한 구체예에서, 이러한 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 이의 N-말단 아미노산을 거쳐 디펩티드 D-Lys-사르코신에 부착된다.

[1003] 일부 구체예에 따라서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 임의적으로, GLP-1 작동약 및/또는 글루카곤 작동약 활성을 유지하는 1, 2, 3, 4, 또는 5개까지의 추가 변형을 갖는, SEQ ID NO: 70-514, 517-534, 또는 554 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함하거나, 이러한 서열로 본질적으로 구성되거나, 또는 이러한 서열로 구성된 다. 특정한 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 562-684, 및 1701-1776 중에서 한 가지의 아미노산을 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 3 글루카곤 관련된 펩티드는 SEQ ID NO: 1801-1908 중에서

한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.

[1004] 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드

[1005] 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드이다 (예로써, 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입되는 국제 (PCT) 공보 PCT/US2008/080973를 참고한다).

[1006] 하기 섹션에서 언급된 모든 생물학적 서열 (SEQ ID NO: 1301-1371)은 국제 특허 출원 PCT/US2008/080973에서 SEQ ID NO: 1-71에 상응한다.

[1007] 활성

[1008] 일부 구체예에 따라서, 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드 (이후, "클래스 4 펩티드"로 지칭됨)가 제시된다. 특정한 양상에서 글루카곤 길항약 활성을 갖는 클래스 4 펩티드가 제시된다. 글루카곤 길항약은 글루카곤 효현 작용의 억제에 요망되는 임의의 설정에서 이용될 것이다. 가장 직접적이고 명백한 효용은 당뇨병의 치료인데, 여기서 글루카곤 길항작용은 고혈당증의 전임상 모델에서 혈당 저하를 산출하는 것으로 증명되었다. 글루카곤 길항약은 부모 화합물의 길항약 활성을 유지하면서 화합물의 생물물리학적 안정성 및/또는 수성 용해성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 특정한 양상에서 클래스 4 펩티드는 순수한 글루카곤 길항약으로서 정의된다.

[1009] 용어 "글루카곤 길항약"은 글루카곤 활성을 상쇄시키거나, 또는 글루카곤 기능을 방해하는 화합물을 지칭한다. 가령, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 반응의 적어도 60% 저해 (가령, 적어도 70% 저해), 바람직하게는 적어도 80% 저해를 나타낸다. 일부 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 반응의 적어도 90% 저해를 나타낸다. 특정한 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 반응의 100% 저해를 나타낸다. 부가적으로, 약 1 μ M의 농도에서 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 약 20% 이하를 나타낸다. 일부 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 약 10% 이하를 나타낸다. 특정한 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 약 5% 이하를 나타낸다. 또 다른 특정한 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 0%를 나타낸다.

[1010] "순수한 글루카곤 길항약"은 검증된 시험관내 모델 분석평가를 이용하여 cAMP 생산에 의한 측정에서, 글루카곤 또는 GLP-1 수용체 활성의 검출된 자극을 발생시키지 않는 글루카곤 길항약이다 (예로써, PCT/US2008/080973를 참고한다). 가령, 순수한 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 약 5% 이하 (가령, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 약 0%)를 나타내고, 그리고 GLP-1 수용체에서 GLP-1에 의해 달성되는 최대 작용약 활성의 약 5% 이하 (가령, 약 4% 이하, 약 3% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 약 0%)를 나타낸다.

[1011] 따라서 일부 양상에서, 순수한 글루카곤 길항약 활성을 나타내는 클래스 4 펩티드가 제시된다. 일부 구체예에 따라서, 글루카곤 길항약은 시험관내 분석평가에서 cAMP 생산에 의한 측정에서, 글루카곤 수용체가 0.8 nM의 글루카곤 및 글루카곤 길항약과 동시에 접촉될 때, 글루카곤 수용체 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 적어도 50%의 최대한으로 감소시키는 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 글루카곤 길항약은 글루카곤 수용체 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 적어도 80%의 최대량으로 감소시킨다.

[1012] 클래스 4 펩티드는 글루카곤 길항약에 대하여 이전에 기술되었던 임의의 용도에 적합할 것으로 생각된다. 따라서 본 명세서에서 기술된 클래스 4 펩티드는 고혈당증을 치료하거나, 또는 글루카곤의 높은 혈액 수준 또는 높은 혈당 수준에 기인하는 다른 대사 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드를 이용하여 치료되는 환자는 가축이고, 그리고 다른 구체예에서, 치료되는 환자는 인간이다. 여러 연구에서 당뇨병 환자에서 글루카곤 억제의 결여는 부분적으로, 가속화된 글리코겐분해에 의한 식후 고혈당증의 원인이 되는 것으로 암시된다. 경구 내당 검사 (OGTT) 동안, 그리고 소마토스타틴-유도된 글루카곤 억제의 존재 또는 부재에서 혈당의 분석은 더욱 높은 글루카곤 수준을 갖는 개체에서 글루코오스의 유의미한 증가를 증명하였다. 따라서 본 발명의 클래스 4 펩티드는 고혈당증을 치료하는데 이용될 수 있고, 그리고 인슐린-의존성 또는 비-인슐린-의존성의 타입 I 진성 당뇨병, 타입 II 진성 당뇨병, 또는 임신 당뇨병을 비롯한 다양한 유형의 당뇨병을 치료하고, 그리고 신증, 망막병증 및 혈관 질환을 비롯한 당뇨 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[1013] 일부 구체예에서, 엑센딘-4의 말단 10개의 아미노산 (즉, SEQ ID NO: 1319의 서열 (GPSSGAPPPS))은 클래스 4

펩티드의 카르복시 말단에 연결된다. 이들 융합 단백질은 식욕을 억제하고 체중 감소/체중 유지를 유도하는 약리학적 활성을 가질 것으로 기대된다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1342의 클래스 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 포함하도록 더욱 변형되고, 그리고 체중 감소를 유도하거나 체중 유지를 보조하기 위해 개체에 투여될 수 있다. 더욱 구체적으로, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1302, SEQ ID NO: 1303, SEQ ID NO: 1304 SEQ ID NO: 1305, SEQ ID NO: 1306, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342, SEQ ID NO: 1343 및 SEQ ID NO: 1344로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 그리고 식욕을 억제하고 체중 감소/체중 유지를 유도하는데 이용되는, 클래스 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 투여된 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1346 또는 SEQ ID NO: 1347의 서열을 포함한다.

[1014] 식욕을 감소시키거나, 또는 체중 감소를 촉진하기 위한 이런 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 또는 약물-유도된 비만을 비롯한 다양한 원인의 비만을 치료하고, 그리고 혈관 질환 (관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 허혈성 재관류 등), 고혈압, 타입 II 당뇨병의 발병, 고지질혈증 및 근골격 질환을 비롯한 비만과 연관된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[1015] 본 발명의 클래스 4 펩티드는 단독으로, 또는 다른 항-당뇨성 또는 항-비만 작용제와 공동으로 투여될 수 있다. 당분야에 공지되거나 현재 연구 중인 항-당뇨성 작용제에는 인슐린, 설폰닐요소, 예를 들면, 톨부타미드 (Orinase), 아세트헥사미드 (Dymelor), 톨라자미드 (Tolinase), 클로르프로파미드 (Diabinese), 글리피지드 (Glucotrol), 글리부리드 (Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드 (Amaryl), 또는 글리클라지드 (Diamicon); 메글리티니드, 예를 들면, 레파글리니드 (Prandin) 또는 나테글리니드 (Starlix); 비구아니드, 예를 들면, 메포르민 (Glucophage) 또는 펜포르민; 티아졸리딘디온, 예를 들면, 로시글리타존 (Avandia), 피오글리타존 (Actos), 또는 트로글리타존 (Rezulin), 또는 기타 PPAR γ 저해제; 탄수화물 소화를 저해하는 알파 글루코시다아제 저해제, 예를 들면, 미글리톨 (Glyset), 아카르보스 (Precose/Glucobay); 액세나티드 (Byetta) 또는 프람린티드; 디펩티딜 펩티다아제-4 (DPP-4) 저해제, 예를 들면, 빌다글립틴 또는 시타글립틴; SGLT (나트륨-의존성 글루코오스 운반체) 저해제; 또는 FBPase (프럭토오스 1,6-비스포스포파타아제) 저해제가 포함된다.

[1016] 당분야에 공지되거나 현재 연구 중인 항-비만 작용제에는 펜에틸아민 타입 자극제, 펜테르민 (임의적으로, 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민과 함께), 디에틸프로피온 (Tenuate®), 펜디메트라진 (Prelu-2®, Bontril®), 벤즈페타민 (Didrex®), 시부트라민 (Meridia®, Reductil®)을 비롯한 식욕 억제제; 리모나반트 (Acomplia®), 기타 카나비노이드 수용체 길항약; 옥신토모돌린; 플루옥세틴 히드로에스테르 (Prozac); Qnexa (토피라메이트와 펜테르민), Excalia (부프로피온과 조니사미드) 또는 Contrave (부프로피온과 날트렉손); 또는 제니칼 (Orlistat) 또는 Cetilistat (일명, ATL-962)와 같은 리파아제 저해제, 또는 GT 389-255가 포함된다.

[1017] 본 발명의 클래스 4 펩티드는 또한, 이화 소모증 (catabolic wasting)을 앓는 환자에 투여될 수 있다. 암 환자의 절반 이상이 의도하지 않은 진행성 체중 감소, 약화, 그리고 적은 체지방과 근육으로 특징되는 이화 소모증을 경험하는 것으로 추정된다. 상기 증상은 AIDS 환자에서 동등하게 일반적이고, 그리고 또한, 박테리아와 기생충 질환, 류머티스성 관절염, 그리고 장, 간, 폐, 그리고 심장의 만성 질환에서 존재할 수 있다. 이것은 통상적으로, 식욕부진과 연관되고, 그리고 노화에서 장애로서 또는 물리적 외상의 결과로서 나타날 수 있다. 이화 소모증은 삶의 질을 떨어뜨리고, 기초 상태 (underlying condition)를 악화시키고, 그리고 사망의 주요 원인인 증상이다. 본 발명자들은 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드가 이화 소모증을 치료하기 위해 환자에 투여될 수 있을 것으로 기대한다.

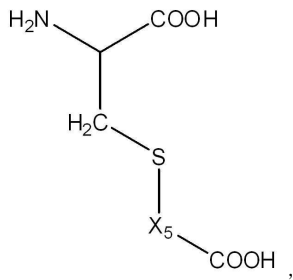
[1018] 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물은 당업자에게 공지된 표준 제약학적으로 허용되는 담체와 투여 루트를 이용하여 조제되고 환자에 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한, 제약학적으로 허용되는 담체와 공동으로 본 명세서에서 개시된 하나 이상의 클래스 4 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다. 제약학적 조성물은 유일한 제약학적 활성 성분으로서 클래스 4 펩티드를 포함하거나, 또는 클래스 4 펩티드는 하나 이상의 추가적인 활성제와 복합될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 본 발명의 클래스 4 펩티드 및 GLP-1 수용체를 활성화시키는 화합물 (가령, GLP-1, GLP-1 유사체, 엑센딘-4 유사체, 또는 이들의 유도체)을 포함하는 조성물이 제시된다. 일부 구체예에 따라서, 본 발명의 클래스 4 펩티드 및 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 제시된다. 대안으로, 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위한 제시된 조성물은 SEQ ID NO: 1342의 서열을 포함하고 SEQ ID NO: 1342의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열, 그리고 항-비만 펩티드를 더욱 포함할 수 있다. 적절한 항-비만 펩티드에는 US patent 5,691,309, 6,436,435 또는 US Patent application 20050176643에서 개시된 것들이 포함되고, 그리고

GLP-1, GIP (위 저해 폴리펩티드), MP1, PYY, MC-4, 렙틴이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[1019] 클래스 4 펩티드 구조

[1020] 일부 구체예에서, 위치 9 (글루카곤, SEQ ID NO: 1301)에서 정상적으로 발생하는 아스파르트산이 글루탐산 또는 시스테인-기초된 유도체로 치환되는 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드가 제시된다. 더욱 구체적으로, 첫 번째 아미노산 (des-His)의 결실 및 위치 9에서 글루탐산으로 아스파르트산의 치환은 일부 양상에서, 클래스 4 펩티드를 생산한다. 글루카곤의 아미노산 위치 9에서 설폰산 치환기가 치환된 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드는 카르복실산-기초된 아미노산과 유사하게 행동하지만 물리학적 성질, 예를 들면, 용해성에 대하여 몇몇 중요한 차이점을 갖는다. 전통적인 데스-His, Glu9 클래스 4 펩티드 내에 위치 9에서 등전자 글루탐산에 대해 치환될 때 호모시스테인 (hCysS03)은 부분 길항약 및 약한 작용약을 유지한다.

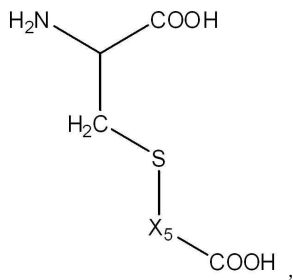
[1021] 일부 구체예에서, 첫 2개 내지 5개의 아미노산이 제거되고, 그리고 위치 9 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)가 hCys(S03), 호모글루탐산, β -호모글루탐산, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 대체되어, 고도로 특이적이고, 유효하고, 작용약 성질을 오염시키지 않는 호르몬 길항약으로서 기능하는 화합물을 제공하는 클래스 4 펩티드가 제시된다:



[1022] ,

[1023] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알키닐이다.

[1024] 일부 구체예에 따라서, N-말단으로부터 2개 내지 5개 아미노산 잔기의 결실, 그리고 고유 단백질의 위치 9에서 아스파르트산 잔기의 글루탐산, 호모글루탐산, β -호모글루탐산, 시스테인의 설폰산 유도체, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로의 치환에 의해, SEQ ID NO: 1301의 야생형 서열에 비하여 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 클래스 4 펩티드가 제시된다:



[1025] ,

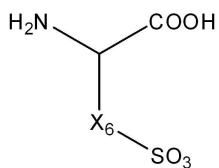
[1026] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알키닐이다.

[1027] 특정한 구체예에서, N-말단으로부터 2개 내지 5개의 아미노산 잔기의 결실 및 고유 글루카곤의 위치 9에서 Asp의 치환을 포함하는 클래스 4 펩티드는 3개까지의 아미노산 변형에 의해 더욱 변형된다. 가령, 클래스 4 펩티드는 1개, 2개, 또는 3개의 보존성 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 클래스 4 펩티드는 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함할 수도 있다:

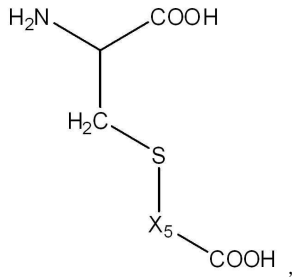
[1028] A. 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 연쇄를 거쳐 아실 기 또는 알킬 기에 공유 부착된 아미노산으로 위치 10, 20, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름)에서 1개 또는 2개 아미노산, 또는 클래스 4 펩티드의 N- 또는 C-말단 아미노산의 치환;

[1029] B. Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 그리고 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 위치 16, 17, 20, 21, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름)에서 1개 또는 2개 아미노산, 또는 클래스 4 펩티드의 N- 또는 C-말단 아미노산의 치환, 여기서 상기 군의 아미노산은 친수성 모이어티에 공유 결합된다;

- [1030] C. 클래스 4 펩티드의 N- 또는 C-말단에 대한 친수성 모이어티에 공유 결합된 아미노산의 부가;
- [1031] D. 위치 15 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로 Asp의 치환;
- [1032] E. 위치 16 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 Ser의 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로의 치환;
- [1033] F. SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따른 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 하나 이상에서 Aib로 치환;
- [1034] G. SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따른 위치 29에서 아미노산 또는 위치 28과 29에서 아미노산의 결실;
- [1035] H. 하전된 아미노산으로 위치 28에서 Asn 및 위치 29에서 Thr (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름) 각각 또는 둘 모두의 치환; 및/또는 SEQ ID NO: 1301의 C-말단에서 1개 내지 2개의 하전된 아미노산의 부가;
- [1036] I. 위치 27 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 Met의 Leu 또는 노르류신으로의 치환;
- [1037] J. SEQ ID NO: 1301의 C-말단에 대한 SEQ ID NO: 19-21과 53 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 갖는 펩티드의 부가; 여기서 위치 29 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 Thr은 Thr 또는 Gly이다; 그리고
- [1038] K. 아미드 또는 에스테르로 C-말단 카르복실레이트의 대체.
- [1039] 특정한 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 앞서 기술된 바와 같은 A, B, 또는 C의 아미노산 변형, 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 특정한 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 A, B, 및/또는 C의 아미노산 변형(들)에 더하여, 앞서 기술된 바와 같은 D 내지 K 중에서 한 가지의 아미노산 변형, 또는 이들의 조합을 더욱 포함한다.
- [1040] 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 글루카곤 펩티드를 포함하고, 여기서 첫 5개의 아미노산은 N-말단으로부터 제거되고, 그리고 나머지 N-말단 아미노기는 히드록실기 ("PLA6 유사체")로 대체되어 SEQ ID NO: 1339의 펩티드가 생산된다. 본 발명자들은 첫 5개 아미노산이 결실된 클래스 4 펩티드 유사체에서 페닐알라닌에 대한 페닐-젓산의 치환 및 위치 9에서 글루탐산의 치환 (고유 글루카곤에 비하여) 이들 클래스 4 펩티드 유사체의 효능을 더욱 증강시킨다는 것을 발견하였다.
- [1041] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드는 위치 4 (고유 글루카곤의 위치 9)에서 아스파르트산 잔기를 하기 일반 구조의 아미노산으로 치환함으로써 더욱 변형된다:



- [1042]
- [1043] 여기서 X_6 은 C1-C3 알킬, C2-C3 알켄 또는 C2-C3 알킬닐이고, 그리고 일부 구체예에서 X_6 은 C1-C3 알킬이고, 그리고 다른 구체예에서 X_6 은 C2 알킬이다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 글루카곤 펩티드를 포함하고, 여기서 첫 5개의 아미노산이 N-말단으로부터 제거되고, 그리고 위치 4 (고유 글루카곤의 위치 9)에서 아스파르트산 잔기가 시스테인 또는 호모시스테인으로 치환된다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1307과 SEQ ID NO: 1308로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 글루카곤 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1308로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 위치 4에서 아미노산은 호모시스테인이다.
- [1044] 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드는 위치 4 (고유 글루카곤의 위치 9)에서 아스파르트산 잔기를 글루탐산, 호모글루탐산, β -호모글루탐산, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환함으로써 더욱 변형된다:



[1045]

[1046] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알키닐이다. 특정한 구체예에서, X_5 는 C1 또는 C2 알킬이다.

[1047] 하지만, 본 발명자들은 des1-5 글루카곤 유사체 (즉, 첫 5개의 아미노산이 결실된 글루카곤 유사체)에서 PLA로 N-말단 페닐알라닌의 치환에 의해, 순수한 길항작용을 나타내는 유사체를 생산하기 위해 위치 4 (고유 글루카곤의 위치 9)에서 고유 아스파르트산 잔기의 추가 치환이 요구되지 않는다는 것을 발견하였다. 이러한 결과는 글루카곤 (2-29) 유사체의 높은 친화성 유효 길항약을 생산하기 위해 위치 4에서 고유 아스파르트산 잔기가 치환되어야 한다는 기존 교시에 비추어 놀라운 것이다. PLA 치환의 이용은 Asp9 유사체의 상대적 효능을 Glu9와 hCys(SO₃H)9 유사체의 효능에 필적하는 지점까지 향상시킨다.

[1048] 3,4-2F-페닐알라닌 (3,4-2F-Phe), 2-나프티알라닌 (2-Nal), N-아실-페닐알라닌 (Ac-Phe), 알파-메틸히드로신남산 (MCA) 및 벤질말론산 (BMA)을 비롯한 다른 페닐알라닌 유사체로 페닐알라닌 잔기의 치환은 PLA 치환만큼 강력하게 실행되지 않았다.

[1049] 위치 4와 5를 비롯하여, 위치 6 (고유 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 이외의 위치에서 PLA의 치환은 PLA6 유사체가 약간 확장된 N-말단을 갖는 글루카곤 유사체보다 훨씬 강한 길항약이라는 것을 드러낸다. 본 발명은 또한, N-말단 아미노기가 아실화되고 알킬화된 "O-말단" 펩티드로 치환되는 유사체를 포함한다.

[1050] 더 나아가, PLA6 치환은 길항약의 효능을 증가시킬 뿐만 아니라 폐길화에서 결정적인 역할을 수행한다. PLA6 유사체는 글루카곤 효현작용의 복구 없이 선택적으로 폐길화될 수 있다. PLA 치환의 부재에서, 유사체의 폐길화는 놀랍게도, 글루카곤 효현작용을 유도한다. 이러한 글루카곤 효현작용은 폐길화되는 PLA6 유사체에서 관찰되지 않는다. 위치 3, 6과 19 (고유 글루카곤의 위치 8, 11과 19) 및 N-말단 아미노산 잔기를 비롯하여, 폐길화를 위한 몇몇 부위가 조사되었다. 일부 구체예에서, 폐길화는 위치 19 (고유 글루카곤의 위치 24)에서 일어나는데, 그 이유는 상기 부위가 가장 강력하고 선택적인 글루카곤 길항작용을 나타내기 때문이다.

[1051] 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 A-B-C의 일반 구조를 포함하고, 여기서 A는 하기와 같이 구성된 군에서 선택된다:

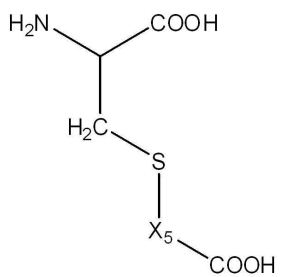
[1052] (i) 페닐 젓산 (PLA);

[1053] (ii) PLA의 옥시 유도체;

[1054] (iii) 펩티드의 2개의 구조성 아미노산이 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결되는 2개 내지 6개의 아미노산의 펩티드;

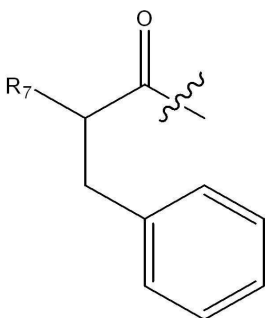
[1055] B는 SEQ ID NO: 1301의 아미노산 i 내지 26을 나타내고, 여기서 i는 3, 4, 5, 6, 또는 7이고, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 임의적으로 포함한다:

[1056] (iv) 위치 9 (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름)에서 Asp가 Glu, Cys의 설포산 유도체, 호모글루탐산, β-호모글루탐산, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환된다:



[1057]

- [1058] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알킬닐이다.
- [1059] (v) 위치 10, 20, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름)에서, 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 연쇄를 거쳐 아실 또는 알킬 기에 공유 부착된 아미노산으로 1개 또는 2개 아미노산의 치환;
- [1060] (vi) 위치 16, 17, 20, 21, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따름)에서, Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 그리고 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 1개 또는 2개 아미노산의 치환, 여기서 상기 군의 아미노산은 친수성 모이어티에 공유 부착된다;
- [1061] (vii) 위치 15 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 Asp는 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로 치환된다;
- [1062] (viii) 위치 16 (SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따름)에서 Ser은 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로 치환된다;
- [1063] (ix) SEQ ID NO: 1301의 아미노산 넘버링에 따른 위치 16, 20, 21, 그리고 24 중에서 하나 이상에서 Aib로 치환;
- [1064] 그리고 C는 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고:
- [1065] (x) X;
- [1066] (xi) X-Y;
- [1067] (xii) X-Y-Z; 그리고
- [1068] (xiii) X-Y-Z-R10,
- [1069] 여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이고; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이고; Z는 Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴 (Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe), 또는 하전된 아미노산이고; 여기서 R10은 SEQ ID NO: 1319-1321과 1353로 이루어진 군에서 선택되고; 그리고
- [1070] (xiv) C-말단 카르복실레이트가 아마이드로 대체되는 (x) 내지 (xiii) 중에서 한 가지.
- [1071] 특정한 양상에서, 클래스 4 펩티드는 PLA의 옥시 유도체를 포함한다. 본 명세서에서 "PLA의 옥시 유도체"는 히드록실 기가 O-R₁₁로 대체되는 PLA의 변형된 구조를 포함하는 화합물을 지칭하고, 여기서 R₁₁은 화학적 모이어티이다. 이와 관련하여, PLA의 옥시 유도체는 예로써, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르일 수 있다.
- [1072] PLA의 옥시 유도체를 만드는 방법은 당분야에 공지되어 있다. 가령, 옥시 유도체가 PLA의 에스테르일 때, 에스테르는 PLA의 히드록실 및 구핵 원자를 보유하는 카르보닐의 반응에 의해 형성될 수 있다. 구핵 원자는 아민 또는 히드록실이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 적절한 구핵 원자일 수 있다. 따라서 PLA의 에스테르는 식 IV의 구조를 포함할 수 있다:



- [1073]
- [1074] 식 IV
- [1075] 여기서 R₇은 PLA의 히드록실 및 구핵 원자를 보유하는 카르보닐의 반응 시에 형성된 에스테르이다.
- [1076] 구핵 원자를 보유하는 카르보닐 (이것은 PLA의 히드록실과 반응하여 에스테르를 형성한다)은 예로써, 카르복실산, 카르복실산 유도체, 또는 카르복실산의 활성화된 에스테르일 수 있다. 카르복실산 유도체는 아실 염화물,

산 무수물, 아마이드, 에스테르, 또는 니트릴일 수 있지만 이들에 국한되지 않는다. 카르복실산의 활성화된 에스테르는 예로써, N-히드록시숙신이미드 (NHS), 토실레이트 (Tos), 카르보다이미드, 또는 헥사플루오르포스페이트일 수 있다. 일부 구체예에서, 카르보다이미드는 1,3-디시클로헥실카르보다이미드 (DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보다이미드 염산염 (EDC), 또는 1,3-디이소프로필카르보다이미드 (DICD)이다. 일부 구체예에서, 헥사플루오르포스페이트는 헥사플루오르포스페이트 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오르포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리페닐리디노포스포늄 헥사플루오르포스페이트 (PyBOP), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오르포스페이트 (HATU), 그리고 o-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-우로늄-헥사플루오르-포스페이트 (HBTU)로 이루어진 군에서 선택된다.

[1077] 히드록실 기 (가령, PLA의 히드록실)와의 반응으로부터 에테르를 만드는 방법 역시 당분야에 공지되어 있다. 가령, PLA의 히드록실 기는 할로겐화된 알킬 또는 토실화된 알킬 알코올과 반응하여 에테르 결합이 형성될 수 있다.

[1078] 일반적으로, R₁₁의 화학적 모이어티는 클래스 4 펩티드의 활성을 감소시키지 않는 것이다. 일부 구체예에서, 화학적 모이어티는 클래스 4 펩티드의 활성, 안정성, 및/또는 용해성을 증강시킨다.

[1079] 특정한 구체예에서, 산소-내포 결합 (가령, 에스테르 또는 에테르 결합)을 거쳐 PLA에 결합된 화학적 모이어티는 중합체 (가령, 폴리알킬렌 글리콜), 탄수화물, 아미노산, 펩티드, 또는 지질, 예를 들면, 지방산 또는 스테로이드이다.

[1080] 특정한 구체예에서, 화학적 모이어티는 아미노산이고, 이것은 임의적으로, 펩티드의 일부이고, 따라서 화학식 IV는 depsi펩티드이다. 이와 관련하여, PLA는 클래스 4 펩티드의 N-말단 아미노산 잔기 이외의 위치에 있을 수 있고, 따라서 클래스 4 펩티드는 PLA 잔기의 N-말단에 하나 이상 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 이상)의 아미노산을 포함한다. 가령, 클래스 4 펩티드는 위치 n에서 PLA를 포함할 수 있고, 여기서 n은 클래스 4 펩티드의 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1081] PLA 잔기에 N-말단의 아미노산은 합성 또는 자연 발생일 수 있다. 특정한 구체예에서, PLA에 N-말단인 아미노산은 자연 발생 아미노산이다. 일부 구체예에서, PLA에 N-말단인 아미노산은 고유 글루카곤의 N-말단 아미노산이다. 가령, 클래스 4 펩티드는 N-말단에서 SEQ ID NO: 1354-1358 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 PLA는 에스테르 결합을 거쳐 트레오닌에 연결된다:

[1082] SEQ ID NO: 1354 His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1083] SEQ ID NO: 1355 Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1084] SEQ ID NO: 1356 Gln-Gly-Thr-PLA

[1085] SEQ ID NO: 1357 Gly-Thr-PLA

[1086] SEQ ID NO: 1358 Thr-PLA

[1087] 대안적 구체예에서, 하나 이상의 N-말단 아미노산은 고유 글루카곤의 아미노산 이외의 아미노산으로 치환될 수 있다. 가령, 클래스 4 펩티드가 위치 5 또는 6에서 아미노산으로서 PLA를 포함할 때, 위치 1 및/또는 위치 2에서 아미노산은 디펩티드 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키는 아미노산이다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 길항 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (AIB)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 또한, 예로써 클래스 4 펩티드가 위치 4, 5, 또는 6에서 아미노산으로서 PLA를 포함할 때, 클래스 4 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와는 대조적으로 글루탐산일 수 있다. 본 발명의 예시적인 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 N-말단에서 SEQ ID NO: 1359-1361 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.

[1088] 식 IV의 화합물을 포함하는 클래스 4 펩티드에 관하여, 중합체는 임의의 중합체일 수 있고, 단서로써 이것은 PLA의 히드록실 기와 반응할 수 있다. 중합체는 구핵 원자를 보유하는 카르보닐을 자연적으로 또는 정상적으로 포함하는 것일 수 있다. 대안으로, 중합체는 카르보닐을 보유하는 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수

있다. 중합체는 하기 중에서 한 가지의 유도체화된 중합체일 수 있다: 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 및 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 산화물, 폴리알킬렌 테레프탈레이트를 비롯한 이들의 유도체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 비롯한 아크릴과 메타크릴 에스테르의 중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로겐화물, 폴리(비닐 아세테이트), 그리고 폴리비닐피롤리돈을 비롯한 폴리비닐 중합체, 폴리글리콜리드, 폴리실록산, 폴리우레탄과 이의 공중합체, 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시-프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 트리아세테이트, 그리고 셀룰로오스 설페이트 나트륨 염을 비롯한 셀룰로오스, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 산화물), 그리고 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)를 비롯한 폴리에틸렌, 그리고 폴리스티렌.

- [1089] 중합체는 합성 생물분해성 중합체 (가령, 젖산과 글리콜산의 중합체, 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부티산), 폴리(발레르산), 그리고 폴리(락티드-카프로락톤)), 그리고 자연 생물분해성 중합체 (가령, 알기네이트 및 텍스트란과 셀룰로오스를 비롯한 다른 다당류, 콜라겐, 이들의 화학적 유도체 (치환, 화학적 기, 예를 들면, 알킬, 알킬렌의 부가, 히드록실화, 산화, 그리고 당업자에 의해 일과적으로 만들어지는 기타 변형)를 비롯한 생물분해성 중합체, 알부민 및 다른 친수성 단백질 (가령, 제인과 기타 프롤라민 및 소수성 단백질))뿐만 아니라 이들의 임의의 공중합체 또는 혼합물일 수 있다. 일반적으로, 이들 물질은 생체내에서 효소적 가수분해 또는 물에 노출에 의해, 또는 표면 또는 벌크 부식에 의해 분해된다.
- [1090] 중합체는 생물접합성 중합체, 예를 들면, H. S. Sawhney, C. P. Pathak and J. A. Hubbell in *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587 (이의 교시는 본 발명에 참고문헌으로 편입된다)에 의해 기술된 생물부식성 히드로겔, 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)일 수 있다.
- [1091] 일부 구체예에서, 중합체는 물-용해성 중합체이다. 적절한 물-용해성 중합체는 당분야에 공지되어 있고, 여기에는 예로써 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC; Klucel), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC; Methocel), 니트로셀룰로오스, 히드록시프로필 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 부틸셀룰로오스, 히드록시프로필 펜틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 (Ethocel), 히드록시에틸 셀룰로오스, 다양한 알킬 셀룰로오스와 히드록시알킬 셀룰로오스, 다양한 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스, 비닐 아세테이트/크로톤산 공중합체, 폴리-히드록시알킬 메타크릴레이트, 히드록시메틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 공중합체, 폴리메타크릴산, 폴리메틸메타크릴레이트, 말레산 무수물/메틸 비닐 에테르 공중합체, 폴리 비닐 알코올, 나트륨과 칼슘 폴리아크릴산, 폴리아크릴산, 산성 카르복시 중합체, 카르복시폴리메틸렌, 카르복시비닐 중합체, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체, 폴리메틸비닐에테르-말레산 무수물, 카르복시메틸아미드, 칼륨 메타크릴레이트 디비닐벤젠 공중합체, 폴리옥시에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 그리고 이들의 유도체, 염, 그리고 조합이 포함된다.
- [1092] 특정 구체예에서, 중합체는 예로써, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 비롯한 폴리알킬렌 글리콜이다.
- [1093] 탄수화물은 임의의 탄수화물일 수 있고, 단서로써 이것은 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하거나 포함하도록 만들어진다. 탄수화물은 예로써, 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수 있다. 이와 관련하여, 탄수화물은 단당류 (가령, 글루코오스, 갈락토오스, 프럭토오스), 이당류 (가령, 수크로오스, 락토오스, 말토오스), 올리고당류 (가령, 라피노오스, 스타키오스), 다당류 (전분, 아밀라아제, 아밀로펙틴, 셀룰로오스, 키틴, 칼로오스, 라미나린, 크실란, 만난, 후코이단, 갈락토만난의 유도체화된 형태)일 수 있다.
- [1094] 식 IV의 화합물을 포함하는 클래스 4 펩티드에 관하여, 지질은 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하는 임의의 지질일 수 있다. 지질은 예로써, 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수 있다. 이와 관련하여, 지질은 지방산 (가령, C4-C30 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민),

글리세롤지질 (가령, 단일-, 이중-, 삼중-치환된 글리세롤), 글리세로포스포지질 (가령, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린), 스펡고지질 (가령, 스펡고신, 세라미드), 스테롤 지질 (가령, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 사카로지질, 또는 폴리케티드의 유도체일 수 있다. 일부 구체예에서, 지질은 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 포스포지질이다.

[1095] 일부 구체예에서, R_7 은 약 100 kDa 또는 그 이하, 예를 들면, 약 90 kDa 또는 그 이하, 약 80 kDa 또는 그 이하, 약 70 kDa 또는 그 이하, 약 60 kDa 또는 그 이하, 약 50 kDa 또는 그 이하, 약 40 kDa 또는 그 이하의 분자량을 갖는다. 따라서 R_7 은 약 35 kDa 또는 그 이하, 약 30 kDa 또는 그 이하, 약 25 kDa 또는 그 이하, 약 20 kDa 또는 그 이하, 약 15 kDa 또는 그 이하, 약 10 kDa 또는 그 이하, 약 5 kDa 또는 그 이하, 또는 약 1 kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[1096] 대안적 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 2개 내지 6개의 아미노산의 펩티드를 A로서 포함하고, 여기서 상기 펩티드의 2개의 구조성 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결된다. 에스테르 또는 에테르 결합은 예로써, 아미노산 2와 3, 3과 4, 4와 5, 또는 5와 6 사이에 존재할 수 있다. 임의적으로, 펩티드는 중합체 (가령, 친수성 중합체)에 연쇄, 알킬화, 또는 아실화를 비롯하여, 다른 화학적 모이어티에 공유 연쇄에 의해 더욱 변형될 수 있다.

[1097] 일반 구조 A-B-C를 포함하는 클래스 4 펩티드에 관하여, B는 고유 글루카곤의 아미노산, 예를 들면, SEQ ID NO: 1301의 i 내지 26을 나타내고, 여기서 i는 3, 4, 5, 6, 또는 7이고, 하나 이상의 아미노산 변형을 임의적으로 포함한다. 특정한 구체예에서, B는 SEQ ID NO: 1301의 아미노산 7 내지 26을 나타내고, 임의적으로 더욱 변형된다.

[1098] 일부 구체예에서, B는 3개까지의 아미노산 변형에 의해 변형된다. 가령, SEQ ID NO: 1301의 고유 아미노산 서열을 나타내는 B는 하나 이상의 보존성 아미노산 변형에 의해 변형된다.

[1099] 다른 구체예에서, B는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 (iv) 내지 (ix)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, B는 아미노산 변형 (v)와 (vi) 중에서 한쪽 또는 양쪽을 포함한다. 더욱 특정한 구체예에서, B는 (v)와 (vi)에 더하여, (iv), (vii), (viii), 그리고 (ix)로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 변형 중에서 한 가지 또는 조합을 포함한다.

[1100] 다른 특정한 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 C-말단에서 하나 이상의 하전된 아미노산을 포함한다. 가령, Y 및/또는 Z는 하전된 아미노산, 예를 들면, Lys, Arg, His, Asp, 그리고 Glu일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 Z의 C-말단에 1개 내지 2개의 하전된 아미노산 (가령, Lys, Arg, His, Asp, 그리고 Glu)을 포함한다. 특정한 양상에서, Z, 그 이후에 1개 내지 2개의 하전된 아미노산은 R10을 포함하지 않는다.

[1101] 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 클래스 4 펩티드의 아미노산 잔기에 공유 결합된 친수성 모이어티를 포함한다. 가령, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따른 위치 1, 16, 20, 21, 또는 24에서 아미노산에 공유 부착된 친수성 모이어티를 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 친수성 모이어티는 클래스 4 펩티드의 C-말단 아미노산에 부착되고, 이것은 일부 경우에, Z의 C-말단에 1 또는 11개 아미노산이다. 또 다른 구체예에서, 친수성 모이어티는 PLA에 부착되고, 여기서 A는 PLA, PLA-Phe, 또는 PLA-Thr-Phe이고, 여기서 PLA는 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 다른 구체예에서, 친수성 모이어티를 포함하는 아미노산은 클래스 4 펩티드의 N- 또는 C-말단에 부가된다. 다른 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 아실 기 또는 알킬 기를 포함한다. 가령, 아실화 또는 알킬화는 SEQ ID NO: 1301의 넘버링에 따른 위치 10, 20, 또는 24에서 아미노산의 측쇄로부터 떨어져 일어날 수 있다. 대안적 구체예에서, 아실화 또는 알킬화는 클래스 4 펩티드의 C-말단 아미노산의 측쇄로부터 떨어져 일어나고, 이것은 일부 경우에, Z의 C-말단에 1 또는 11개 아미노산이다. 또 다른 구체예에서, A가 PLA, PLA-Phe, 또는 PLA-Thr-Phe일 때, PLA는 아실 또는 알킬 기를 포함하도록 변형된다.

[1102] 예시적 구체예

[1103] 클래스 4 펩티드는 임의의 합성 또는 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있고, 단서로써 상기 펩티드의 적어도 2개의 구조성 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결된다. 특정한 구체예에서, 펩티드는 고유 글루카곤의 아미노산을 포함한다. 가령, 펩티드는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1301)의 j 내지 6을 포함할 수 있고, 여기서 j는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 대안으로, 펩티드는 하나 이상의 아미노산 변형을 갖는 SEQ ID NO: 1301의

N-말단에 기초된 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 위치 1 및/또는 위치 2에서 아미노산은 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 가령, 펩티드는 클래스 4 펩티드의 위치 1에서 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산을 포함할 수 있다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 길항약 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (AIB)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 또한, 예로써 클래스 4 펩티드의 위치 3에서 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와는 대조적으로 글루탐산일 수 있다. 따라서 클래스 4 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

- [1104] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1368);
- [1105] Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1369); 또는
- [1106] Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1370);
- [1107] 여기서 Xaa1은 His, D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되고; Xaa2는 Ser, D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (AIB)으로 이루어진 군에서 선택되고; 그리고 Xaa3은 Gln 또는 Glu이다.
- [1108] 본 발명에서는 또한, 클래스 4 펩티드의 C-말단 아미노산이 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산 기를 치환하는 아마이드 기를 갖는 구체예를 포함한다.
- [1109] 클래스 4 펩티드가 폐길화되는 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 단축된 글루카곤 펩티드, 구체적으로 6-29를 포함하고, 여기서 "N-말단" 아미노산은 PLA (페닐-젓산)이다. 이런 글루카곤 유도체는 독특한 효능을 나타낸다. 이들은 고유 N-말단 페닐알라닌을 갖는 펩티드보다 더욱 강력한 펩티드이고, 그리고 이들은 고유 페닐알라닌에서는 관찰되지 않는 폐길화에 기인하는 임의의 글루카곤 효현작용을 억제한다. 최종적으로, 기존 문헌에서는 위치 9에서 고유 아스파르트산의 치환이 길항약 활성화에 요구된다고 확립하지만, 본 발명자들은 이런 치환이 PLA6-(6-29) 글루카곤 유사체에서 더 이상 필요하지 않다는 놀라운 결과를 발견하였다.
- [1110] 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드의 아미노산은 적어도 하나의 시스테인 잔기로 치환되고, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예로써, 말레이미도, 비닐 설펜, 2-피리딜티오, 할로알킬, 그리고 할로아실을 비롯한 티올 반응성 시약으로 더욱 변형된다. 이들 티올 반응성 시약은 카르복시, 케토, 히드록실, 그리고 에테르 기뿐만 아니라 다른 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 단위를 내포할 수 있다. 대안적 구체예에서, 클래스 4 펩티드의 아미노산은 리신으로 치환되고, 그리고 치환 리신 잔기의 측쇄는 아민 반응성 시약, 예를 들면, 카르복실산의 활성화 에스테르 (숙신이미도, 무수물 등) 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 알데히드를 이용하여 더욱 변형된다. 일부 구체예에 따라서, 고유 펩티드의 위치 12에 상응하는 리신 잔기는 아르기닌으로 치환되고, 그리고 단일 리신 치환이 고유 펩티드의 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 상응하는 아미노산 중에서 하나에 대해 삽입되거나, 또는 리신이 클래스 4 펩티드의 N- 또는 C-말단에 추가된다.
- [1111] 다른 구체예에서, 고유 펩티드의 위치 27에 상응하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해 (oxidative degradation)를 예방하기 위해 류신 또는 노르류신으로 교체된다.
- [1112] 일부 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 4 펩티드는 글루카곤 수용체에서 활성화 및/또는 효능에 영향을 주지 않으면서 글루카곤 펩티드의 C-말단의 1개 또는 2개 아미노산의 절두 또는 결실 (즉, 고유 글루카곤의 위치 29 또는 위치 28과 29에서 아미노산의 절두)에 의해 더욱 변형된다. 이와 관련하여, 본 명세서에서 기술된 클래스 4 펩티드는 예로써, 본 명세서에서 기술된 바와 같은 클래스 4 펩티드 활성을 결과하는 하나 이상의 변형을 갖는 고유 글루카곤 펩티드 (SEQ ID NO: 1301)의 아미노산 1-27, 1-28, 2-27, 2-28, 3-27, 3-28, 4-27, 4-28, 5-27, 5-28, 6-27, 또는 6-28로 본질적으로 구성되거나, 또는 구성된다.
- [1113] 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드는 또한, 글루카곤 펩티드의 기능에 중요하지 않은 것으로 알려져 있는 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 치환은 SEQ ID NO: 1339의 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22, 23 또는 24로 이루어진 군에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 위치에서 보존성 아미노산 치환이다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1342의 유도체 펩티드를 포함하고, 여기서 글루카곤 펩티드는 위치 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13과 14에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산 위치에서 SEQ ID NO: 1342에 비하여 추가의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1342의 위치 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13과 14에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 일부 구체예에서, 고유 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는

29에 상응하는 아미노산, 그리고 더욱 구체적으로, 위치 21 및/또는 24에서 아미노산은 시스테인 또는 리신으로 치환되고, 여기서 PEG 사슬이 치환된 시스테인 또는 리신 잔기에 공유 부착된다.

[1114] 일부 구체예에 따라서, 변형된 클래스 4 펩티드는 상기 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 여기서 글루카곤 사슬의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 폐길화된 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1312, 그리고 SEQ ID NO: 1322로 이루어진 군에서 선택되는 펩티드를 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 위치 11과 19에서 아미노산에 연결된 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 그리고 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다.

[1115] 일부 구체예에 따라서, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 클래스 4 펩티드가 제시된다:

[1116] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Xaa-Asn-Thr-R₂
(SEQ ID NO: 1309),

[1117] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Gln-Trp-Leu- Xaa-Asn-Thr-R₂
(SEQ ID NO: 1310),

[1118] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(SEQ ID NO: 1311), 그리고

[1119] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe- Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(SEQ ID NO: 1312),

[1120] 여기서 위치 4에서 Xaa = 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인, 위치 7에서 Xaa = Lys 또는 Arg, 위치 10에서 Xaa = 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산 또는 호모시스테인; 위치 11에서 Xaa = Ser, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌, 위치 16에서 Xaa = Asp, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌, 위치 19에서 Xaa = Gln, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌, 위치 22에서 Xaa = Met, Leu 또는 Nle, R₁ = OH 또는 NH₂, 그리고 R₂ = COOH 또는 CONH₂이고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1309의 경우에 위치 11, SEQ ID NO: 1310의 경우에 위치 16, SEQ ID NO: 1311의 경우에 위치 19, 그리고 SEQ ID NO: 1312의 경우에 위치 16과 19에서 폐길화되고, 단서로써 위치 4에서 Xaa = 아스파르트산일 때, R₁은 OH이다. 일부 구체예에 따라서, 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310 또는 SEQ ID NO: 1311의 서열을 포함하고, 여기서 R₁은 OH이고 R₂는 CONH₂이다. 일부 구체예에서, 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310 또는 SEQ ID NO: 1311의 서열을 포함하고, 여기서 R₁은 OH이고, R₂는 CONH₂이고, 그리고 위치 4에서 아미노산은 아스파르트산이고, 그리고 추가의 구체예에서, 이런 펩티드는 SEQ ID NO: 1319의 서열을 포함하는 카르복시 말단 연결을 포함한다.

[1121] 일부 구체예에 따라서, 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1313, SEQ ID NO: 1314, 그리고 SEQ ID NO: 1316으로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1309와 SEQ ID NO: 1313의 경우에 위치 11에서 폐길화되고, SEQ ID NO: 1310의 경우에 위치 16에서 폐길화되고, 그리고 SEQ ID NO: 1310과 SEQ ID NO: 1314의 경우에 위치 19에서 폐길화된다. 일부 구체예에서, 글루카곤 작용약은 SEQ ID NO: 1313 또는 SEQ ID NO: 1314의 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 갖는다. 일부 구체예에 따라서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1318의 서열을 포함한다.

[1122] 일부 구체예에 따라서, 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 글루카곤 펩티드의 용해성, 안정성 및/또는 약물동력학을 향상시키기 위해 혈장 단백질이 상기 펩티드의 아미노산 측쇄에 공유 연결된다. 가령, 혈청 알부민은 본 명세서에서 제공된 클래스 4 펩티드에 공유 결합될 수 있다. 일부 구체예에서, 혈장 단백질은 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 상응하는 아미노산에 공유 결합된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 혈장 단백질은 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16 또는 24에 상응하는 아미노산에 결합되고, 여기서 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1303, SEQ ID NO: 1304, SEQ ID NO: 1305, SEQ ID NO: 1306, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1311, SEQ ID NO: 1312, SEQ ID NO: 1322, SEQ ID NO: 1323, SEQ ID NO: 1324, SEQ ID NO: 1325, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1327, SEQ ID NO: 1328, SEQ ID NO: 1336 및 SEQ ID NO: 1339의 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ

ID NO: 1311 및 SEQ ID NO: 1312로 이루어진 군에서 선택되는 펩티드를 포함한다.

- [1123] 일부 구체예에 따라서, 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 글루카곤 펩티드의 용해성, 안정성 및/또는 약물동력학을 향상시키기 위해 면역글로불린 분자의 Fc 부분을 나타내는 선형 아미노산 서열이 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드의 아미노산 측쇄에 공유 연결된다. 가령, 면역글로불린 분자의 Fc 부분을 나타내는 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1339, 또는 이들의 글루카곤 유사체의 글루카곤 펩티드의 위치 11, 12, 15, 16, 19, 21 또는 24에 공유 결합될 수 있다. 일부 구체예에서, Fc 펩티드는 SEQ ID NO: 1306, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308 또는 SEQ ID NO: 1336의 클래스 4 펩티드의 위치 11 또는 19에 공유 결합된다. Fc 부분은 통상적으로, IgG로부터 단리되지만, 임의의 면역글로불린으로부터 Fc 펩티드 단편은 동등하게 기능해야 한다. 일부 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 1303, SEQ ID NO: 1304, SEQ ID NO: 1305, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, 그리고 SEQ ID NO: 1339로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 Fc 부분은 고유 글루카곤 펩티드의 16, 17, 20, 21, 24 또는 29의 상응하는 위치에 연결된다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311 및 SEQ ID NO: 1312로 이루어진 군에서 선택되는 글루카곤 펩티드를 포함하고, 여기서 Fc 펩티드는 각각, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311의 위치 11, 16 또는 19에서, 그리고 SEQ ID NO: 1312의 경우에 위치 11과 19 둘 모두에서 위치되는 아미노산의 측쇄에 결합된다.
- [1124] 본 발명의 특정한 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1362, 1364-1367, 그리고 1371 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1125] 용해성을 향상시키기 위한 변형
- [1126] 클래스 4 펩티드는 일부 양상에서 글루카곤 길항약 활성을 유지하면서 수성 용액에서 생리학적 pH에서 펩티드의 용해성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 고유 펩티드의 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24와 29에 상응하는 위치, 또는 C-말단에서 친수성 기의 도입은 부모 화합물 길항약 활성을 유지하면서 생리학적 pH를 갖는 용액에서 결과의 클래스 4 펩티드의 용해성을 향상시킬 수 있다. 이런 이유로, 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드의 아미노산 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24와 29에 상응하는 아미노산, 또는 N- 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 하나 이상의 친수성 기를 포함하도록 더욱 변형된다. 추가의 구체예에서, 고유 글루카곤 펩티드의 아미노산 위치 16과 24에 상응하는 아미노산의 측쇄는 친수성 기에 공유 결합되고, 그리고 일부 구체예에서, 친수성 기는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다.
- [1127] 본 발명자들은 또한, 펩티드의 작동약 성질을 유지하면서 펩티드의 용해성을 증강시키기 위해 고유 글루카곤이 이의 카르복시 말단에서 전하를 도입함으로써 변형될 수 있다는 것을 발견하였다. 증강된 용해성은 거의 중성 pH에서 글루카곤 용액의 제조와 보관을 가능하게 한다. 상대적으로 중성 pH (가령, 약 6.0 내지 약 8.0의 pH)에서 글루카곤 용액의 조제는 클래스 4 펩티드의 장기 안정성을 향상시킨다.
- [1128] 이번에도, 본 발명자들은 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드가 부모 단백질의 길항약 성질을 유지하면서 수성 용액에서 상대적으로 중성 pH (가령, 약 6.0 내지 약 8.0의 pH)에서 그들의 용해성을 증강시키기 위해 유사하게 변형될 수 있을 것으로 기대한다. 따라서 본 발명의 일부 구체예는 고유 비-하전된 아미노산의 하전된 아미노산으로의 치환, 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산의 부가에 의해 펩티드에 전하를 추가하기 위해 야생형 글루카곤 (SEQ ID NO: 1301)의 위치 6-29에 존재하는 고유 아미노산에 비하여 더욱 변형된 SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드에 관계한다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드의 1개 내지 3개의 비-하전된 고유 아미노산이 하전된 아미노산으로 대체된다. 일부 구체예에서, 하전된 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루탐산으로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 구체적으로, 본 발명자들은 고유 글루카곤에 비하여 상응하는 위치 28 및/또는 29에서 정상적으로 발생하는 아미노산의 하전된 아미노산으로의 치환 및/또는 클래스 4 펩티드의 카르복시 말단에서 1개 내지 2개의 하전된 아미노산의 부가가 수성 용액에서 생리학적으로 관련된 pH (즉, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH)에서 클래스 4 펩티드의 용해성과 안정성을 증강시킨다는 것을 발견하였다. 따라서 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드의 이런 변형은 부모 펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서 수성 용액에서, 특히 약 5.5 내지 약 8.0 범위의 pH에서 용해성에 대한 유사한 효과를 가질 것으로 기대된다.
- [1129] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드는 고유 글루카곤에 비하여 상응하는 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산의 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)으로의 치환, 그리고 임의적으로, 펩티드의 카르복시 말단에 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)의 부가에 의해 변형된다. 대안적 구체예에서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드는 고유 글루카곤에 비하여 상응하는 위

치 29에서 고유 아미노산의 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로의 치환, 그리고 임의적으로, 펩티드의 카르복시 말단 상에서 1개 또는 2개 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)의 부가에 의해 변형된다. 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1341의 아미노산 서열을 포함하고, 단서로써 SEQ ID NO: 1341의 위치 23 또는 24에서 적어도 하나의 아미노산이 산성 아미노산으로 치환되고, 및/또는 추가의 산성 아미노산이 SEQ ID NO: 1341의 카르복시 말단에서 부가된다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 Asp, Glu, 시스테인 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다.

[1130] 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 길항약은 SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342, SEQ ID NO: 1343 또는 SEQ ID NO: 1344의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 위치 23 또는 24에서 적어도 하나의 아미노산은 비-고유 아미노산 잔기로 치환된다 (즉, 유사체의 위치 23 또는 24에 존재하는 적어도 하나의 아미노산은 SEQ ID NO: 1307에서 상응하는 위치에 존재하는 아미노산과 상이한 산성 아미노산이다). 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1341 또는 1342의 서열을 포함하는 글루카곤 작용약이 제시되고, 단서로써 위치 23에서 아미노산이 아스파라긴이고 위치 24에서 아미노산이 트레오닌일 때, 상기 펩티드는 클래스 4 펩티드의 카르복시 말단에 부가되는, Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산을 더욱 포함한다.

[1131] 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 1342의 클래스 4 펩티드의 용해성은 친수성 모이어티를 위치 11, 12, 15, 16, 19 또는 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결함으로써 향상될 수 있고, 그리고 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 위치 11, 16 또는 19에서 아미노산에 연결되고, 그리고 추가의 구체예에서, 친수성 모이어티는 아미노산 19에 연결된다. 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 혈장 단백질 또는 면역글로불린의 Fc 부분이고, 그리고 대안적 구체예에서, 친수성 모이어티는 친수성 탄화수소 사슬이다. 일부 구체예에서, 친수성 모이어티는 약 1,000 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 다른 구체예에서, 친수성 모이어티는 적어도 약 20,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 변형된 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311, SEQ ID NO: 1312, SEQ ID NO: 1343, SEQ ID NO: 1344 또는 SEQ ID NO: 1345의 아미노산 서열을 포함한다.

[1132] 안정성을 향상시키기 위한 변형

[1133] 고유 글루카곤의 위치 15-16에서 Asp-Ser 서열은 수성 완충액에서 고유 호르몬의 화학적 조기 절단을 유발하는 독특한 불안정성 디펩티드로서 확인되었다. 가령, 37℃에서 2주 동안 0.01N HCl에서 유지될 때, 50% 이상의 고유 글루카곤이 단편으로 절단될 수 있다. 2개의 유리된 절단 펩티드 1-15와 16-29는 글루카곤-유사 생물학적 활성이 없고, 따라서 글루카곤 및 이의 관련된 유사체의 수성 전-제제에 대한 제약을 대표한다. 고유 글루카곤 펩티드의 위치 15에서 Asp의 Glu로의 선택적인 화학적 치환은 15-16 펩티드 결합의 화학적 절단을 사실상 소멸시키는 것으로 관찰되었다.

[1134] 따라서 본 발명의 클래스 4 펩티드는 수성 완충액에서 화학적 조기 절단에 대한 그들의 감수성을 감소시키기 위해 유사하게 변형될 수 있을 것으로 예상된다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 기술된 클래스 4 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드의 위치 15에 위치되는 고유 아스파르트 아미노산을 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 대체함으로써 수성 용액에서 그들의 안정성을 증강시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1339의 클래스 4 펩티드의 위치 10에서 아스파르트산 잔기는 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1339의 위치 10에서 고유 아스파르트산은 글루탐산으로 대체된다. 일부 구체예에 따라서, 수성 용액에서 향상된 안정성을 갖는 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 길항약은 SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1340 및 SEQ ID NO: 1342로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 아미드화된다.

[1135] 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 기술된 클래스 4 펩티드의 감소된 분해에 의한 증가된 안정성은 또한, 위치 16 (고유 글루카곤의 넘버링에 따름)에서 세린의 글루탐산, 시스테인, 호모-글루탐산, 또는 호모-시스테인으로의 치환에 의해 달성될 수도 있다. 특정한 구체예에서, 위치 16 (고유 글루카곤 서열 넘버링에 따름)에서 세린은 글루탐산으로 대체된다. 더욱 특정한 양상에서, 이런 변형을 포함하는 클래스 4 펩티드는 C-말단 카르복실레이트를 포함하고 아미드화되지 않는다.

[1136] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342, SEQ ID NO: 1343 및 SEQ ID NO: 1344로 이루어진 군에서 선택되는 글루카곤 펩티드를

포함하고, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 11, 12, 15, 16, 19 및/또는 24에 상응하는 위치에서 하나 이상의 추가적인 아미노산 치환에 의해 더욱 변형되는 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 아미노산 치환은 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교연결에 적합한 측쇄를 갖는 아미노산으로 치환을 포함한다. 펩티드는 자연 발생 아미노산 또는 합성 (비-자연 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생 아미노산은 생체 내에서 자연적으로 발생하지 않지만 그럼에도 불구하고, 본 명세서에서 기술된 펩티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342, SEQ ID NO: 1343 및 SEQ ID NO: 1344의 서열을 포함하고, 그리고 고유 글루카곤 펩티드의 상응하는 위치 21 또는 24에 결합된 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 추가의 구체예에서, 클래스 4 펩티드의 C-말단은 카르복실산 기를 아미드 기로 대체하기 위해 변형된다.

[1137] 융합 펩티드와 접합체

[1138] 본 발명에서는 또한, 두 번째 펩티드가 클래스 4 펩티드의 C-말단에 융합된 클래스 4 펩티드 융합 펩티드를 포함한다. 더욱 구체적으로, 융합 펩티드는 클래스 4 펩티드의 C-말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 1320 (Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala) 또는 SEQ ID NO: 1321 (Lys Arg Asn Arg)의 아미노산 서열을 더욱 포함하는 SEQ ID NO: 1344의 클래스 4 펩티드 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통해 SEQ ID NO: 1342의 클래스 4 펩티드의 아미노산 24에 결합된다. 다른 구체예에서, 융합 펩티드는 클래스 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더욱 포함하는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341 또는 SEQ ID NO: 1343의 클래스 4 펩티드 펩티드를 포함한다. 다른 구체예에서, 융합 펩티드는 클래스 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1320, SEQ ID NO: 1321 또는 SEQ ID NO: 1353의 아미노산 서열을 더욱 포함하는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1337, SEQ ID NO: 1338, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1341 또는 SEQ ID NO: 1343의 클래스 4 펩티드 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드 융합 펩티드는 SEQ ID NO: 1346 및 SEQ ID NO 1347로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, 융합 펩티드의 C-말단은 카르복실산 기를 아미드 기로 대체하기 위해 변형된다.

[1139] 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드 융합 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 융합 펩티드 중에서 클래스 4 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 1303, SEQ ID NO: 1304, SEQ ID NO: 1305, SEQ ID NO: 1306, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1311, SEQ ID NO: 1312, SEQ ID NO: 1313, SEQ ID NO: 1314, SEQ ID NO: 1315, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1316, SEQ ID NO: 1317, SEQ ID NO: 1318 및 SEQ ID NO: 1339로 이루어진 군에서 선택되고, 그리고 SEQ ID NO: 1319의 서열은 상기 클래스 4 펩티드 부분의 카르복시 말단에 융합되고, 그리고 여기서 PEG 사슬은 존재할 때, 500 내지 40,000 달톤의 범위에서 선택된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드 분절은 SEQ ID NO: 1313, SEQ ID NO: 1314, SEQ ID NO: 1315, SEQ ID NO: 1316, SEQ ID NO: 1346 및 SEQ ID NO: 1347로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 PEG 사슬은 약 500 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되고, 그리고 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, PEG 사슬은 약 1,000 달톤이다. 추가의 구체예에서, C-말단은 카르복실산 기를 아미드 기로 대체하기 위해 변형된다.

[1140] 클래스 4 펩티드는 카르복시 말단에 부가된 1개 내지 2개의 하전된 아미노산을 더욱 포함할 수 있다. 1개 내지 2개의 하전된 아미노산이 SEQ ID NO: 1344의 카르복시 말단에 부가되는 일부 구체예에서, 이들 아미노산은 예로써, 글루탐산과 아스파르트산을 비롯한 음으로 하전된 아미노산이다. 일부 구체예에서, 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1342의 서열을 포함하고, 여기서 고유 글루카곤 펩티드에 비하여 상응하는 위치 27과 28 중에서 적어도 하나는 아스파르트산과 글루탐산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산을 포함하고, 그리고 여기서 SEQ ID NO: 1342는 카르복시 말단에 부가된 1개 내지 2개 음으로 하전된 아미노산의 부가를 포함하도록 임의적으로 변형된다. 일부 구체예에서, 음으로 하전된 아미노산은 글루탐산 또는 아스파르트산이다.

[1141] 본 명세서에서 개시된 클래스 4 펩티드는 과도한 글루카곤 활성으로 특징되는 질환 또는 장애를 치료하기 위해 예로써, 인슐린을 비롯한 다른 활성제와 복합될 수 있다. 일부 구체예에서, 10,000 달톤 이상의 분자량을 갖는 PEG 사슬에 공유 결합되도록 변형된 클래스 4 펩티드는 당뇨병에서 안정된 혈당 수준을 유지하는 것을 돕기 위해 인슐린과 공동으로 투여될 수 있다. 본 발명의 클래스 4 펩티드는 단일 조성물로서 인슐린과 공동-투여되거나, 별개의 용액으로서 동시 투여되거나, 또는 대안으로, 인슐린과 클래스 4 펩티드는 서로에 대하여 상이한 시점에 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 인슐린을 포함하는 조성물 및 클래스 4 펩티드를 포함하는 조성물이 서로 12시간 내에 투여된다. 투여된 인슐린에 대한 클래스 4 펩티드의 정확한 비율은 부분적으로, 환자의 글루카

곤 수준의 결정에 좌우되고, 그리고 일과적인 실험을 통해 결정될 수 있다.

[1142] *이합체 펩티드*

[1143] 본 발명은 또한, 본 명세서에서 개시된 변형된 클래스 4 펩티드의 다합체를 포함한다. 2개 이상의 변형된 클래스 4 펩티드가 당업자에게 공지된 표준 연결 작용제와 절차를 이용하여 서로 연결될 수 있다. 가령, 이합체는 시스테인, 리신 오르니틴, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌 잔기로 치환된 (예로써, 위치 11, 16 또는 19에서) 클래스 4 펩티드 (가령, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311 및 SEQ ID NO: 1312)에 대한 이중기능성 티올 가교링커 및 이중-기능성 아민 가교링커의 이용을 통해 2개의 변형된 클래스 4 펩티드 사이에 형성될 수 있다. 이합체는 동종이합체이거나, 또는 대안으로 헤테로이합체일 수 있다. 일부 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311, SEQ ID NO: 1312, SEQ ID NO: 1345, SEQ ID NO: 1346, 또는 SEQ ID NO: 1347로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 클래스 4 펩티드 사이에 형성되고, 여기서 이들 두 펩티드는 각 펩티드의 위치 11, 각 펩티드의 16, 또는 각 펩티드의 위치 19 또는 이들의 임의의 조합에 부착된 링커를 거쳐 서로에 연결된다. 일부 구체예에서, 연쇄는 개별 클래스 4 펩티드 펩티드의 Cys11과 Cys11 또는 Cys19과 Cys19 또는 Cys11과 Cys19 잔기 사이에 이황화 연쇄이다.

[1144] 유사하게, 이합체는 SEQ ID NO: 1303, SEQ ID NO: 1304, SEQ ID NO: 1305, SEQ ID NO: 1306, SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1310, SEQ ID NO: 1311, SEQ ID NO: 1312, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1337, SEQ ID NO: 1338, SEQ ID NO: 1339 및 SEQ ID NO: 1342로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 2개의 클래스 4 펩티드 펩티드 사이에 형성될 수 있고, 여기서 연쇄는 고유 글루카곤 펩티드에 대하여 위치 16, 21과 24에서 독립적으로 선택되는 아미노산 위치 사이에 형성된다.

[1145] 일부 구체예에 따라서, 각각 SEQ ID NO: 1346의 서열을 포함하는 2개의 클래스 4 펩티드를 포함하는 클래스 4 펩티드 이합체가 제시되고, 여기서 이들 두 길항약은 아미노산 위치 25를 통해 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 다른 구체예에서, 각각 SEQ ID NO: 1347의 서열을 포함하는 2개의 클래스 4 펩티드를 포함하는 클래스 4 펩티드 이합체가 제시되고, 여기서 이들 두 길항약은 아미노산 위치 35를 통해 이황화 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 1346 및 SEQ ID NO: 1347의 클래스 4 펩티드로부터 형성되고, 여기서 위치 10에서 아미노산은 글루탐산이다.

[1146] 일부 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1337, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342 및 이들 클래스 4 펩티드의 제약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택되는 클래스 4 펩티드 융합 펩티드의 동종이합체를 포함한다. 일부 구체예에 따라서, 링커를 거쳐 두 번째 클래스 4 펩티드에 결합된 첫 번째 클래스 4 펩티드를 포함하는 이합체가 제시되고, 여기서 이합체의 첫 번째와 두 번째 펩티드는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1336, SEQ ID NO: 1337, SEQ ID NO: 1339, SEQ ID NO: 1340, SEQ ID NO: 1341, SEQ ID NO: 1342, 그리고 이들 글루카곤 폴리펩티드의 제약학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 다른 구체예에서, 이합체의 첫 번째와 두 번째 클래스 4 펩티드는 SEQ ID NO: 1307, SEQ ID NO: 1308, SEQ ID NO: 1336 및 SEQ ID NO: 1339로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다.

[1147] 다른 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 1323, SEQ ID NO: 1324, SEQ ID NO: 1325, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1327, SEQ ID NO: 1328, SEQ ID NO: 1329, SEQ ID NO: 1330, SEQ ID NO: 1331로 이루어진 군에서 선택되는 클래스 4 펩티드의 동종이합체를 포함한다. 다른 구체예에서, 이합체의 첫 번째와 두 번째 펩티드가 SEQ ID NO: 1323, SEQ ID NO: 1324, SEQ ID NO: 1325, SEQ ID NO: 1326, SEQ ID NO: 1327 및 SEQ ID NO: 1328로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 클래스 4 펩티드 이합체가 제시된다. 다른 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 1309, SEQ ID NO: 1311 및 SEQ ID NO: 1312로 이루어진 군에서 선택되는 클래스 4 펩티드의 동종이합체를 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 11 또는 19에 공유 결합된 폴리메틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다.

[1148] 클래스 4 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 길항약 활성을 유지하는 1, 2, 3, 4, 또는 5개까지의 추가 변형을 임의적으로 갖는 SEQ ID NO: 1301-1371 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수도 있다.

[1149] *클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드*

[1150] 특정한 구체예에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드이다 (예로써, 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입되는 국제(PCT) 공개 공보 PCT/US2008/081333를 참고한다).

[1151] 하기 섹션에서 언급된 모든 생물학적 서열 (SEQ ID NO: 1401-1518)은 국제 특허 출원 PCT/US2008/081333에서

SEQ ID NO: 1-118에 상응한다.

[1152] 활성

[1153] 특정한 양상에서, 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드 (이하, "클래스 5 펩티드"로 지칭됨)은 글루카곤 길항약/GLP-1 작동약일 수 있다. 글루카곤 길항약/GLP-1 작동약은 글루카곤 효현작용의 억제가 요망되고, 또한 GLP-1 활성의 동시 자극이 요망되는 임의의 설정에서 이용된다. 가령, GLP-1 자극과 공동으로 글루카곤 길항약 활성은 당뇨병의 치료에 이용될 수 있는데, 여기서 글루카곤 길항작용은 고혈당증의 전임상 모델에서 혈당 저하를 산출하는 것으로 증명되고, 그리고 GLP-1 활성은 인슐린 생산과 연관된다. GLP-1 활성을 나타내는 화합물은 또한, 비만을 치료하고 체중 증가를 예방하는데 유용한 것으로 알려져 있다.

[1154] 특정한 양상에서, 클래스 5 펩티드는 다른 글루카곤 길항약/GLP-1 작동약에 대하여 이전에 기술되었던 임의의 용도에 적합할 것으로 생각된다. 이들 2가지 활성은 신진대사장애, 구체적으로 당뇨병과 비만의 치료를 위한 매우 바람직한 성질인 것으로 개별적으로 밝혀졌다. 글루카곤 길항약 활성은 글루카곤 효현작용의 억제가 요망되는 임의의 설정에서 유용하다. GLP-1 효현작용의 존재는 인슐린 합성과 분비를 자극하면서 췌장으로부터 글루카곤의 내인성 분비를 더욱 억제한다. 이들 2가지 약리학적 작용은 상승적 방식으로 기능하여 대사 비정상을 정상화시킨다. 따라서 클래스 5 펩티드는 고혈당증을 치료하거나, 또는 글루카곤의 높은 혈액 수준 또는 높은 혈당 수준에 기인하는 다른 대사 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 글루카곤 길항약/GLP-1 작동약, 예를 들면, 클래스 5 펩티드를 이용하여 치료되는 환자는 가축이고, 그리고 다른 구체예에서, 치료되는 환자는 인간이다. 여러 연구에서 당뇨병 환자에서 글루카곤 억제의 결여는 부분적으로, 가속화된 글리코겐분해에 의한 식후 고혈당증의 원인이 되는 것으로 암시된다. 경구 내당 검사(OGTT) 동안, 그리고 소마토스타틴-유도된 글루카곤 억제의 존재 또는 부재에서 혈당의 분석은 더욱 높은 글루카곤 수준을 갖는 개체에서 글루코오스의 유의미한 증가를 증명하였다. 따라서 본 명세서에서 기술된 글루카곤 길항약/GLP-1 작동약 또는 클래스 5 펩티드는 고혈당증을 치료하는데 이용될 수 있고, 그리고 인슐린-의존성 또는 비-인슐린-의존성의 타입 I 진성 당뇨병, 타입 II 진성 당뇨병, 또는 임신 당뇨병을 비롯한 다양한 유형의 당뇨병을 치료하고, 그리고 신증, 망막병증 및 혈관 질환을 비롯한 당뇨 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[1155] 식욕을 감소시키거나, 또는 체중 감소를 촉진하기 위한 이런 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 또는 약물-유도된 비만을 비롯한 다양한 원인의 비만을 치료하고, 그리고 혈관 질환 (관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 허혈성 재관류 등), 고혈압, 타입 II 당뇨병의 발병, 고지질혈증 및 근골격 질환을 비롯한 비만과 연관된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 예상된다.

[1156] 클래스 5 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물은 당업자에게 공지된 표준 제약학적으로 허용되는 담체와 투여 루트를 이용하여 조제되고 환자에 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한, 제약학적으로 허용되는 담체와 공동으로 본 명세서에서 개시된 하나 이상의 클래스 5 펩티드를 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다. 제약학적 조성물은 유일한 제약학적 활성 성분으로서 클래스 5 펩티드를 포함하거나, 또는 클래스 5 펩티드는 하나 이상의 추가적인 활성제와 복합될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드 및 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 제시된다. 대안으로, 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위한 제시된 조성물은 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열을 포함하고 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 아미노산 24에 연결된 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS) 또는 SEQ ID NO: 1450의 아미노산 서열, 그리고 항-비만 펩티드를 더욱 포함할 수 있다. 적절한 항-비만 펩티드에는 US patent 5,691,309, 6,436,435 또는 US Patent application 20050176643에서 개시된 것들이 포함된다.

[1157] 클래스 5 펩티드 구조

[1158] 일부 구체예에 따라서, N-말단으로부터 첫 1개 내지 5개의 아미노산 잔기 (가령, 첫 번째 아미노산, 첫 2개의 아미노산, 첫 3개의 아미노산, 첫 4개의 아미노산, 첫 5개의 아미노산)의 결실, 그리고 예로써, 수소-결합 또는 이온 상호작용, 예를 들면, 염 가교의 형성을 통한 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 그리고 24와 28 (고유 글루카곤 펩티드 서열에 비하여)에서 선택되는 아미노산의 측쇄 쌍의 서로에 대한 연쇄에 의한 화합물의 C-말단 부분 (야생형 글루카곤, SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따른 아미노산 위치 12-29 주변)에서 알파-나선 구조의 안정화, 또는 공유 결합에 의해 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시된다. 대안으로, 잔기 12-29 주변에 알파-나선의 안정화는 원하는 활성을 유지하는 위치에서 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산의 도입을 통해 달성된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 이상은 α , α

-이중치환된 아미노산으로 치환된다. 가령, 클래스 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)의 아미노 이소-부티르산 (Aib)으로의 치환은 염 가교 또는 락탐의 부재에서 안정화된 알파 나선을 제공한다. 일부 구체예에서, 위치 16, 20, 21 또는 24 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 1개, 2개, 3개 이상은 Aib로 치환된다.

[1159] 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의해 달성되는 최대 효현작용의 적어도 80%를 나타내고, 그리고 시험관내 분석평가에서 cAMP 생산에 의한 측정에서, 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 적어도 약 50% 감소시키는 글루카곤 길항약 활성을 나타낸다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 90%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 적어도 약 80% 감소시키는 글루카곤 길항약 활성을 나타낸다.

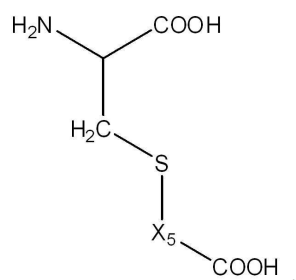
[1160] 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1402의 유도체 펩티드를 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 위치 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22와 24에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산 위치에서 SEQ ID NO: 1402에 비하여 추가의 아미노산 치환을 포함하고, 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 적어도 90%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 적어도 약 80% 감소시키는 글루카곤 길항약 활성을 나타낸다.

[1161] 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 C-말단 부분에서 알파-나선 구조 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따른 아미노산 12-29 주변)는 예로써, 공유 또는 비-공유 분자간 가교의 형성, 또는 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α, α -이중치환된 아미노산)으로 위치 12-29 주변에 아미노산의 치환 및/또는 삽입에 의해 안정화된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 이상은 α, α -이중치환된 아미노산, 예를 들면, 아미노 이소부티르산 (Aib)으로 치환된다. 가령, 클래스 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)의 아미노 이소-부티르산 (Aib)으로의 치환은 염 가교 또는 락탐의 부재에서 안정화된 알파 나선을 제공한다.

[1162] 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451, 그리고 더욱 구체적으로, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407, SEQ ID NO: 1408, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1416, SEQ ID NO: 1417, SEQ ID NO: 1418, SEQ ID NO: 1419, SEQ ID NO: 1422, SEQ ID NO: 1423, SEQ ID NO: 1424 및 SEQ ID NO: 1425로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 추가의 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 유도체 펩티드를 포함하고, 여기서 상기 펩티드는 위치 1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13과 14에서 선택되는 1개 내지 3개의 아미노산 위치에서 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451에 비하여 추가의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 위치 1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13과 14에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1405 또는 SEQ ID NO: 1406의 위치 24에서 트레오닌은 글리신으로 치환된다.

[1163] 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드는 N-말단 결실에 더하여, 위치 6에서 고유 글루카곤 펩티드의 페닐알라닌이 예로써, N-말단 아미노 기 대신에 히드록실 기를 포함하도록 변형된 상기 펩티드의 추가의 변형을 나타낸다. 추가의 구체예에서, C-말단 아미노산의 자연 카르복실산은 전하-중성 기, 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 대체된다.

[1164] 일부 구체예에 따라서, 고유 글루카곤의 첫 3개 내지 5개의 아미노산이 결실되고, 고유 글루카곤 펩티드에 비하여 위치 9에서 아미노산이 글루탐산, 호모글루탐산, β -호모글루탐산, 시스테인의 설폰산 유도체, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되는 클래스 5 펩티드가 제조된다:

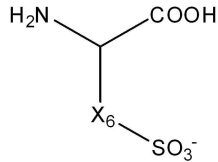


[1165]

- [1166] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알킬닐이고, 그리고 글루카곤의 C-말단 부분 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따른 아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조는 예로써, 고유 글루카곤 펩티드에 비하여 아미노산 12와 16의 측쇄 사이에 또는 아미노산 16과 20 사이에 형성된 락탐 가교에 의해 안정화된다. 공유 결합하여 7개-원자 연결 가교를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 실례는 본 명세서 전반에서 상술된다. 일부 구체예에서, 시스테인의 설폰산 유도체는 시스테인 또는 호모시스테인이다.
- [1167] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407, 또는 SEQ ID NO: 1408로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 클래스 5가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1405의 경우에 아미노산 7과 11의 측쇄 사이에, SEQ ID NO: 1406의 경우에 11과 15 사이에, SEQ ID NO: 1407의 경우에 위치 15와 19 사이에, 그리고 SEQ ID NO: 1408의 경우에 위치 19와 24 사이에 형성된 락탐 고리를 포함하고, 이들 서열 각각은 상기 펩티드에 공유 결합된 친수성 모이어티를 포함하도록 더욱 변형된다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 락탐 보유 클래스 5 펩티드 각각은 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 공유 부착에 의해 변형된다. 가령, SEQ ID NO: 1405를 포함하는 클래스 5 펩티드의 경우에, 상기 펩티드는 12, 15, 16, 19와 24로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 폐길화된다; SEQ ID NO: 1406을 포함하는 클래스 5 펩티드의 경우에, 상기 펩티드는 12, 16, 19와 24로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 폐길화된다; SEQ ID NO: 1407을 포함하는 클래스 5 펩티드의 경우에, 상기 펩티드는 11, 12, 16과 24로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 폐길화된다; SEQ ID NO: 1408을 포함하는 클래스 5 펩티드의 경우에, 상기 펩티드는 11, 12, 15와 16으로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 폐길화된다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1447 또는 SEQ ID NO: 1448을 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1447 또는 SEQ ID NO: 1448 서열에 비하여, 12, 16, 19와 24로 이루어진 군에서 선택되는 위치에서 폐길화된다. 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 1447 또는 SEQ ID NO: 1448의 펩티드는 상기 펩티드의 카르복시 말단에 SEQ ID NO: 1421의 서열의 부가에 의해 더욱 변형된다.
- [1168] 앞서 상술된 바와 같이, 특정한 양상에서 고유 글루카곤의 첫 5개의 아미노산이 결실되고, N-말단 아미노산 (페닐알라닌)의 아미노기가 히드록실기로 대체되고 (즉, 첫 번째 아미노산이 페닐-젓산이다), 그리고 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 그리고 24와 28에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 쌍의 측쇄가 서로에 연결되고, 따라서 클래스 5 펩티드 알파 나선이 안정화되는 클래스 5 펩티드가 제시된다.
- [1169] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1402의 위치 11 (고유 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따른 위치 16)에서 세린 잔기의 글루탐산, 글루타민, 호모글루탐산, 호모시스테인, 트레오닌 또는 글리신으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로의 치환에 의해 변형되는 SEQ ID NO: 1402의 서열을 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시된다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1402의 위치 11에서 세린 잔기는 글루탐산, 글루타민, 호모글루탐산 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되고, 그리고 일부 구체예에서, 세린 잔기는 글루탐산으로 치환된다. 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1438의 서열을 포함한다.
- [1170] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1402의 펩티드의 카르복시 말단의 3차원 구조를 안정시키기 위해 2개의 아미노산 측쇄 사이에 분자간 가교가 형성되는 클래스 5 펩티드가 제시된다. 더욱 구체적으로, SEQ ID NO: 1402의 아미노산 쌍 7과 11, 11과 15, 15와 19 또는 19와 23에서 선택되는 하나 이상의 아미노산의 측쇄는 서로 연결되고, 따라서 C-말단 부분에서 알파 나선을 안정시킨다. 이들 2개의 측쇄는 수소-결합, 이온 상호작용 (가령, 염 가교의 형성), 또는 공유 결합에 의해 서로 연결될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 링커의 크기는 7-9개의 원자이고, 그리고 일부 구체예에서, 링커의 크기는 8개의 원자이다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 및 SEQ ID NO: 1408로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산기를 치환하는 아미드기를 갖는다.
- [1171] 일부 구체예에 따라서, 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 SEQ ID NO: 1409의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1409의 펩티드의 카르복시 말단의 3차원 구조는 펩티드의 측쇄 사이에 공유 결합의 형성에 의해 안정화된다. 일부 구체예에서, 2개의 아미노산 측쇄는 서로 결합되어 락탐 고리를 형성한다. 락탐 고리의 크기는 아미노산 측쇄의 길이에 따라 변할 수 있고, 그리고 일부 구체예에서, 락탐은 리신 아미노산의 측쇄를 글루탐산 측쇄에 연결함으로써 형성된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산기를 치환하는 아미드기를 갖는다.
- [1172] 락탐 고리 내에서 아미드 결합의 순서는 역전될 수 있다 (가령, 락탐 고리는 Lys12와 Glu16의 측쇄 사이에, 또는 대안으로 Glu 12와 Lys16 사이에 형성될 수 있다). 일부 구체예에 따라서, 적어도 하나의 락탐 고리가 SEQ ID NO: 1409의 아미노산 쌍 7과 11, 11과 15, 15와 19 또는 19와 23으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 쌍

의 측쇄 사이에 형성되는 SEQ ID NO: 1409의 글루카곤 유사체가 제시된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1410의 서열을 포함하고, 상기 서열은 SEQ ID NO: 1410의 아미노산 위치 7과 11 사이에, 또는 아미노산 위치 11와 15 사이에, 또는 아미노산 위치 15와 19 사이에 형성된 분자내 락탐 가교를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1411의 서열을 포함하고, 상기 서열은 SEQ ID NO: 1411의 아미노산 위치 7과 11 사이에, 또는 아미노산 위치 11과 15 사이에 형성된 분자내 락탐 가교를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1417의 서열을 포함한다.

- [1173] SEQ ID NO: 1405의 유도체를 포함하는 추가의 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 SEQ ID NO: 1405의 위치 10 (고유 글루카곤의 위치 15)에서 아스파르트산은 글루탐산, 하기 일반 구조의 아미노산으로 치환된다:



[1174]

- [1175] 여기서 X_6 은 C1-C3 알킬, C2-C3 알켄 또는 C2-C3 알키닐이고, 그리고 일부 구체예에서 X_6 은 C1-C3 알킬이고, 그리고 다른 구체예에서 X_6 은 C2 알킬이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1409의 위치 10 (고유 글루카곤의 위치 15)이 글루탐산, 시스테인, 호모시스테인 및 호모글루탐산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되는 SEQ ID NO: 1409의 클래스 5 펩티드 유도체가 제시된다. 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 1409의 위치 10은 시스테인 또는 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 위치 10이 글루탐산, 시스테인, 호모시스테인 및 호모글루탐산으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되는 SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 클래스 5 펩티드 유도체가 제시된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산 상에 존재하는 카르복실산 기를 치환하는 아마이드 기를 갖는다.

- [1176] 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 아미노산은 적어도 하나의 시스테인 잔기로 치환되고, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예로써, 말레이미도, 비닐 설펜, 2-피리딜티오, 할로알킬, 그리고 할로아실을 비롯한 티올 반응성 시약으로 더욱 변형된다. 이들 티올 반응성 시약은 카르복시, 케토, 히드록실, 그리고 에테르 기뿐만 아니라 다른 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 단위를 내포할 수 있다. 대안적 구체예에서, 클래스 5 펩티드의 아미노산은 리신으로 치환되고, 그리고 치환 리신 잔기의 측쇄는 아민 반응성 시약, 예를 들면, 카르복실산의 활성 에스테르 (숙신이미도, 무수물 등) 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 알데히드를 이용하여 더욱 변형된다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1405의 펩티드의 위치 7에 상응하는 리신 잔기는 아르기닌으로 치환되고, 그리고 단일 리신 치환이 SEQ ID NO: 1405의 위치 12, 15, 16, 19와 24에 상응하는 아미노산 중에서 하나에 대해 삽입된다.

- [1177] 다른 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드의 위치 22에 상응하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해 (oxidative degradation)를 예방하기 위해 류신 또는 노르류신으로 교체된다.

- [1178] 게다가, 일부 양상에서, 클래스 5 펩티드는 또한, 글루카곤 유사체의 기능에 중요하지 않은 것으로 알려져 있는 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, 치환은 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22, 23 또는 24로 이루어진 군에서 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 위치에서 보존성 아미노산 치환이다. 일부 구체예에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 상응하는 아미노산, 그리고 더욱 구체적으로 고유 글루카곤에 비하여 위치 21 및/또는 24에서 아미노산이 시스테인 또는 리신으로 치환되고, 여기서 PEG 사슬이 치환된 시스테인 또는 리신 잔기에 공유 부착된다.

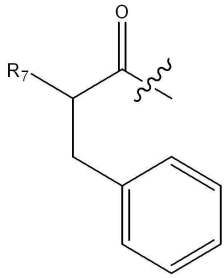
- [1179] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1409로 구성되는 서열을 포함하고, 위치 11, 12, 15, 16, 19 및/또는 24에 상응하는 위치에서 하나 이상의 추가적인 아미노산 치환 (예로써, 시스테인으로 치환 포함)에 의해 더욱 변형되는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 아미노산 치환은 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교연결에 적합한 측쇄를 갖는 아미노산을 포함한다. 고유 글루카곤은 자연 발생 아미노산 또는 합성 (비-자연 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생하지 않지만 그럼에도 불구하고, 본 명세서에서 기술된 펩티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1409의 서열을 포함하고, 그리고 상기 펩티드의 위치 16 또는 19에 결합된 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 추가의 구체예에서, 글루카곤 유사체

의 C-말단은 카르복실산 기를 아미드 기로 대체하기 위해 변형된다.

- [1180] 일부 구체예에 따라서, 하기와 같이 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 유사체를 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시된다:
- [1181] 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
(SEQ ID NO: 1439)
- [1182] 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
(SEQ ID NO: 1413),
- [1183] 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
(SEQ ID NO: 1414), 그리고
- [1184] 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
(SEQ ID NO: 1412),
- [1185] 여기서 위치 4에서 Xaa = 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인, 위치 10에서 Xaa = Asp, Glu, 시스테인, 호모글루탐산 또는 호모시스테인, 위치 16에서 Xaa = Asp, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌, 그리고 위치 19에서 Xaa = Gln, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌, 위치 22에서 Xaa = Met, Leu 또는 Nle, R_1 = OH 또는 NH_2 , 그리고 R_2 = Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 1421), Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa (SEQ ID NO: 1450; 여기서 Xaa는 Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌), COOH 또는 $CONH_2$ 이고, 여기서 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 1413의 위치 16, SEQ ID NO: 1414의 위치 19 및 SEQ ID NO: 1412의 위치 16과 19에서 임의적으로 폐쇄화된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1412-1414와 1439의 위치 24에서 Thr은 Gly로 치환된다. 일부 구체예에 따라서, 펩티드는 SEQ ID NO: 13 또는 SEQ ID NO: 1414의 서열을 포함하고, 여기서 R_1 은 OH이다. 일부 구체예에 따라서, 펩티드는 SEQ ID NO: 1413 또는 SEQ ID NO: 1414의 서열을 포함하고, 여기서 R_1 은 OH이고 R_2 는 $CONH_2$ 이다. 일부 구체예에 따라서, 펩티드는 SEQ ID NO: 1413 또는 SEQ ID NO: 1414의 서열을 포함하고, 여기서 R_1 은 OH이고, R_2 는 $CONH_2$ 이고, 그리고 위치 24에서 트레오닌은 글리신으로 치환된다.
- [1186] 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 상응하는 아미노산 위치에서 고유 글루카곤 잔기(들)의 치환에 의해, 고유 GLP-1의 하나 이상의 아미노산을 포함하도록 더욱 변형된다. 가령, 클래스 5 펩티드는 위치 2, 3, 17, 18, 21, 23, 그리고 24 (고유 글루카곤의 아미노산 numbering에 따름) 중에서 하나에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 하기 아미노산 치환 중에서 하나 이상에 의해 변형된다: Ser2는 Ala로 대체되고, Gln3은 Glu로 대체되고, Arg17은 Gln으로 대체되고, 위치 18에서 Arg는 Ala로 대체되고, 위치 21에서 Asp는 Glu로 대체되고, 위치 23에서 Val은 Ile로 대체되고, 그리고 위치 24에서 Gln은 Ala로 대체된다 (아미노산 위치는 고유 글루카곤 서열에 따른다). 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 Ser2를 Ala으로, 그리고 Gln3을 Glu로 대체함으로써 변형된다 (고유 글루카곤의 아미노산 numbering에 따름). 다른 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 하기 아미노산 치환 모두로 변형된다: Arg17은 Gln으로 대체되고, 위치 18에서 Arg는 Ala로 대체되고, 위치 21에서 Asp는 Glu로 대체되고, 위치 23에서 Val은 Ile로 대체되고, 그리고 위치 24에서 Gln은 Ala로 대체된다 (고유 글루카곤의 아미노산 numbering에 따름). 또 다른 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 위치 21 (SEQ ID NO: 1401의 numbering에 따름)에서 정확히 Glu를 포함하도록 변형된다. 따라서 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1460-1470, 1473-1478, 1480-1488, 1490-1496, 1503, 1504, 1506, 그리고 1514-1518 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [1187] 또한, 본 발명에서는 (1) 본 명세서에서 기술된 수단 (가령, 분자간 가교, 또는 위치 16 (SEQ ID NO:1401의 numbering에 따름)에서 하나 이상의 알파, 알파-이중-치환된 아미노산, 또는 산성 아미노산의 포함, 또는 이들의 조합)을 통해 안정화된 알파 나선; (2) C-말단 카르복실레이트 대신에 C-말단 아미드 또는 에스테르, 그리고 (3) A-B-C의 일반 구조를 포함하는 클래스 5 펩티드 또는 이의 접합체가 제시되고,
- [1188] 여기서 A는 하기와 같이 구성된 군에서 선택된다:
- [1189] (i) 페닐 젯산 (PLA);

- [1190] (ii) PLA의 옥시 유도체;
- [1191] (iii) 펩티드의 2개의 구조성 아미노산이 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결되는 2개 내지 6개의 아미노산의 펩티드;
- [1192] B는 SEQ ID NO: 1401의 아미노산 p 내지 26을 나타내고, 여기서 p는 3, 4, 5, 6, 또는 7이고, 예로써 클래스 5 펩티드에 대하여 기술된 임의의 변형을 비롯하여 본 명세서에서 기술된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 변형을 임의적으로 포함한다;
- [1193] (iv) 위치 9 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름)에서 Asp가 Glu, Cys의 설폰산 유도체, 호모글루탐산, β -호모글루탐산, 또는 하기 구조를 갖는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환된다:
- $$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \quad \text{COOH} \\ | \quad / \\ \text{C} \\ | \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{S} \\ | \quad | \\ \text{X}_5 \quad \text{COOH} \end{array}$$
- [1194] ,
- [1195] 여기서 X_5 는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알키닐이다;
- [1196] (v) 위치 10, 20, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름)에서, 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 연쇄를 거쳐 아실 또는 알킬 기에 공유 부착된 아미노산으로 1개 또는 2개 아미노산의 치환;
- [1197] (vi) 위치 16, 17, 20, 21, 그리고 24 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름)에서, Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 그리고 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 1개 또는 2개 아미노산의 치환, 여기서 상기 군의 아미노산은 친수성 모이어티에 공유 부착된다;
- [1198] (vii) 위치 15 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에서 Asp는 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인산으로 치환된다;
- [1199] (viii) 위치 16 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에서 Ser은 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인산으로 치환된다;
- [1200] (ix) 위치 17에서 Arg은 Gln으로 대체되고, 위치 18에서 Arg는 Ala로 대체되고, 위치 21에서 Asp는 Glu로 대체되고, 위치 23에서 Val은 Ile로 대체되고, 그리고 위치 24에서 Gln은 Ala로 대체된다 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름);
- [1201] (x) 위치 16에서 Ser은 Glu로 대체되거나, 위치 20에서 Gln은 Glu로 대체되거나, 또는 위치 24에서 Gln은 Glu로 대체된다 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름);
- [1202] 그리고 C (A-B-C의 일반 구조)는 하기와 같이 구성된 군에서 선택되고:
- [1203] (vii) X;
- [1204] (viii) X-Y;
- [1205] (ix) X-Y-Z; 그리고
- [1206] (x) X-Y-Z-R10,
- [1207] 여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이고; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이고; Z는 Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴 (Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe), 또는 하전된 아미노산이고; 여기서 R10은 SEQ ID NO: 1421, 1426, 1427, 그리고 1450으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [1208] 특정한 양상에서, 펩티드는 PLA의 옥시 유도체를 포함한다. 본 명세서에서 "PLA의 옥시 유도체"는 히드록실기가 O-R₁₁로 대체되는 PLA의 변형된 구조를 포함하는 화합물을 지칭하고, 여기서 R₁₁은 화학적 모이어티이다. 이와 관련하여, PLA의 옥시 유도체는 예로써, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르일 수 있다.

- [1209] PLA의 옥시 유도체를 만드는 방법은 당분야에 공지되어 있다. 가령, 옥시 유도체가 PLA의 에스테르일 때, 에스테르는 PLA의 히드록실 및 구핵 원자를 보유하는 카르보닐의 반응에 의해 형성될 수 있다. 구핵 원자는 아민 또는 히드록실이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 임의의 적절한 구핵 원자일 수 있다. 따라서 PLA의 에스테르는 식 IV의 구조를 포함할 수 있다:



[1210]

[1211] 식 IV

[1212] 여기서 R₇은 PLA의 히드록실 및 구핵 원자를 보유하는 카르보닐의 반응 시에 형성된 에스테르이다.

[1213] 구핵 원자를 보유하는 카르보닐 (이것은 PLA의 히드록실과 반응하여 에스테르를 형성한다)은 예로써, 카르복실산, 카르복실산 유도체, 또는 카르복실산의 활성화된 에스테르일 수 있다. 카르복실산 유도체는 아실 염화물, 산 무수물, 아마이드, 에스테르, 또는 니트릴일 수 있지만 이들에 국한되지 않는다. 카르복실산의 활성화된 에스테르는 예로써, N-히드록시숙신이미드 (NHS), 토실레이트 (Tos), 카르보디이미드, 또는 헥사플루오르포스페이트일 수 있다. 일부 구체예에서, 카르보디이미드는 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 (EDC), 또는 1,3-디이소프로필카르보디이미드 (DICD)이다. 일부 구체예에서, 헥사플루오르포스페이트는 헥사플루오르포스페이트 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오르포스페이트 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리페닐리디노포스포늄 헥사플루오르포스페이트 (PyBOP), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오르포스페이트 (HATU), 그리고 o-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-우로늄-헥사플루오르-포스페이트 (HBTU)로 이루어진 군에서 선택된다.

[1214] 히드록실 기 (가령, PLA의 히드록실)와의 반응으로부터 에테르를 만드는 방법 역시 당분야에 공지되어 있다. 가령, PLA의 히드록실 기는 할로겐화된 알킬 또는 토실화된 알킬 알코올과 반응하여 에테르 결합이 형성될 수 있다.

[1215] 특정한 구체예에서, 산소-내포 결합 (가령, 에스테르 또는 에테르 결합)을 거쳐 PLA에 결합된 화학적 모이어티는 중합체 (가령, 폴리알킬렌 글리콜), 탄수화물, 아미노산, 펩티드, 또는 지질, 예를 들면, 지방산 또는 스테로이드이다.

[1216] 특정한 구체예에서, 화학적 모이어티는 아미노산이고, 이것은 임의적으로, 펩티드의 일부이고, 따라서 화학식 IV는 depsi펩티드이다. 이와 관련하여, PLA는 펩티드의 N-말단 아미노산 잔기 이외의 위치에 있을 수 있고, 따라서 상기 펩티드는 PLA 잔기의 N-말단에 하나 이상 (가령, 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 이상)의 아미노산을 포함한다. 가령, 펩티드는 위치 n에서 PLA를 포함할 수 있고, 여기서 n은 상기 펩티드의 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1217] PLA 잔기에 N-말단의 아미노산은 합성 또는 자연 발생일 수 있다. 특정한 구체예에서, PLA에 N-말단인 아미노산은 자연 발생 아미노산이다. 일부 구체예에서, PLA에 N-말단인 아미노산은 고유 글루카곤의 N-말단 아미노산이다. 가령, 펩티드는 N-말단에서 SEQ ID NO: 1452-1456 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 PLA는 에스테르 결합을 거쳐 트레오닌에 연결된다:

[1218] SEQ ID NO: 1452 His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1219] SEQ ID NO: 1453 Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1220] SEQ ID NO: 1454 Gln-Gly-Thr-PLA

[1221] SEQ ID NO: 1455 Gly-Thr-PLA

[1222] SEQ ID NO: 1456 Thr-PLA

[1223] 대안적 구체예에서, 하나 이상의 N-말단 아미노산은 고유 글루카곤의 아미노산 이외의 아미노산으로 치환될 수

있다. 가령, 펩티드가 위치 5 또는 6에서 아미노산으로서 PLA를 포함할 때, 위치 1 및/또는 위치 2에서 아미노산은 디펩티딜 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키는 아미노산이다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 펩티드의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, 길항약/작동약 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (AIB)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 또한, 예로써 펩티드가 위치 4, 5, 또는 6에서 아미노산으로서 PLA를 포함할 때, 상기 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와의 대조적으로 글루탐산일 수 있다. 본 발명의 예시적인 구체예에서, 펩티드는 N-말단에서 SEQ ID NO: 1457-1459 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함한다.

[1224] 식 IV의 화합물을 포함하는 펩티드에 관하여, 중합체는 임의의 중합체일 수 있고, 단서로써 이것은 PLA의 히드록실기와 반응할 수 있다. 중합체는 구핵 원자를 보유하는 카르보닐을 자연적으로 또는 정상적으로 포함하는 것일 수 있다. 대안으로, 중합체는 카르보닐을 보유하는 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수 있다. 중합체는 하기 중에서 한 가지의 유도체화된 중합체일 수 있다: 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 및 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 산화물, 폴리알킬렌 테레프탈레이트를 비롯한 이들의 유도체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 비롯한 아크릴과 메타크릴 에스테르의 중합체, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로젠화물, 폴리(비닐 아세테이트), 그리고 폴리비닐피롤리돈을 비롯한 폴리비닐 중합체, 폴리글리콜리드, 폴리실록산, 폴리우레탄과 이의 공중합체, 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시-프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 트리아세테이트, 그리고 셀룰로오스 설페이트 나트륨 염을 비롯한 셀룰로오스, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 산화물), 그리고 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)를 비롯한 폴리에틸렌, 그리고 폴리스티렌.

[1225] 중합체는 합성 생물분해성 중합체 (가령, 젖산과 글리콜산의 중합체, 폴리무수물, 폴리(오르토)에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부티산), 폴리(발레르산), 그리고 폴리(락티드-카프로락톤)), 그리고 자연 생물분해성 중합체 (가령, 알기네이트 및 텍스트란과 셀룰로오스를 비롯한 다른 다당류, 콜라겐, 이들의 화학적 유도체 (치환, 화학적기, 예를 들면, 알킬, 알킬렌의 부가, 히드록실화, 산화, 그리고 당업자에 의해 일과적으로 만들어지는 기타 변형)를 비롯한 생물분해성 중합체, 알부민 및 다른 친수성 단백질 (가령, 제인과 기타 포플라민 및 소수성 단백질))뿐만 아니라 이들의 임의의 공중합체 또는 혼합물일 수 있다. 일반적으로, 이들 물질은 생체내에서 효소적 가수분해 또는 물에 노출에 의해, 또는 표면 또는 벌크 부식에 의해 분해된다.

[1226] 중합체는 생물접합성 중합체, 예를 들면, H. S. Sawhney, C. P. Pathak and J. A. Hubbell in *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587 (이의 교시는 본 발명에 참고문헌으로 편입된다)에 의해 기술된 생물부식성 히드로겔, 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)일 수 있다.

[1227] 일부 구체예에서, 중합체는 물-용해성 중합체이다. 적절한 물-용해성 중합체는 당분야에 공지되어 있고, 여기에는 예로써 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 (HPC; Klucel), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC; Methocel), 니트로셀룰로오스, 히드록시프로필 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 부틸셀룰로오스, 히드록시프로필 펜틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 (Ethocel), 히드록시에틸 셀룰로오스, 다양한 알킬 셀룰로오스와 히드록시알킬 셀룰로오스, 다양한 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스, 비닐 아세테이트/크로톤산 공중합체, 폴리-히드록시알킬 메타크릴레이트, 히드록시메틸 메타크릴레이트, 메타크릴산 공중합체, 폴리메타크릴산, 폴리메틸메타크릴레이트, 말레산 무수물/메틸 비닐 에테르 공중합체, 폴리 비닐 알코올, 나트륨과 칼슘 폴리아크릴

산, 폴리아크릴산, 산성 카르복시 중합체, 카르복시폴리메틸렌, 카르복시비닐 중합체, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 공중합체, 폴리메틸비닐에테르-말레산 무수물, 카르복시메틸아미드, 칼륨 메타크릴레이트 디비닐벤젠 공중합체, 폴리옥시에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 그리고 이들의 유도체, 염, 그리고 조합이 포함된다.

[1228] 특정 구체예에서, 중합체는 예로써, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 비롯한 폴리알킬렌 글리콜이다.

[1229] 탄수화물은 임의의 탄수화물일 수 있고, 단서로써 이것은 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하거나 포함하도록 만들어진다. 탄수화물은 예로써, 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수 있다. 이와 관련하여, 탄수화물은 단당류 (가령, 글루코오스, 갈락토오스, 프럭토오스), 이당류 (가령, 수크로오스, 락토오스, 말토오스), 올리고당류 (가령, 라피노오스, 스타키오스), 다당류 (전분, 아밀라아제, 아밀로펙틴, 셀룰로오스, 키틴, 칼로오스, 라미나린, 크실란, 만난, 후코이단, 갈락토만난의 유도체화된 형태일 수 있다.

[1230] 지질은 알파 이탈 기를 갖는 카르보닐을 포함하는 임의의 지질일 수 있다. 지질은 예로써, 카르보닐을 포함하도록 유도체화된 것일 수 있다. 이와 관련하여, 지질은 지방산 (가령, C4-C30 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민), 글리세롤지질 (가령, 단일-, 이중-, 삼중-치환된 글리세롤), 글리세로포스포지질 (가령, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린), 스펡고지질 (가령, 스펡고신, 세라미드), 스테롤 지질 (가령, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 사카로지질, 또는 폴리케티드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 포스포지질의 유도체일 수 있다.

[1231] 일부 구체예에서, R_7 은 약 100 kDa 또는 그 이하, 예를 들면, 약 90 kDa 또는 그 이하, 약 80 kDa 또는 그 이하, 약 70 kDa 또는 그 이하, 약 60 kDa 또는 그 이하, 약 50 kDa 또는 그 이하, 약 40 kDa 또는 그 이하의 분자량을 갖는다. 따라서 R_7 은 약 35 kDa 또는 그 이하, 약 30 kDa 또는 그 이하, 약 25 kDa 또는 그 이하, 약 20 kDa 또는 그 이하, 약 15 kDa 또는 그 이하, 약 10 kDa 또는 그 이하, 약 5 kDa 또는 그 이하, 또는 약 1 kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[1232] 대안적 구체예에서, A-B-C의 일반 구조를 포함하는 펩티드는 2개 내지 6개의 아미노산의 펩티드를 A로서 포함하고, 여기서 A의 펩티드의 2개의 구조성 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결된다. 에스테르 또는 에테르 결합은 예로써, 아미노산 2와 3, 3과 4, 4와 5, 또는 5와 6 사이에 존재할 수 있다. 임의적으로, A의 펩티드는 중합체 (가령, 친수성 중합체)에 연쇄, 알킬화, 또는 아실화를 비롯하여, 다른 화학적 모이어티에 공유 연쇄에 의해 더욱 변형될 수 있다.

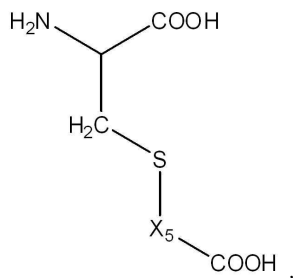
[1233] 특정한 구체예에서, PLA를 포함하는 앞서 기술된 클래스 5 펩티드는 PLA의 옥시 유도체, 예를 들면, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르를 포함하도록 변형된다. 가령, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1402, 1405-1420, 1422-1425, 1432-1436, 1438, 1439, 1445, 1446, 그리고 1451 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 PLA는 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 아미노산, 펩티드, 중합체, 아실 기, 또는 알킬 기에 연결된다. 아미노산, 펩티드, 중합체, 아실 기, 또는 알킬 기는 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일 수 있다. PLA가 에스테르 결합을 거쳐 아미노산 또는 펩티드에 연결되는 경우에, 클래스 5 펩티드는 depsi펩티드로서 간주될 수 있다.

[1234] 또한, 다른 특정한 구체예에서, PLA가 없는 앞서 기술된 클래스 5 펩티드는 위치 7 (고유 글루카곤의 넘버링에 따름)에서 아미노산에 N-말단인 2개의 구조성 아미노산 사이에 적어도 하나의 에스테르 결합 또는 에테르 결합을 포함하도록 변형된다. 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 이들 2개의 구조성 아미노산 사이에 적어도 하나의 에스테르 또는 에테르 결합을 포함한다. 더욱 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1401의 N-말단 6개 아미노산을 포함하고, 그리고 이들 N-말단 6개 아미노산 중에서 2개의 구조성 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결된다.

[1235] A의 펩티드는 임의의 합성 또는 자연 발생 아미노산을 포함할 수 있고, 단서로써 적어도 2개의 구조성 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 거쳐 연결된다. 특정한 구체예에서, A의 펩티드는 고유 글루카곤의 아미노산을 포함한다. 위치 1 및/또는 위치 2에서 아미노산은 디펩티드 펩티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 가령, A의 펩티드는 위치 1에서 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산을 포함할 수 있다. 더욱 구체적으로, 일부 구체예에서, A의 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산이다. 또한, 예로써 A의 펩티

드의 위치 3에서 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와는 대조적으로 글루탐산일 수 있다. 따라서 A-B-C의 일반 구조의 펩티드는 하기 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

- [1236] Xaa1-Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1507);
- [1237] Xaa2-Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1508); 또는
- [1238] Xaa3-Thr-Gly-Phe (SEQ ID NO: 1509);
- [1239] 여기서 Xaa1은 His, D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 히드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 이루어진 군에서 선택되고; Xaa2는 Ser, D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 그리고 아미노이소부티르산 (Aib)으로 이루어진 군에서 선택되고; 그리고 Xaa3은 Gln 또는 Glu이다.
- [1240] 일부 구체예에서, B는 3개까지의 아미노산 변형에 의해 변형된다. 가령, SEQ ID NO: 1401의 고유 아미노산 서열을 나타내는 B는 하나 이상의 보존성 아미노산 변형에 의해 변형된다.
- [1241] 다른 구체예에서, B는 본 명세서에서 기술된 바와 같은 (iv) 내지 (x)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특정한 구체예에서, B는 아미노산 변형 (v)와 (vi) 중에서 한쪽 또는 양쪽을 포함한다. 더욱 특정한 구체예에서, B는 (v)와 (vi)에 더하여, (iv), (vii), (viii), (ix), 그리고 (x)로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산 변형 중에서 한 가지 또는 조합을 포함한다.
- [1242] 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 본 명세서에서 기술된 바와 같이, C-말단에서 하나 이상의 하전된 아미노산을 예로써, Y 및/또는 Z로서 포함할 수 있다. 대안으로 또는 부가적으로, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 Z의 C-말단에 1개 내지 2개의 하전된 아미노산을 더욱 포함할 수 있고, 여기서 C는 X-Y-Z를 포함한다. 하전된 아미노산은 예로써, Lys, Arg, His, Asp, 그리고 Glu 중에서 한 가지일 수 있다. 특정한 구체예에서, Y는 Asp이다.
- [1243] 일부 구체예에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 위치 1, 16, 20, 21, 또는 24 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름)에서, 또는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 N- 또는 C-말단 잔기에서 아미노산 잔기에 공유 결합된 친수성 모이어티를 포함한다. 특정한 구체예에서, 친수성 모이어티는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 Cys 잔기에 부착된다. 이와 관련하여, 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 1401)의 위치 16, 21, 24, 또는 29에서 아미노산은 Cys 잔기로 치환될 수 있다. 대안으로, 친수성 모이어티를 포함하는 Cys 잔기는 예로써, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드가 C-말단 연장 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따른 위치)을 포함할 때, 위치 30 또는 위치 40으로서 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 C-말단에 부가될 수 있다. 대안으로, 친수성 모이어티가 PLA의 히드록실 모이어티를 거쳐, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 PLA에 부착될 수도 있다. 친수성 모이어티는 예로써, 폴리에틸렌 글리콜을 비롯한 본 명세서에서 기술된 것들 중에서 한 가지일 수 있다.
- [1244] 특정한 양상에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 분자간 가교의 포함에 의해 안정화된 알파 나선을 포함한다. 일부 구체예에서, 분자간 가교는 락탐 가교이다. 락탐 가교는 위치 9와 12에서 아미노산, 위치 12와 16에서 아미노산, 위치 16과 20에서 아미노산, 위치 20과 24에서 아미노산, 또는 위치 24와 28에서 아미노산 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름) 사이에 있을 수 있다. 특정한 구체예에서, 위치 12와 16 또는 위치 16과 20 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름)에서 아미노산은 락탐 가교를 거쳐 연결된다. 락탐 가교의 다른 위치가 예기된다.
- [1245] 부가적으로 또는 대안으로, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 예로써, 위치 16, 20, 21, 또는 24 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 하나에서 알파, 알파 이중-치환된 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 알파, 알파 이중-치환된 아미노산은 Aib이다. 특정한 양상에서, Aib는 위치 16 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에 존재한다.
- [1246] 대안으로 또는 부가적으로, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 위치 16 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에서 산성 아미노산을 포함하도록 변형될 수 있고, 이러한 변형은 알파 나선의 안정성을 증강시킨다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 측쇄 설폰산 또는 측쇄 카르복실산을 포함하는 아미노산이다. 더욱 특정한 구체예에서, 산성 아미노산은 Glu, Asp, 호모글루탐산, Cys의 설폰산 유도체, 시스테인, 호모시스테인, Asp, 그리고 하기 구조를 갖는 Cys의 알킬화된 유도체로 이루어진 군에서 선택된다:



[1247]

[1248] 여기서 X₅는 C1-C4 알킬, C2-C4 알케닐, 또는 C2-C4 알키닐이다.

[1249] 특정한 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1460-1470, 1473-1478, 1480-1488, 1490-1496, 1503, 1504, 1506, 그리고 1514-1518 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 표 13의 펩티드 2-6, 표 14의 펩티드 1-8, 그리고 표 15의 펩티드 2-6, 8, 그리고 9 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[1250] [표 13]

락탐, Cex 글루카곤(6-39) 펩티드 및 글루카곤 길항약과 GLP-1 작용약 활성

			GLP-1 EC ₅₀	Glu IC ₅₀
			(nM)	(nM)
1	E9, K12, E16	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	1451	762
2	E9, K12E16(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	63	2008
3	E9, E16K20(락탐)	FTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	36	42
4	D9, K12E16(락탐)	FTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	118.7	828
5	[PLA6, E9, K12E16(락탐)]	P L A - TSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	6	72
6	[PLA6, E9, E16K20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	20	20

[1251]

[1252] [표 14]

락탐 글루카곤(1-29, 2-29, 4-29와 6-29) 펩티드 및 이들의 글루카곤 길항약과 GLP-1 작용약

활성 (PA = 부분 길항약)

		GLP-1 EC50 (nM)	글루카곤 IC50 (nM)
	글루카곤 HSQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVWLMDT		0.2~1.0*
	GLP-1 (aa 1-30) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWIVKGR	0.02~0.1	
1	[PLA6, D9, E16K20(락탐), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAKDFVWLMDT	5~25	10~30
2	[PLA6, D9, K12E16(락탐), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAQQDFVWLMDT	177	63
3	[PLA6, D9, E16, K20E24(락탐), D28]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAKDFVWLMDT	239	74
4	[PLA6, D9, E16, E24K28(락탐)]G(6-29) PLA TSDYSKYLDERRAQQDFVWLMDT	289	22
5	[E9, E16K20(락탐), D28]G(4-29) GTFTSEYSKYLDERRAKDFVWLMDT	151	10~30
6	[E9, E16K20(락탐), D28]G(2-29) SQGTFTSEYSKYLDERRAKDFVWLMDT	203	49 (PA)
7	[A2E3, E16K20(락탐), D28]G(2-29) AEGTFTSEYSKYLDERRAKDFVWLMDT	175	63
8	[A2E3, E16K20(락탐), D28]G(1-29) HAEGTFTSEYSKYLDERRAKDFVWLMDT	0.2	130 (PA)
9	ANK2 (Bayer 펩티드) HSQGTFTSDYARYLDARRAREFIAKWLVRGRG	0.28	작용약

* 글루카곤 수용체에서 EC50

[1253]

[1254] [표 15]

혼성 작용약 / 길항약의 프로필

글루카곤 (6-CEX) 유사체				
1	E9, K12, E16	FTSEYSKYLDERRAQQDFVWLMDTGPSSGAPPPS	1451	762
2	E9, K12E16(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQQDFVWLMDTGPSSGAPPPS	63	2008
3	E9, E16K20(락탐)	FTSEYSKYLDERRAKDFVWLMDTGPSSGAPPPS	36	42
4	D9, K12E20(락탐)	FTSDYSKYLDERRAQQDFVWLMDTGPSSGAPPPS	18	828
5	[PLA6, E9, K12E20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAQQDFVWLMDTGPSSGAPPPS	6	72
6	[PLA6, E9, E16K20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAKDFVWLMDTGPSSGAPPPS	20	20

글루카곤 D*(6-29) 유사체

			GLP-1 EC50 (nM)	글루카곤 IC50 (nM)
7	PLA 6, D9, D28	PLA-TSDYSKYLDERRAQQDFVWLMDT	~700	tbid
8	PLA6, D9, K12E20(락탐)	PLA-TSDYSKYLDERRAQQDFVWLMDT	21	13
9	PLA6, D9, E16K20(락탐)	PLA-TSDYSKYLDERRAKDFVWLMDT	4	6

[1255]

[1256] 일부 구체예에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 클래스 5 펩티드이다. 특정한 구체예에서, 상기 펩티드

는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의해 달성되는 최대 효현작용의 적어도 약 50% 및 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 의해 달성되는 최대 반응의 적어도 약 50% 저해를 나타낸다. 다른 특정한 구체예에서, 상기 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의해 달성되는 최대 효현작용의 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100%를 나타낸다. 대안으로 또는 부가적으로, 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 의해 달성되는 최대 반응의 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 저해를 나타낼 수 있다.

[1257] 일부 구체예에서, 하기를 포함하는, 클래스 5 펩티드 또는 이의 접합체를 갖는 펩티드가 제시된다:

[1258] (1) 하기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 글루카곤 길항약 활성을 공여하는 변형:

[1259] (a) 임의적으로, 야생형 글루카곤의 N-말단으로부터 1개 내지 5개의 아미노산의 결실과 함께, 위치 6에서 Phe의 PLA로의 치환 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름); 또는

[1260] (b) 야생형 글루카곤의 N-말단으로부터 2개 내지 5개의 아미노산의 결실; 임의적으로, 야생형 글루카곤의 위치 9에서 Asp의 글루탐산, 호모글루탐산 또는 시스테인의 설폰산 유도체 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름)로의 치환과 함께; 그리고

[1261] (2) 하기가 포함되지만 이들에 국한되지 않는, GLP-1 작동약 활성을 공여하는 변형:

[1262] (a) 예로써, 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 1개, 2개, 3개, 4개 이상에서 야생형 글루카곤의 아미노산 12-29 내에 α , α -이중치환된 아미노산의 삽입 또는 치환; 또는

[1263] (b) 야생형 글루카곤의 아미노산 12-29 내에 분자간 가교, 예를 들면, 염 가교 또는 락탐 가교 또는 다른 유형의 공유 결합의 도입; 또는

[1264] (c) 위치 2, 3, 17, 18, 21, 23, 또는 24 (고유 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 하나 이상에서 아미노산의 GLP-1의 상응하는 아미노산으로의 치환, 예를 들면, Ser2는 Ala로 대체되고, Gln3은 Glu로 대체되고, Arg17은 Gln으로 대체되고, 위치 18에서 Arg는 Ala로 대체되고, 위치 21에서 Asp는 Glu로 대체되고, 위치 23에서 Val은 Ile로 대체되고, 및/또는 위치 24에서 Gln은 Ala로 대체된다; 또는

[1265] (d) 야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따라 아미노산 위치 12-29 주변에서 알파-나선 구조를 안정시키는 다른 변형; 그리고

[1266] (3) GLP-1 작동약 활성을 증강시키는 다른 변형, 예를 들면, C-말단 카르복실레이트 대신에 C-말단 아미드 또는 에스테르; 그리고 임의적으로

[1267] (4) 하기 변형 중에서 하나 이상:

[1268] (a) 예로써, N-말단에서, 또는 위치 6, 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40에서 또는 C-말단 아미노산에서 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜에 공유 부착; 및/또는

[1269] (b) 아실화 또는 알킬화; 그리고 임의적으로

[1270] (5) 하기의 추가적인 변형 중에서 하나 이상:

[1271] (a) 임의적으로, DPP-IV 절단에 대한 내성을 향상시키는, 예로써 본 명세서에서 기술된 바와 같은 위치 1 또는 2에서 변형과 함께, 임의적으로 위치 6 (야생형 글루카곤의 넘버링에 따름)에서 PLA에 에스테르 결합을 거쳐 N-말단에 아미노산, 예를 들면, N-말단에 1-5개 아미노산의 공유 연쇄;

[1272] (b) 위치 29 및/또는 28, 그리고 임의적으로 위치 27 (야생형 글루카곤의 넘버링에 따름)에서 아미노산의 결실;

[1273] (c) C-말단에 아미노산의 공유 연쇄;

[1274] (d) 원하는 활성을 유지하면서 비-보존성 치환, 보존성 치환, 부가 또는 결실, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29 중에서 하나 이상에서 보존성 치환, 위치 10에서 Tyr의 Val 또는 Phe로의 치환, 위치 12에서 Lys의 Arg으로의 치환, 이들 위치 중에서 하나 이상의 Ala로의 치환;

[1275] (e) 예로써, 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인으로 치환에 의한 위치 15에서

아스파르트산의 변형, 이것은 분해를 감소시킬 수 있다; 또는 예로써, 트레오닌, Aib, 글루탐산 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 갖는 다른 음으로 하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루탐산, 또는 호모시스테인 중에서 하나로 치환에 의한 위치 16에서 세린의 변형, 이것은 동일하게, Asp15-Ser16 결합의 절단에 기인한 분해를 감소시킬 수 있다;

[1276] (f) 산화성 분해를 감소시키는, 예로써 류신 또는 노르류신으로 치환에 의한 위치 27에서 메티오닌의 변형;

[1277] (g) Gln의 탈아미드화를 통해 일어나는 분해를 감소시키는 예로써, Ala 또는 Aib로 치환에 의한 위치 20 또는 24에서 Gln의 변형,

[1278] (h) 환상 숙신이미드 중간물질을 형성하는 Asp의 탈수, 그 이후에 이소-아스파르테이트로의 이성질화를 통해 일어나는 분해를 감소시키는, 예로써, Glu로 치환에 의한 위치 21에서 Asp의 변형;

[1279] (j) 본 명세서에서 기술된 바와 같은 동종이합체화 또는 헤테로이합체화; 그리고

[1280] (k) 이들의 조합.

[1281] 동일한 클래스 내에 임의의 변형은 서로 포함될 수 있고 및/또는 상이한 클래스의 변형은 포함되는 것으로 이해된다. 가령, (1)(a)의 변형은 (2)(a) 및 (3)과 포함될 수 있다; (1)(a)는 (2)(b), 예를 들면, 락탐 가교 또는 염 가교, 그리고 (3)과 포함될 수 있다; (1)(a)는 (2)(c) 및 (3)과 포함될 수 있다; (1)(b)는 (2)(a) 및 (3)과 포함될 수 있다; (1)(b)는 (2)(b), 예를 들면, 락탐 가교 또는 염 가교, 그리고 (3)과 포함될 수 있다; (1)(b)는 (2)(c) 및 (3)과 포함될 수 있다; 전술한 것들 중에서 임의의 한 가지는 (4)(a) 및/또는 (4)(b)와 포함될 수 있다; 그리고 전술한 것들 중에서 임의의 한 가지는 (5)(a) 내지 (5)(k) 중에서 한 가지와 포함될 수 있다.

[1282] 예시적인 구체예에서, α , α -이중치환된 아미노산 Aib는 위치 16, 20, 21, 또는 24 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) 중에서 1개, 2개, 3개 또는 모두에서 치환된다.

[1283] 예시적인 구체예에서, 분자간 가교는 염 가교이다.

[1284] 다른 예시적인 구체예에서, 분자간 가교는 공유 결합, 예를 들면, 락탐 가교이다. 일부 구체예에서, 락탐 가교는 위치 9와 12에서 아미노산, 위치 12와 16에서 아미노산, 위치 16과 20에서 아미노산, 위치 20과 24에서 아미노산, 또는 위치 24와 28에서 아미노산 사이에 존재한다 (SEQ ID NO: 1401의 아미노산 넘버링에 따름).

[1285] 예시적인 구체예에서, 아실화 또는 알킬화는 위치 6, 10, 20 또는 24 또는 N-말단 또는 C-말단 (야생형 글루카곤의 아미노산 넘버링에 따름) SEQ ID NO: 1401에서 발생한다.

[1286] 예시적인 구체예에서, 변형은 하기를 포함한다:

[1287] (i) 위치 15 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에서 Asp의 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로의 치환;

[1288] (ii) 위치 16 (SEQ ID NO: 1401의 넘버링에 따름)에서 Ser의 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산, 그리고 호모시스테인으로의 치환;

[1289] (iii) 위치 28에서 Asn의 하전된 아미노산으로의 치환;

[1290] (iv) 위치 28에서 Asn의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환;

[1291] (v) 위치 28에서 Asn, Asp, 또는 Glu로 치환;

[1292] (vi) 위치 28에서 Asp로 치환;

[1293] (vii) 위치 28에서 Glu로 치환;

[1294] (viii) 위치 29에서 Thr의 하전된 아미노산으로의 치환;

[1295] (ix) 위치 29에서 Thr의 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인, 그리고 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 하전된 아미노산으로의 치환;

[1296] (x) 위치 29에서 Asp, Glu, 또는 Lys로 치환;

- [1297] (xi) 위치 29에서 Glu로 치환;
- [1298] (xii) 위치 29 뒤에 1-3개의 하전된 아미노산의 삽입;
- [1299] (xiii) 위치 29 뒤에 Glu 또는 Lys의 삽입;
- [1300] (xiv) 위치 29 뒤에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys의 삽입;
- [1301] 또는 이들의 조합.
- [1302] GLP-1 수용체 작동약 활성화, 글루카곤 수용체 길항약 활성화, 펩티드 용해성, 및/또는 펩티드 안정성을 증가시키는 앞서 기술된 임의의 변형은 개별적으로 또는 공동으로 적용될 수 있다.
- [1303] **안정성을 향상시키는 변형**
- [1304] 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드는 클래스 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결된 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS), 또는 SEQ ID NO: 1450의 아미노산 서열을 포함하도록 더욱 변형되고, 그리고 체중 감소를 유도하거나 체중 유지를 보조하기 위해 개체에 투여될 수 있다. 더욱 구체적으로, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407, SEQ ID NO: 1408, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1412, SEQ ID NO: 1413, SEQ ID NO: 1414, SEQ ID NO: 1416, SEQ ID NO: 1417, SEQ ID NO: 1418, SEQ ID NO: 1419, SEQ ID NO: 1422, SEQ ID NO: 1423, SEQ ID NO: 1424 및 SEQ ID NO: 1425로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 상기 펩티드 또는 클래스 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결된 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS), 또는 SEQ ID NO: 1450의 아미노산 서열을 더욱 포함하고, 그리고 식욕을 억제하고 체중 감소/체중 유지를 유도하는데 이용된다. 일부 구체예에서, 투여된 펩티드 또는 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1416, SEQ ID NO: 1417, SEQ ID NO: 1418 및 SEQ ID NO: 1419로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 클래스 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결된 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 SEQ ID NO: 1445 또는 SEQ ID NO: 1446의 서열을 포함하는 펩티드 또는 클래스 5 펩티드를 투여하는 단계를 포함한다.
- [1305] 따라서 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드는 수성 완충액에서 화학적 조기 절단에 대한 감수성을 감소시키기 위해 유사하게 변형될 수 있을 것으로 예상된다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 기술된 클래스 5 펩티드는 고유 글루카곤의 상응하는 위치 15에 위치되는 고유 아스파르트 아미노산을 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 대체함으로써, 수성 용액에서 안정성을 증강시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 클래스 5 펩티드의 위치 10에서 아스파르트산 잔기는 시스테인, 글루탐산, 호모글루탐산과 호모시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 위치 10에서 고유 아스파르트산은 글루탐산으로 대체된다. 일부 구체예에 따라서, 수성 용액에서 향상된 안정성을 갖는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 길항약은 SEQ ID NO: 1409의 변형된 서열을 포함하고, 여기서 상기 변형은 SEQ ID NO: 1409의 위치 10에서 Asp의 Glu으로의 치환을 포함한다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1422, SEQ ID NO: 1423, SEQ ID NO: 1424 및 SEQ ID NO: 1425로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 아미드화된다.
- [1306] 고유 글루카곤의 위치 15-16에서 Asp-Ser 서열은 수성 완충액에서 고유 호르몬의 화학적 조기 절단을 유발하는 독특한 불안정성 디펩티드로서 확인되었다. 가령, 37°C에서 2주 동안 0.01N HCl에서 지속될 때, 고유 글루카곤 중에서 50% 이상이 단편으로 절단될 수 있다. 2개의 유리된 절단 펩티드 1-15와 16-29는 글루카곤-유사 생물학적 활성이 없고, 따라서 글루카곤과 이의 관련된 유사체의 수성 전-체제에 대한 제약을 대표한다. 고유 글루카곤의 위치 15에서 Asp의 Glu로의 선택적인 화학적 치환은 15-16 펩티드 결합의 화학적 절단을 사실상 소멸시키는 것으로 관찰되었다.
- [1307] 또 다른 예시적인 구체예에서, 임의의 전술한 화합물은 고유 글루카곤의 위치 15 또는 16에 상응하는 아미노산을 변형함에 의해 안정성을 향상시켜, 특히 산성 또는 알칼리성 완충액에서 시간의 흐름에서 펩티드의 분해가 감소하도록 더욱 변형될 수 있다.
- [1308] **용해성을 증강시키는 변형**
- [1309] 클래스 5 펩티드는 특정한 양상에서, 글루카곤 길항약 및 GLP-1 작동약 활성을 유지하면서, 수성 용액에서 생리학적인 pH에서 펩티드의 용해성을 향상시키기 위해 더욱 변형될 수 있다. SEQ ID NO: 1405의 펩티드의 위치 12,

15, 16, 19와 24에 상응하는 위치에서, 또는 SEQ ID NO: 1406의 펩티드의 위치 12, 16, 19 또는 24에서 친수성기의 도입은 부모 화합물 글루카곤 길항약과 GLP 작동약 활성을 유지하면서, 생리학적 pH를 갖는 용액에서 결과의 펩티드의 용해성을 향상시킬 수 있다. 이런 이유로, 일부 구체예에서, 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1405 또는 SEQ ID NO: 1406의 펩티드의 아미노산 위치 12, 15, 16, 19와 24에 상응하는 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 하나 이상의 친수성기를 포함하도록 더욱 변형된다. 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 1405 또는 SEQ ID NO: 1406의 아미노산 위치 16과 19에 상응하는 아미노산의 측쇄는 친수성기에 공유 결합되고, 그리고 일부 구체예에서, 친수성기는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다.

- [1310] 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드의 작동약 성질을 유지하면서, 펩티드의 용해성을 향상시키기 위해 카르복시 말단에서 전하를 도입함으로써 변형될 수 있다. 증강된 용해성은 거의 중성 pH에서 글루카곤 용액의 제조와 보관을 가능하게 한다. 상대적으로 중성 pH (가령, 약 6.0 내지 약 8.0의 pH)에서 글루카곤 용액의 조제는 클래스 5 펩티드의 장기 안정성을 향상시킨다.
- [1311] 본 발명자들은 글루카곤 길항약과 GLP-1 활성을 유지하면서, 일부 경우에 수성 용액에서 상대적으로 중성 pH (가령, 약 6.0 내지 약 8.0의 pH)에서 용해성을 향상시키기 위해, 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드가 유사하게 변형될 수 있을 것으로 기대한다. 따라서 일부 구체예는 고유 비-하전된 아미노산의 하전된 아미노산으로의 치환, 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산의 부가에 의해 펩티드에 전하를 추가하기 위해 야생형 글루카곤 (SEQ ID NO: 1401)의 위치 6-29에 존재하는 고유 아미노산에 비하여 더욱 변형된 SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 글루카곤 길항약/GLP-1에 관계한다. 일부 구체예에 따라서, 본 명세서에서 개시된 클래스 5 펩티드의 비-하전된 고유 아미노산 중에서 1개 내지 3개가 하전된 아미노산으로 대체된다. 일부 구체예에서, 하전된 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루탐산으로 이루어진 군에서 선택된다. 더욱 구체적으로, 본 발명자들은 위치 28 및/또는 29 (고유 글루카곤에 비하여)에 상응하는 정상적으로 발생하는 아미노산의 하전된 아미노산으로의 치환, 및/또는 펩티드의 카르복시 말단에서 1개 내지 2개의 하전된 아미노산의 부가가 수성 용액에서 생리학적으로 관련된 pH (즉, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH)에서 클래스 5 펩티드의 용해성과 안정성을 향상시킨다는 것을 발견하였다. 따라서 클래스 5 펩티드의 이런 변형은 부모 펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서, 수성 용액에서, 특히 약 5.5 내지 약 8.0 범위의 pH에서 용해성에 대한 유사한 효과를 가질 것으로 기대된다.
- [1312] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 클래스 5 펩티드는 이들 서열의 위치 23 및/또는 24에서 고유 아미노산의 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)으로의 치환, 그리고 임의적으로, 상기 펩티드의 카르복시 말단에 음으로 하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루탐산)의 부가에 의해 변형된다. 대안적 구체예에서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408을 포함하는 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407 또는 SEQ ID NO: 1408의 위치 24에서 고유 아미노산의 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로의 치환, 그리고 임의적으로, 상기 펩티드의 카르복시 말단에 1개 또는 2개의 양으로 하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)의 부가에 의해 변형된다. 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 유사체는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 아미노산 서열을 포함하고, 단서로써 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 23 또는 24에서 적어도 하나의 아미노산이 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 카르복시 말단에서 부가된 산성 아미노산 및/또는 추가의 산성 아미노산으로 치환된다. 일부 구체예에서, 산성 아미노산은 Asp, Glu, 시스테인 및 호모시스테인으로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다.
- [1313] 일부 구체예에 따라서, 향상된 용해성과 안정성을 갖는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 상기 길항약은 SEQ ID NO: 1416, SEQ ID NO: 1417, SEQ ID NO: 1418 또는 SEQ ID NO: 1419의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1416 또는 SEQ ID NO: 1417의 서열을 포함하는 글루카곤 작동약이 제시된다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1420의 서열을 포함한다.
- [1314] 일부 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열을 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시된다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 4는 아스파르트산, 글루탐산, 호모글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인이고, 그리고 일부 구체예에서, 위치 4는 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인 또는 호모시스테인이고, 그리고 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 4는 아스파르트산 또는 글루탐산이고, 그리고 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 4는 아스파르트산이다. 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열을 포함하는 클래스 5 펩티드가 제시되고, 여기서 SEQ ID NO: 1415의 위치 4는 아스파르트산이고, 그리고 SEQ ID NO: 1415의 위치 10은 글루탐

산이다. 추가의 구체예에서, SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 C-말단 아미노산은 고유 카르복실산 기가 전하-중성 기, 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 대체되도록 변형된다.

[1315] 클래스 5 펩티드 융합

[1316] 추가의 구체예에서, 본 명세서에서 기술된 클래스 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 SEQ ID NO: 1421, 1426, 1427, 그리고 1450로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하는 두 번째 펩티드에 공유 결합된다. 가령, 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1415, SEQ ID NO: 1451, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407, SEQ ID NO: 1408, SEQ ID NO: 1412, SEQ ID NO: 1413, SEQ ID NO: 1414, SEQ ID NO: 1416, SEQ ID NO: 1417, SEQ ID NO: 1418, SEQ ID NO: 1419, SEQ ID NO: 1422, SEQ ID NO: 1423, SEQ ID NO: 1424 및 SEQ ID NO: 1425의 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 1426 (KRNRRNNIA), SEQ ID NO: 1427 (KRNRR) 및 SEQ ID NO: 1450 (GPSSGAPPPSX)로 이루어진 군에서 선택되는 서열을 포함하는 두 번째 펩티드에 공유 결합된다.

[1317] 일부 구체예에서, SEQ ID NO: 1405, SEQ ID NO: 1406, SEQ ID NO: 1407, SEQ ID NO: 1408, SEQ ID NO: 1409, SEQ ID NO: 1422, SEQ ID NO: 1423, SEQ ID NO: 1424 및 SEQ ID NO: 1425로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 두 서열을 포함하는 클래스 5 펩티드 이합체가 제시되고, 이것은 클래스 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 1421 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다.

[1318] 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 이러한 펩티드의 C-말단의 1개 또는 2개의 아미노산의 절두 또는 결실(즉, 고유 글루카곤의 위치 29 또는 위치 28과 29에서 아미노산의 절두)에 의해 더욱 변형된다. 바람직하게는, 절두는 클래스 5 펩티드의 활성(가령, 글루카곤 길항작용/GLP-1 효현작용)에 영향을 주지 않는다.

[1319] 클래스 5 펩티드 접합체

[1320] 클래스 5 펩티드의 접합체 역시 제시되는데, 여기서 글루카곤 펩티드는 임의적으로 공유 결합을 거쳐, 그리고 임의적으로 링커를 거쳐 접합체 모이어티에 연결된다. 클래스 5 펩티드가 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하는 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 직쇄의 형태이거나, 또는 가지형일 수 있다. 일부 구체예에 따라서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 500 내지 약 10,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 1,000 내지 약 2,000 달톤의 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 일부 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 약 1,000 달톤의 평균 분자량을 갖는다.

[1321] 일부 구체예에서, 폐길화되는 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열로 구성되는 펩티드를 포함하고, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 11, 12, 15, 16, 19와 24에서 선택되는 아미노산에 연결되고, 그리고 PEG 사슬의 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 폐길화되는 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열로 구성되는 펩티드를 포함하고, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 16 또는 19에서 아미노산에 연결되고, 그리고 PEG 사슬의 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 추가의 구체예에서, 변형된 클래스 5 펩티드는 상기 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 여기서 글루카곤 사슬의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다. 일부 구체예에서, 클래스 5 펩티드는 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 서열을 포함하고, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 SEQ ID NO: 1415 또는 SEQ ID NO: 1451의 위치 16과 19에서 아미노산에 연결되고, 그리고 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 달톤이다.

[1322] 클래스 5 글루카곤 관련된 펩티드는 임의적으로, 글루카곤 길항약과 GLP-1 작동약 활성을 유지하는 1, 2, 3, 4, 또는 5개까지의 추가 변형을 갖는, SEQ ID NO: 1401-1518 중에서 한 가지의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[1323] 디펩티드 프로드러그 요소 구조의 절단 속도에 대한 효과

[1324] 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드로부터 디펩티드 프로드러그 요소 A-B의 절단의 속도, 및 그에 따른 프로드러그의 활성화는 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산의 구조(N-알킬화, 치환기의 수, 길이 또는 벌크 정도를 포함), 및 입체화학에 의존한다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드로부터 디펩티드 프로드러그 요소 A-B의 절단의 속도는 또한 디케토피페라진 형성 도중 Q의 이탈 기의 입체 장애, 친핵성, 안정성에 의존한다. 이러한 구조적 특징 중 일부가 본 발명의 일부를 구성하는 하기 카테고리 I, 카테고리 II, 및 카테고리 III에서 설명된다. 임의의 이들 카테고리 중에서 2009년 12월 18일자 출원된 국제 출원 PCT/US2009/68745의

펩티드 서열, 또는 이의 서열 목록, 및 2009년 12월 18일자 출원된 국제 출원 PCT/US2009/68745에 개시된 (1) 디펩티드 프로드러그 요소, (2) A 아미노산, 및/또는 (3) B 아미노산의 하위-카테고리는, 본 명세서에 기술된 임의의 하위-카테고리 내에 완전히 속하고 및/또는 이것과 겹치는 정도까지, 그리고 다만 청구된 주제에 대한 신규성을 공여하기에 필요한 정도까지 분명하게 제외된다.

[1325] *카테고리 I: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B의 조성물*

[1326] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기, 예컨대, PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주인 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)는 B 아미노산 상의 N-알킬 치환기의 존재 및 길이에 의존적이다. 예를 들면, B 아미노산 상에 더 짧은 N-알킬 치환기를 갖는 프로드러그 (예컨대 Gly(N-메틸))는 더 느린 속도의 A-B의 절단을 거치며, B 아미노산 상에 더 긴 N-알킬 치환기를 갖는 프로드러그 (예컨대, Gly(N-헥실))보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1327] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기는 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산의 베타 위치에서 치환의 정도에 의존적이다. 예를 들면, 베타 위치에서 이중치환된 B아미노산을 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 이소류신)는 더 느린 속도의 A-B의 절단을 거치며, 베타 위치에서 모노치환된 B 아미노산을 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 류신)보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다. 또한, 베타 위치에서 모노치환된 B아미노산을 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 류신)는 더 느린 속도의 A-B의 절단을 거치며, 베타 위치에서 치환되지 않은 B 아미노산을 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 알라닌)보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다. 게다가, 베타 위치에서 탄소를 갖는 B 아미노산을 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 알라닌)는 더 느린 속도의 A-B의 절단을 거치며, B 아미노산으로서 글리신을 갖는 프로드러그보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1328] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기는 B 아미노산의 측쇄의 벌크 정도에 의존적이다. 예를 들면, B 아미노산 상에 더 벌키한 측쇄를 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 페닐알라닌), 더 느린 속도의 A-B의 절단을 거치며, B 아미노산 상에 덜 벌키한 측쇄를 갖는 프로드러그 (예컨대, N-알킬화된 알라닌)보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1329] 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산의 조성물은 하기 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC로 분류될 수 있다. 일반적으로, 하위-카테고리 IA의 디펩티드 프로드러그 요소는 가장 빠르게 절단되고 하위-카테고리 IC의 디펩티드 프로드러그 요소는 가장 느리게 절단된다.

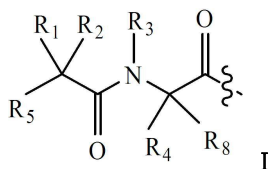
[1330] *하위-카테고리 IA: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B가 N-알킬화된 글리신이다*

[1331] 일부 구체예에서, 프로드러그는 다음 구조를 포함한다:

[1332] A-B-Q;

[1333] 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

[1334] 여기서 A-B는 다음 구조를 포함한다:



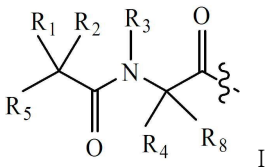
[1335] I

[1336] 여기서

[1337] R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 시클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로시클릭), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬 (W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이거나, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3 - C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

[1338] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

- [1339] R_4 및 R_8 은 각각 H이고;
- [1340] R_5 는 NHR_6 이고;
- [1341] R_6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;
- [1342] R_7 은 H, OH, 할로, (C_1-C_7 알킬), (C_2-C_7 알케닐), OCF_3 , NO_2 , CN, NC, $O(C_1-C_7$ 알킬), CO_2H , $CO_2(C_1-C_7$ 알킬), NHR_6 , 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다.
- [1343] 일부 구체예에서, B 아미노산은 글리신(N-메틸), 글리신(N-에틸), 글리신(N-프로필), 글리신(N-부틸), 글리신(N-헵틸), 글리신(N-헥실), 글리신(N-헵틸), 및 글리신(N-옥틸)로 이루어진 군에서 선택된다. 예를 들면, B 아미노산은 글리신(N-메틸) 또는 글리신(N-헥실)일 수 있다.
- [1344] R_1 및 R_2 가 둘다 수소인 일부 구체예에서, 예를 들면, A-B가 지방족 아민에 접합된 경우 R_3 은 C_1-C_4 알킬이다. R_1 및 R_2 가 둘다 수소인 일부 구체예에서, 예를 들면, A-B가 지방족 아민에 접합된 경우 R_3 은 C_5-C_8 알킬이다. 적어도 하나의 R_1 또는 R_2 가 수소가 아닌 일부 구체예에서, 예를 들면, A-B가 지방족 아민에 접합된 경우 R_3 은 C_1-C_4 알킬이다. 적어도 하나의 R_1 또는 R_2 가 수소가 아닌 일부 구체예에서, 예를 들면, A-B가 지방족 아민에 접합된 경우 R_3 은 C_5-C_8 알킬이다.
- [1345] R_1 및 R_2 가 둘다 수소이고 R_3 은 메틸인 일부 구체예에서, A-B는 $F^7GLP-1(8-37)$ 의 알파 아미노기에 접합되지 않는다.
- [1346] 하위-카테고리 IB: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B가 베타 위치에서 치환되지 않거나 모노치환된다
- [1347] 일부 구체예에서, 프로드러그는 다음 구조를 포함한다:
- [1348] A-B-Q;
- [1349] 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;
- [1350] 여기서 A-B는 다음 구조를 포함한다:



- [1351] 여기서
- [1353] R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, (C_1-C_{18} 알킬)OH, (C_1-C_{18} 알킬)SH, (C_2-C_3 알킬)SCH₃, (C_1-C_4 알킬)CONH₂, (C_1-C_4 알킬)COOH, (C_1-C_4 알킬)NH₂, (C_1-C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0-C_4 알킬)(C_3-C_6 시클로알킬), (C_0-C_4 알킬)(C_2-C_5 헤테로시클릭), (C_0-C_4 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 , (C_1-C_4 알킬)(C_3-C_9 헤테로아릴), 및 C_1-C_{12} 알킬(W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이거나, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;
- [1354] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;
- [1355] R_4 는 CH₃, CH₂(C_1-C_{10} 알킬), CH₂(C_2-C_{10} 알케닐), CH₂(C_0-C_{10} 알킬)OH, CH₂(C_0-C_{10} 알킬)SH, CH₂(C_0-C_3 알킬)SCH₃, CH₂(C_0-C_3 알킬)CONH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)COOH, CH₂(C_0-C_3 알킬)NH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, CH₂(C_0-C_3 알킬)(C_3-C_6 시클로알킬), CH₂(C_0-C_3 알킬)(C_2-C_5 헤테로시클릭), CH₂(C_0-C_3 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 , CH₂(C_1-C_3 알킬)(C_3-C_9 헤테로아릴), 및 CH₂(C_0-C_{12} 알킬)(W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O

로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이거나; R_4 및 R_3 은 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[1356] R_8 은 H이고,

[1357] R_5 는 NHR_6 이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[1358] R_6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[1359] R_7 은 H, OH, 할로, (C_1-C_7) 알킬, (C_2-C_7) 알케닐, OCF_3 , NO_2 , CN, NC, $O(C_1-C_7)$ 알킬, CO_2H , $CO_2(C_1-C_7)$ 알킬, NHR_6 , 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다.

[1360] 일부 구체예에서, R_4 는 CH_3 , $CH_2(C_1-C_4)$ 알킬, $CH_2(C_1-C_4)$ 알케닐, $CH_2(C_0-C_4)$ 알킬OH, $CH_2(C_0-C_4)$ 알킬SH, $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬SCH₃, $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬CONH₂, $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬COOH, $CH_2(C_0-C_4)$ 알킬NH₂, 및 $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬NHC(NH₂)⁺NH₂로 이루어진 군에서 선택된다.

[1361] 이들 구체예 내 B 아미노산의 비제한적 예시는 알라닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 류신($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 메티오닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 아스파라긴($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 글루탐산($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 아스파르트산($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 글루타민($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 히스티딘($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 리신($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 아르기닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 세린($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 및 시스테인($N-C_1-C_{10}$ 알킬)을 포함한다.

[1362] 일부 구체예에서, B 아미노산은 알라닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 류신($N-C_1-C_6$ 알킬), 메티오닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 아스파라긴($N-C_1-C_6$ 알킬), 글루탐산($N-C_1-C_6$ 알킬), 아스파르트산($N-C_1-C_6$ 알킬), 글루타민($N-C_1-C_6$ 알킬), 히스티딘($N-C_1-C_6$ 알킬), 리신($N-C_1-C_6$ 알킬), 아르기닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 세린($N-C_1-C_6$ 알킬), 및 시스테인($N-C_1-C_6$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택된다.

[1363] 예를 들면, B 아미노산은 알라닌(N-메틸), 류신(N-메틸), 메티오닌(N-메틸), 아스파라긴(N-메틸), 글루탐산(N-메틸), 아스파르트산(N-메틸), 글루타민(N-메틸), 히스티딘(N-메틸), 리신(N-메틸), 아르기닌(N-메틸), 세린(N-메틸), 및 시스테인(N-메틸)을 포함할 수 있다.

[1364] 일부 구체예에서, R_4 는 $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬(C_3-C_6 시클로알킬), $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬(C_2-C_5 헤테로시클릭), $CH_2(C_0-C_3)$ 알킬(C_6-C_{10} 아릴) R_7 , $CH_2(C_1-C_3)$ 알킬(C_3-C_9 헤테로아릴), 및 $CH_2(C_0-C_{12})$ 알킬(W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, 여기서 R_7 은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택된다.

[1365] 이들 구체예 내 B 아미노산의 비제한적 예시는 페닐알라닌($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 티로신($N-C_1-C_{10}$ 알킬), 및 트립토판($N-C_1-C_{10}$ 알킬)을 포함한다. 일부 구체예에서, B 아미노산은 페닐알라닌($N-C_1-C_6$ 알킬), 티로신($N-C_1-C_6$ 알킬), 및 트립토판($N-C_1-C_6$ 알킬)로 이루어진 군에서 선택된다. 예를 들면, B 아미노산은 페닐알라닌(N-메틸), 티로신(N-메틸), 및 트립토판(N-메틸)을 포함할 수 있다.

[1366] 일부 구체예에서, B 아미노산은 프롤린이이다. 일부 구체예에서, 프롤린은 하위-카테고리 IB로부터 제외된다.

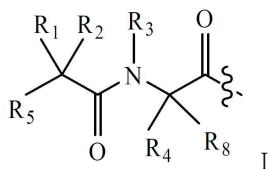
[1367] 하위-카테고리 IC: 베타 위치에서 이중치환된 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B

[1368] 일부 구체예에서, 프로드러그는 다음 구조를 포함한다:

[1369] A-B-Q;

[1370] 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이고;

[1371] 여기서 A-B는 다음 구조를 포함한다:



[1372]

[1373] 여기서

[1374] R_1 및 R_2 는 독립적으로 H, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_1-C_{18}$ 알킬)OH, $(C_1-C_{18}$ 알킬)SH, $(C_2-C_3$ 알킬)SCH₃, $(C_1-C_4$ 알킬)CONH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)COOH, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)(C_3-C_6 시클로알킬), $(C_0-C_4$ 알킬)(C_2-C_5 헤테로시클릭), $(C_0-C_4$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 , $(C_1-C_4$ 알킬)(C_3-C_9 헤테로아릴), 및 C_1-C_{12} 알킬(W_1) C_1-C_{12} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이거나, R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하거나; R_1 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 C_3-C_{12} 시클로알킬을 형성하고;

[1375] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[1376] R_4 는 독립적으로 $CH(C_1-C_8$ 알킬)₂, $CH(C_2-C_8$ 알케닐)₂, $CH(C_1-C_8$ 알킬)(OH), $CH(C_1-C_8$ 알킬)((C_1-C_8 알킬)SH), $CH(C_1-C_3$ 알킬)((C_1-C_8 알킬)(NH₂))로 이루어진 군에서 선택되고;

[1377] R_8 은 H이고;

[1378] R_5 는 NHR₆이거나, R_5 및 R_2 는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성하고;

[1379] R_6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬이고;

[1380] R_7 은 H, OH, 할로, $(C_1-C_7$ 알킬), $(C_2-C_7$ 알케닐), OCF₃, NO₂, CN, NC, O(C_1-C_7 알킬), CO₂H, CO₂(C_1-C_7 알킬), NHR₆, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택된다.

[1381] 일부 구체예에서, R_4 는 $CH(C_1-C_8$ 알킬)₂ 또는 $CH(C_1-C_8$ 알킬)OH이다. B 아미노산의 비제한적 예는 이소류신(N- C_1-C_{10} 알킬), 발린(N- C_1-C_{10} 알킬), 및 트레오닌(N- C_1-C_{10} 알킬)을 포함한다. 일부 구체예에서, B 아미노산은 이소류신(N- C_1-C_6 알킬), 발린(N- C_1-C_6 알킬), 및 트레오닌(N- C_1-C_6 알킬)로 이루어진 군에서 선택된다. 예를 들면, B 아미노산은 이소류신(N-메틸), 발린(N-메틸), 및 트레오닌(N-메틸)을 포함할 수 있다.

[1382] *카테고리 II: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 A의 조성물*

[1383] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기는 A 아미노산의 알파 위치에서 치환기의 수에 의존적이다. 예를 들면, α-모노치환된 아미노산 (예컨대, Ala)인 A 아미노산을 포함하는 프로드러그는 더 느리게 절단되며, α, α-이중치환된 아미노산인 A 아미노산을 포함하는 프로드러그 (예컨대, Aib)보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1384] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기는 A 아미노산의 알파 아미노 기에 대한 알킬화의 정도에 의존적이다. 일반적으로, 알킬화의 정도가 클 수록, 절단의 속도가 느려지고 프로드러그의 반-감기가 늘어난다. 예를 들면, N-알킬화된 Ala를 갖는 디펩티드 프로드러그 요소는 더 느린 속도로 절단되며, Ala 보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1385] 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산의 조성물은 하기 하위-카테고리 IIA 및 IIB로 분류될 수 있다. 일반적으로, 하위-카테고리 IIA의 디펩티드 프로드러그 요소가 하위-카테고리 IIB의 디펩티드 프로드러그 요소보다 빠르게 절단된다.

[1386] *하위-카테고리 IIA: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 A가 알파 위치에서 이중치환된다*

[1387] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 A는 알파 위치에서 이중치환된다. 이들 구체예에서, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC에 기술된 구조의 R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, $(C_1-C_{10}$ 알킬)OH, $(C_1-C_{10}$ 알킬)SH, $(C_2-C_3$ 알킬)SCH₃, $(C_1-C_4$ 알킬)CONH₂, $(C_1-C_4$ 알킬)COOH, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_1-C_4$ 알

킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아틸)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아틸), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이거나, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하고, 여기서 R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택된다.

[1388] 예를 들면, A 아미노산은 아미노이소부티르산 (Aib)을 포함할 수 있다.

[1389] 하위-카테고리 IIB: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 A가 알파 위치에서 치환되지 않거나 모노치환된다

[1390] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산이 알파 위치에서 치환되지 않거나 모노치환된다. 이들 구체예에서, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC에 기술된 구조의 R₁은 H이고, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC에 기술된 구조의 R₂는 H, C₁-C₁₀ 알킬, C₂-C₁₀ 알케닐, (C₁-C₁₀ 알킬)OH, (C₁-C₁₀ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 시클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로시클릭), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아틸)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아틸), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 R₇은 H 또는 OH로 이루어진 군에서 선택되거나, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자이고, R₁ 및 R₂는 이들이 부착된 원자와 함께 C₃-C₁₂ 시클로알킬을 형성하거나, R₂ 및 R₅는 이들이 부착된 원자와 함께 4, 5 또는 6원 헤테로시클릭 링을 형성한다.

[1391] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산은 'd' 입체화학을 갖는다. 이들 구체예에서 A 아미노산의 비제한적 예는 리신, 시스테인, 및 알라닌을 포함한다. 예를 들면, d-리신, d-시스테인, 및 d-알라닌. 일부 구체예에서, d-입체화학은 프로드러그 펩티드의 단백질 분해성 분해를 감소시킴을 통해 반-감기를 증강시킬 수 있다.

[1392] 일부 구체예에서, A 아미노산은 1 내지 4 탄소 원자를 갖는 기 가령 Ala(N-C₁-C₄알킬), Lys(N-C₁-C₄알킬), 및 Cys(N-C₁-C₄알킬)로 N-알킬화된다. 예를 들면, A 아미노산은 Ala(N-메틸), Lys(N-메틸), 및 Cys(N-메틸)일 수 있다. A 아미노산의 N-알킬화는 Q로부터 디펩티드 프로드러그 요소의 절단 속도를 감소시키고 더 긴 반-감기를 제공한다.

[1393] 카테고리 III: 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (Q)에 대한 디펩티드 프로드러그 요소 (A-B)의 접합 부위

[1394] 일부 구체예에서, 프로드러그의 반-감기는 디케토피페라진 형성 도중 Q상의 이탈 기의 입체 장애, 친핵성, 및 안정성에 의존한다. 이탈 기가 입체적으로 장애를 덜 받을 수록, 이탈 기가 덜 친핵성일 수록, 또는 절단 후 이탈기가 더 안정할 수록, 프로드러그의 반감기가 더 짧아진다. Q상의 이탈 기의 유형은 하기 하위-카테고리 IIIA 및 IIIB에 기술된 바와 같이 A-B 및 Q의 아미노 기 사이의 연결의 유형에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로, 하위-카테고리 IIIA의 디펩티드 프로드러그 요소는 Q로부터 더 느리게 절단되며 하위카테고리 IIIB의 디펩티드 프로드러그 요소보다 더 긴 반-감기를 가질 것이다.

[1395] 하위-카테고리 IIIA: Q의 지방족 아미노 기에 연결된 A-B

[1396] 일부 구체예에서, A-B는 A-B 및 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결되어 본 명세서에서 전술된 바와 같이, PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주의 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 (t_{1/2})를 갖는 프로드러그를 생성한다.

[1397] 일부 구체예에서, A-B는 A-B 및 Q의 N-말단 아미노산의 알파 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결된다. 예를 들면, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC 중 어느 하나로부터의 B 아미노산 및 하위-카테고리 IIA 및 IIB 중 어느 하나로부터의 A 아미노산을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소는 Q의 N-말단 아미노산에 연결되어 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주의 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 (t_{1/2})를 갖는 프로드러그를 생성할 수 있다.

[1398] 일부 구체예에서, A-B는 A-B 및 Q의 아미노산의 측쇄 상의 지방족 아미노 기 사이의 아마이드 결합을 통해 Q에 연결된다. 예를 들면, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC 중 어느 하나로부터의 B 아미노산 및 하위-카테고리 IIA 및 IIB 중 어느 하나로부터의 A 아미노산을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소는 Q의 아미노산의 측쇄의 지방족 아

미노 기에 연결되어 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주의 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)를 갖는 프로드러그를 생성할 수 있다.

[1399] 일부 구체예에서, A-B가 A-B 및 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아미드 결합을 통해 Q에 연결될 경우, A가 α , α -이중치환된 아미노산 (하위-카테고리 IIA)이거나 B가 N-알킬화되거나(하위-카테고리 IA, IB 또는 IC 중 어느 하나), 또는 둘 다여야 한다. 예를 들면, A가 α -모노치환된 아미노산 (예컨대, Ala)이고, B가 N-알킬화되지 않고, A-B가 Q의 지방족 아미노 기를 통해 Q에 부착되는 경우, 상당한 A-B의 절단이 존재하지 않을 것이다.

[1400] 또다른 구체예에서, A-B가 F⁷GLP-1(8-37)의 알파 아미노 기에 연결되는 경우, A-B는 Gly-Gly(N-Me)가 아니다.

[1401] 기타의 선택적 구체예에서, A-B가 A-B 및 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아미드 결합을 통해 Q에 연결되고, A가 알파 위치 (예컨대 글리신)에서 치환되지 않은 아미노산이고 B가 하위-카테고리 IA로부터의 아미노산 (N-알킬화된 글리신)인 경우, B 아미노산의 N-알킬 치환기는 적어도 5개 탄소 원자의 길이를 갖는다 (예를 들면, N-C₅-C₈알킬).

[1402] 또다른 구체예에서, A-B가 A-B 및 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아미드 결합을 통해 Q에 연결되고, A 아미노산이 알파 위치 (하위-카테고리 IIB)에서 치환되지 않거나 모노치환된 경우, B 아미노산은 프롤린이 아니다. 일부 구체예에서, A-B가 A-B 및 Q의 지방족 아미노 기 사이의 아미드 결합을 통해 Q에 연결된 경우, A-B는 Gly-Pro가 아니다. 일부 구체예에서, B 아미노산이 프롤린인 경우, A 아미노산은 하위카테고리 IIA로부터이다.

[1403] 하위-카테고리 IIIB: Q의 방향족 아미노 기에 연결된 A-B

[1404] 일부 구체예에서, A-B는 A-B 및 Q의 아미노산의 측쇄의 방향족 아미노 기 사이의 아미드 결합을 통해 Q에 연결되어 본 명세서에서 전술된 바와 같이, PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주의 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)를 갖는 프로드러그를 생성한다. 예를 들면, 하위-카테고리 IA, IB, 및 IC 중 어느 하나로부터의 B 아미노산 및 하위-카테고리 IIA 및 IIB 중 어느 하나로부터의 A 아미노산을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소는 Q의 아미노산의 측쇄의 방향족 아미노 기에 연결되어 PBS 내, 생리학적 조건 하에서 적어도 약 1 시간 내지 약 1 주의 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반-감기 ($t_{1/2}$)를 갖는 프로드러그를 생성할 수 있다.

[1405] 카테고리 I로 정의된 B 아미노산 중 어느 하나가 카테고리 II로 정의된 A 아미노산 중 어느 하나와 조합되어 디펩티드 프로드러그 요소를 형성할 수 있다. 이러한 디펩티드 프로드러그 요소는 카테고리 III에서 기술된 위치 중 어느 하나에 연결될 수 있다. 프로드러그의 반감기는 다음 중의 선택을 통해서 조정될 수 있다:

[1406] (i) A 아미노산의 알파 위치 상의 치환기의 수;

[1407] (ii) A 및 B 아미노산의 N-알킬화의 정도;

[1408] (iii) B 아미노산의 베타 위치 상의 치환기의 수;

[1409] (iv) B 아미노산의 측쇄의 벌크 정도; 및,

[1410] (iii) 디케토피페라진 형성 도중 Q상의 이탈 기의 입체 장애, 친핵성, 및 안정성.

[1411] 디펩티드 프로드러그 요소 A-B의 변형

[1412] 상기 기술된 디펩티드 프로드러그 요소는 본 명세서에서 전술된 바와 같이 친수성 모이어티, 아실 기, 또는 알킬 기를 포함하도록 더욱 변형될 수 있다. 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소는 측쇄 아미노 기를 통해 아실 기 또는 알킬 기에 접합된 리신을 포함한다. 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소는 측쇄 설프하이드릴 기를 통해 친수성 모이어티 (예컨대, 40 kD PEG)에 접합된 시스테인을 포함한다. 친수성 모이어티, 아실 기, 또는 알킬 기는 디펩티드 프로드러그 요소에 직접 또는 스페이서를 통해 접합될 수 있다. 일부 예시적인 구체예에서, 친수성 기, 알킬 기 및/또는 아실 기는 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산에 접합된다.

[1413] 일부 구체예에서, 다음의 디펩티드 프로드러그 요소가 폐기화된다: dCys-Gly(N-헥실), dCys-Gly(N-메틸), 및 dCys-Phe(N-메틸). 일부 구체예에서, 다음의 디펩티드 프로드러그 요소가 아실 기를 포함한다: dLys-Gly(N-헥실), dLys-Gly(N-메틸), 및 dLys-Phe(N-메틸). 일부 구체예에서, 다음의 디펩티드 프로드러그 요소가 알킬 기를 포함한다: dLys-Gly(N-헥실), dLys-Gly(N-메틸), 및 dLys-Phe(N-메틸).

[1414] 예시적 구체예

[1415] 본 발명의 디펩티드 프로드러그 요소는 카테고리 I로부터의 어느 하나의 B 아미노산과 카테고리 II로부터의 어느 하나의 A 아미노산의 조합을 포함할 수 있다. 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산 및 B 아미노산을 위해 적절한 아미노산의 비제한적 예시가 하기 표에 나열된다.

아미노산 #	아미노산 'A'	아미노산 'B'
1	Aib	Gly(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
2	Gly	Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
3	Ala	Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
4	Leu	Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
5	Met	Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
6	Asn	Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
7	Glu	Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
8	Asp	Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
9	Gln	His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
10	His	Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
11	Lys	Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
12	Arg	Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
13	Ser	Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
14	Cys	Pro
15	Pro	Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
16	Phe	Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
17	Tyr	Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
18	Trp	Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
19	Ile	Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
20	Val	Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
21	Thr	d-Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
22	d-Ala	d-Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
23	d-Leu	d-Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
24	d-Met	d-Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
25	d-Asn	d-Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
26	d-Glu	d-Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
27	d-Asp	d-Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
28	d-Gln	d-His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
29	d-His	d-Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
30	d-Lys	d-Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)

[1416]

31	d-Arg	d-Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
32	d-Ser	d-Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
33	d-Cys	d-Pro
34	d-Pro	d-Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
35	d-Phe	d-Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
36	d-Tyr	d-Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
37	d-Trp	d-Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
38	d-Ile	d-Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
39	d-Val	d-Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
40	d-Thr	Gly(N-메틸)
41	Gly(N-메틸)	Ala(N-메틸)
42	Ala(N-메틸)	Leu(N-메틸)
43	Leu(N-메틸)	Met(N-메틸)
44	Met(N-메틸)	Asn(N-메틸)
45	Asn(N-메틸)	Glu(N-메틸)
46	Glu(N-메틸)	Asp(N-메틸)
47	Asp(N-메틸)	Gln(N-메틸)
48	Gln(N-메틸)	His(N-메틸)
49	His(N-메틸)	Lys(N-메틸)
50	Lys(N-메틸)	Arg(N-메틸)
51	Arg(N-메틸)	Ser(N-메틸)
52	Ser(N-메틸)	Cys(N-메틸)
53	Cys(N-메틸)	Phe(N-메틸)
54	Phe(N-메틸)	Tyr(N-메틸)
55	Tyr(N-메틸)	Trp(N-메틸)
56	Trp(N-메틸)	Ile(N-메틸)
57	Ile(N-메틸)	Val(N-메틸)
58	Val(N-메틸)	Thr(N-메틸)
59	Thr(N-메틸)	d-Ala(N-메틸)
60	d-Ala(N-메틸)	d-Leu(N-메틸)
61	d-Leu(N-메틸)	d-Met(N-메틸)
62	d-Met(N-메틸)	d-Asn(N-메틸)

[1417]

63	d-Asn(N-메틸)	d-Glu(N-메틸)
64	d-Glu(N-메틸)	d-Asp(N-메틸)
65	d-Asp(N-메틸)	d-Gln(N-메틸)
66	d-Gln(N-메틸)	d-His(N-메틸)
67	d-His(N-메틸)	d-Lys(N-메틸)
68	d-Lys(N-메틸)	d-Arg(N-메틸)
69	d-Arg(N-메틸)	d-Ser(N-메틸)
70	d-Ser(N-메틸)	d-Cys(N-메틸)
71	d-Cys(N-메틸)	d-Phe(N-메틸)
72	d-Phe(N-메틸)	d-Tyr(N-메틸)
73	d-Tyr(N-메틸)	d-Trp(N-메틸)
74	d-Trp(N-메틸)	d-Ile(N-메틸)
75	d-Ile(N-메틸)	d-Val(N-메틸)
76	d-Val(N-메틸)	d-Thr(N-메틸)
77	d-Thr(N-메틸)	Gly(N-핵심)
78		Ala(N-핵심)
79		Leu(N-핵심)
80		Met(N-핵심)
81		Asn(N-핵심)
82		Glu(N-핵심)
83		Asp(N-핵심)
84		Gln(N-핵심)
85		His(N-핵심)
86		Lys(N-핵심)
87		Arg(N-핵심)
88		Ser(N-핵심)
89		Cys(N-핵심)
90		Phe(N-핵심)
91		Tyr(N-핵심)
92		Trp(N-핵심)
93		Ile(N-핵심)
94		Val(N-핵심)

[1418]

95		Thr(N-핵심)
96		d-Ala(N-핵심)
97		d-Leu(N-핵심)
98		d-Met(N-핵심)
99		d-Asn(N-핵심)
100		d-Glu(N-핵심)
101		d-Asp(N-핵심)
102		d-Gln(N-핵심)
103		d-His(N-핵심)
104		d-Lys(N-핵심)
105		d-Arg(N-핵심)
106		d-Ser(N-핵심)
107		d-Cys(N-핵심)
108		d-Phe(N-핵심)
109		d-Tyr(N-핵심)
110		d-Trp(N-핵심)
111		d-Ile(N-핵심)
112		d-Val(N-핵심)
113		d-Thr(N-핵심)

[1419]

[1420]

일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소는 A1-A77 중 어느 하나와 B1-B113 중 어느 하나의 조합을 포함한다. 예를 들면, 디펩티드 프로드러그 요소의 A 아미노산 및 B 아미노산의 조합은 다음을 포함할 수 있다: 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;

[1421]

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;

[1422]

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;

[1423] 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;

[1424] 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;

[1425] 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;

[1426] 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;

[1427] 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;

[1428] 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;

[1429] 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;

[1430] 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;

[1431] 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;

[1432] 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;

[1433] 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;

[1434] 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;

[1435] 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;

[1436] 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;

[1437] 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;

[1438] 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;

[1439] 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;

[1440] 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;

[1442]

[1443]

[1444]

[1445]

– 150 –

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;

[1446] 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;

[1447] 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;

[1448] 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;

[1449] 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;

[1451]

[1452]

[1453]

[1454]

- 152 -

[1456]

[1457]

[1458]

[1460]

[1461]

[1462]

[1463]

- 154 -

[1465]

[1466]

[1467]

- 155 -

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;

[1468] 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;

[1469] 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;

[1470] 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;

[1471] 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;

[1474] 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;

[1476] 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;

[1477] 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;

[1478] 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;

[1479] 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;

[1480] 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;

[1481] 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;

[1482] 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;

[1483] 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;

[1484] 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;

[1485] 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;

[1486] 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;

[1487] 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;

[1488] 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;

[1489] 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;

[1491]

[1492]

[1493]

[1494]

- 161 -

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;

[1495] 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;

[1496] 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;

[1497] 하위-카테고리 IA: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B가 N-알킬화된 글리신이다

[1498] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산은 N-알킬화된 글리신이다. B 아미노산으로서 N-알킬화된 글리신을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소의 비제한적 예시는 하기 표에 나타난다.

디펩티드 프로드러그 요소 #	아미노산 'A'	아미노산 'B'
1	Aib	Gly(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
2	d-Ala	Gly(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
3	d-Lys	Gly(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
4	d-Cys	Gly(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
5	Aib	Gly(N-메틸)
6	d-Ala	Gly(N-메틸)
7	d-Lys	Gly(N-메틸)
8	d-Cys	Gly(N-메틸)
9	Aib	Gly(N-헥실)
10	d-Ala	Gly(N-헥실)
11	d-Lys	Gly(N-헥실)
12	d-Cys	Gly(N-헥실)

[1499]

[1500] 하위-카테고리 IB: 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B는 베타 위치에서 치환되지 않거나 모노치환된다

[1501] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산은 베타 위치에서 치환되지 않거나 모노치환되고 비교적 비-벌키한 측쇄를 갖는다. 베타 위치에서 치환되지 않거나 모노치환되고 비교적 비-벌키한 측쇄를 갖는 B 아미노산을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소의 비제한적 예시가 하기 표에 나타난다.

디펩티드 프로드러그 요소 #	아미노산 'A'	아미노산 'B'
13	Aib	Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
14	d-Ala	Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
15	d-Lys	Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
16	d-Cys	Ala(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
17	Aib	Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
18	d-Ala	Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
19	d-Lys	Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
20	d-Cys	Leu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
21	Aib	Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
22	d-Ala	Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
23	d-Lys	Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
24	d-Cys	Met(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
25	Aib	Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
26	d-Ala	Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
27	d-Lys	Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
28	d-Cys	Asn(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
29	Aib	Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
30	d-Ala	Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
31	d-Lys	Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
32	d-Cys	Glu(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
33	Aib	Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
34	d-Ala	Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
35	d-Lys	Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
36	d-Cys	Asp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
37	Aib	Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
38	d-Ala	Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
39	d-Lys	Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
40	d-Cys	Gln(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
41	Aib	His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
42	d-Ala	His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)

[1502]

43	d-Lys	His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
44	d-Cys	His(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
45	Aib	Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
46	d-Ala	Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
47	d-Lys	Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
48	d-Cys	Lys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
49	Aib	Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
50	d-Ala	Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
51	d-Lys	Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
52	d-Cys	Arg(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
53	Aib	Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
54	d-Ala	Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
55	d-Lys	Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
56	d-Cys	Ser(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
57	Aib	Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
58	d-Ala	Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
59	d-Lys	Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
60	d-Cys	Cys(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
61	Aib	Pro
62	d-Ala	Pro
63	d-Lys	Pro
64	d-Cys	Pro
65	Aib	Ala(N-메틸)
66	d-Ala	Ala(N-메틸)
67	d-Lys	Ala(N-메틸)
68	d-Cys	Ala(N-메틸)
69	Aib	Leu(N-메틸)
70	d-Ala	Leu(N-메틸)
71	d-Lys	Leu(N-메틸)
72	d-Cys	Leu(N-메틸)
73	Aib	Met(N-메틸)
74	d-Ala	Met(N-메틸)
75	d-Lys	Met(N-메틸)

[1503]

76	d-Cys	Met(N-메틸)
77	Aib	Asn(N-메틸)
78	d-Ala	Asn(N-메틸)
79	d-Lys	Asn(N-메틸)
80	d-Cys	Asn(N-메틸)
81	Aib	Glu(N-메틸)
82	d-Ala	Glu(N-메틸)
83	d-Lys	Glu(N-메틸)
84	d-Cys	Glu(N-메틸)
85	Aib	Asp(N-메틸)
86	d-Ala	Asp(N-메틸)
87	d-Lys	Asp(N-메틸)
88	d-Cys	Asp(N-메틸)
89	Aib	Gln(N-메틸)
90	d-Ala	Gln(N-메틸)
91	d-Lys	Gln(N-메틸)
92	d-Cys	Gln(N-메틸)
93	Aib	His(N-메틸)
94	d-Ala	His(N-메틸)
95	d-Lys	His(N-메틸)
96	d-Cys	His(N-메틸)
97	Aib	Lys(N-메틸)
98	d-Ala	Lys(N-메틸)
99	d-Lys	Lys(N-메틸)
100	d-Cys	Lys(N-메틸)
101	Aib	Arg(N-메틸)
102	d-Ala	Arg(N-메틸)
103	d-Lys	Arg(N-메틸)
104	d-Cys	Arg(N-메틸)
105	Aib	Ser(N-메틸)
106	d-Ala	Ser(N-메틸)
107	d-Lys	Ser(N-메틸)

[1504]

108	d-Cys	Ser(N-메틸)
109	Aib	Cys(N-메틸)
110	d-Ala	Cys(N-메틸)
111	d-Lys	Cys(N-메틸)
112	d-Cys	Cys(N-메틸)
113	Aib	Ala(N-핵심)
114	d-Ala	Ala(N-핵심)
115	d-Lys	Ala(N-핵심)
116	d-Cys	Ala(N-핵심)
117	Aib	Leu(N-핵심)
118	d-Ala	Leu(N-핵심)
119	d-Lys	Leu(N-핵심)
120	d-Cys	Leu(N-핵심)
121	Aib	Met(N-핵심)
122	d-Ala	Met(N-핵심)
123	d-Lys	Met(N-핵심)
124	d-Cys	Met(N-핵심)
125	Aib	Asn(N-핵심)
126	d-Ala	Asn(N-핵심)
127	d-Lys	Asn(N-핵심)
128	d-Cys	Asn(N-핵심)
129	Aib	Glu(N-핵심)
130	d-Ala	Glu(N-핵심)
131	d-Lys	Glu(N-핵심)
132	d-Cys	Glu(N-핵심)
133	Aib	Asp(N-핵심)
134	d-Ala	Asp(N-핵심)
135	d-Lys	Asp(N-핵심)
136	d-Cys	Asp(N-핵심)
137	Aib	Gln(N-핵심)
138	d-Ala	Gln(N-핵심)
139	d-Lys	Gln(N-핵심)

[1505]

140	d-Cys	Gln(N-핵심)
141	Aib	His(N-핵심)
142	d-Ala	His(N-핵심)
143	d-Lys	His(N-핵심)
144	d-Cys	His(N-핵심)
145	Aib	Lys(N-핵심)
146	d-Ala	Lys(N-핵심)
147	d-Lys	Lys(N-핵심)
148	d-Cys	Lys(N-핵심)
149	Aib	Arg(N-핵심)
150	d-Ala	Arg(N-핵심)
151	d-Lys	Arg(N-핵심)
152	d-Cys	Arg(N-핵심)
153	Aib	Ser(N-핵심)
154	d-Ala	Ser(N-핵심)
155	d-Lys	Ser(N-핵심)
156	d-Cys	Ser(N-핵심)
157	Aib	Cys(N-핵심)
158	d-Ala	Cys(N-핵심)
159	d-Lys	Cys(N-핵심)
160	d-Cys	Cys(N-핵심)

[1506]

[1507] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산은 베타 위치에서 모노치환되고 비교적 벌키한 측쇄를 가지며, 하기 표에 나타난 것과 같다.

디펩티드 프로드러그 요소 #	아미노산 'A'	아미노산 'B'
161	Aib	Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
162	d-Ala	Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
163	d-Lys	Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
164	d-Cys	Phe(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
165	Aib	Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)

[1508]

166	d-Ala	Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
167	d-Lys	Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
168	d-Cys	Tyr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
169	Aib	Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
170	d-Ala	Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
171	d-Lys	Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
172	d-Cys	Trp(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
173	Aib	Phe(N-메틸)
174	d-Ala	Phe(N-메틸)
175	d-Lys	Phe(N-메틸)
176	d-Cys	Phe(N-메틸)
177	Aib	Tyr(N-메틸)
178	d-Ala	Tyr(N-메틸)
179	d-Lys	Tyr(N-메틸)
180	d-Cys	Tyr(N-메틸)
181	Aib	Trp(N-메틸)
182	d-Ala	Trp(N-메틸)
183	d-Lys	Trp(N-메틸)
184	d-Cys	Trp(N-메틸)
185	Aib	Phe(N-헥실)
186	d-Ala	Phe(N-헥실)
187	d-Lys	Phe(N-헥실)
188	d-Cys	Phe(N-헥실)
189	Aib	Tyr(N-헥실)
190	d-Ala	Tyr(N-헥실)
191	d-Lys	Tyr(N-헥실)
192	d-Cys	Tyr(N-헥실)
193	Aib	Trp(N-헥실)
194	d-Ala	Trp(N-헥실)
195	d-Lys	Trp(N-헥실)
196	d-Cys	Trp(N-헥실)

[1509]

[1510] 하위-카테고리 IC: 베타 위치에서 이중치환된 디펩티드 프로드러그 요소의 아미노산 B

[1511] 일부 구체예에서, 디펩티드 프로드러그 요소의 B 아미노산은 베타 위치에서 이중치환된다. 베타 위치에서 이중치환된 B 아미노산을 가지는 디펩티드 프로드러그 요소의 비제한적 예시는 하기 표에 나타난다.

디펩티드 프로드러그 요소 #	아미노산 'A'	아미노산 'B'
197	Aib	Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
198	d-Ala	Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
199	d-Lys	Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
200	d-Cys	Ile(N-C ₁ -C ₈ 알킬))
201	Aib	Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
202	d-Ala	Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
203	d-Lys	Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
204	d-Cys	Val(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
205	Aib	Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
206	d-Ala	Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
207	d-Lys	Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
208	d-Cys	Thr(N-C ₁ -C ₈ 알킬)
209	Aib	Ile(N-메틸)
210	d-Ala	Ile(N-메틸)
211	d-Lys	Ile(N-메틸)
212	d-Cys	Ile(N-메틸))
213	Aib	Val(N-메틸)
214	d-Ala	Val(N-메틸)
215	d-Lys	Val(N-메틸)
216	d-Cys	Val(N-메틸)
217	Aib	Thr(N-메틸)
218	d-Ala	Thr(N-메틸)
219	d-Lys	Thr(N-메틸)

220	d-Cys	Thr(N-메틸)
221	Aib	Ile(N-헥실)
222	d-Ala	Ile(N-헥실)
223	d-Lys	Ile(N-헥실)
224	d-Cys	Ile(N-헥실)
225	Aib	Val(N-헥실)
226	d-Ala	Val(N-헥실)
227	d-Lys	Val(N-헥실)
228	d-Cys	Val(N-헥실)
229	Aib	Thr(N-헥실)
230	d-Ala	Thr(N-헥실)
231	d-Lys	Thr(N-헥실)
232	d-Cys	Thr(N-헥실))

프로드러그

디펩티드 프로드러그 요소는 다음 글루카곤 관련된 펩티드 중 어느 하나에 글루카곤 관련된 펩티드의 활성을 방해하는 어느 한 위치를 통해 (예컨대, N-말단 아미노산의 알파 아민, Q의 아미노산의 측쇄 상의 지방족 아미노기 (예컨대, 리신 측쇄), Q의 아미노산의 측쇄 상의 방향족 아미노기 (예컨대, 아미노페닐알라닌, 아미노나프

틸알라닌, 아미노트립토판, 아미노페닐글리신, 아미노호모페닐알라닌)에 접합된다. A-B가 Q의 아미노산의 측쇄 상의 지방족 아미노 기에 연결된 경우에 예시적 위치는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29를 포함한다. A-B가 Q의 아미노산의 측쇄 상의 방향족 아미노 기에 연결된 경우에 예시적 위치는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)의 위치 10, 13, 22, 또는 25를 포함한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 디펩티드 프로드러그 요소는 SEQ ID NO: 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, 및 1747-1776 중 어느 하나에 접합된다. 예를 들면, 디펩티드 프로드러그 요소는 SEQ ID NO: 742-768 중 어느 하나에 접합될 수 있다.

[1516] 일부 예시적인 구체예에서, Aib-Gly(N-헥실), dLys-Gly(N-헥실), dCys-Gly(N-헥실), dAla-Gly(N-헥실), Aib-Gly(N-메틸), dLys-Gly(N-메틸), dCys-Gly(N-메틸), dAla-Gly(N-헥실), Aib-Phe(N-메틸), dLys-Phe(N-메틸), dCys-Phe(N-메틸), 또는 dAla-Phe(N-메틸)은 SEQ ID NO: 742-745, 748-770 중 어느 하나의 N-말단 알파 아미노 기에 접합되고, SEQ ID NO: 769-794에 의해 표시되고 하기 표에 나열된 바와 같다.

프로드러그 수 (P#)	디펩티드 프로드러그 요소	글루카곤 관련된 펩티드 (SEQ ID NO.)
1	Aib-Gly(N-헥실)	742
2	Aib-Gly(N-헥실)	743
3	Aib-Gly(N-헥실)	744
4	Aib-Gly(N-헥실)	745
5	Aib-Gly(N-헥실)	748
6	Aib-Gly(N-헥실)	749
7	Aib-Gly(N-헥실)	750
8	Aib-Gly(N-헥실)	751
9	Aib-Gly(N-헥실)	752
10	Aib-Gly(N-헥실)	753
11	Aib-Gly(N-헥실)	754
12	Aib-Gly(N-헥실)	755
13	Aib-Gly(N-헥실)	756
14	Aib-Gly(N-헥실)	757
15	Aib-Gly(N-헥실)	758
16	Aib-Gly(N-헥실)	759
17	Aib-Gly(N-헥실)	760
18	Aib-Gly(N-헥실)	761
19	Aib-Gly(N-헥실)	762
20	Aib-Gly(N-헥실)	763
21	Aib-Gly(N-헥실)	764
22	Aib-Gly(N-헥실)	765
23	Aib-Gly(N-헥실)	766
24	Aib-Gly(N-헥실)	767
25	Aib-Gly(N-헥실)	768
26	dLys-Gly(N-헥실)	742
27	dLys-Gly(N-헥실)	743
28	dLys-Gly(N-헥실)	744
29	dLys-Gly(N-헥실)	745
30	dLys-Gly(N-헥실)	748

[1517]

31	dLys-Gly(N-핵심)	749
32	dLys-Gly(N-핵심)	750
33	dLys-Gly(N-핵심)	751
34	dLys-Gly(N-핵심)	752
35	dLys-Gly(N-핵심)	753
36	dLys-Gly(N-핵심)	754
37	dLys-Gly(N-핵심)	755
38	dLys-Gly(N-핵심)	756
39	dLys-Gly(N-핵심)	757
40	dLys-Gly(N-핵심)	758
41	dLys-Gly(N-핵심)	759
42	dLys-Gly(N-핵심)	760
43	dLys-Gly(N-핵심)	761
44	dLys-Gly(N-핵심)	762
45	dLys-Gly(N-핵심)	763
46	dLys-Gly(N-핵심)	764
47	dLys-Gly(N-핵심)	765
48	dLys-Gly(N-핵심)	766
49	dLys-Gly(N-핵심)	767
50	dLys-Gly(N-핵심)	768
51	dCys-Gly(N-핵심)	742
52	dCys-Gly(N-핵심)	743
53	dCys-Gly(N-핵심)	744
54	dCys-Gly(N-핵심)	745
55	dCys-Gly(N-핵심)	748
56	dCys-Gly(N-핵심)	749
57	dCys-Gly(N-핵심)	750
58	dCys-Gly(N-핵심)	751
59	dCys-Gly(N-핵심)	752
60	dCys-Gly(N-핵심)	753
61	dCys-Gly(N-핵심)	754
62	dCys-Gly(N-핵심)	755

[1518]

63	dCys-Gly(N-핵심)	756
64	dCys-Gly(N-핵심)	757
65	dCys-Gly(N-핵심)	758
66	dCys-Gly(N-핵심)	759
67	dCys-Gly(N-핵심)	760
68	dCys-Gly(N-핵심)	761
69	dCys-Gly(N-핵심)	762
70	dCys-Gly(N-핵심)	763
71	dCys-Gly(N-핵심)	764
72	dCys-Gly(N-핵심)	765
73	dCys-Gly(N-핵심)	766
74	dCys-Gly(N-핵심)	767
75	dCys-Gly(N-핵심)	768
76	dAla-Gly(N-핵심)	742
77	dAla-Gly(N-핵심)	743
78	dAla-Gly(N-핵심)	744
79	dAla-Gly(N-핵심)	745
80	dAla-Gly(N-핵심)	748
81	dAla-Gly(N-핵심)	749
82	dAla-Gly(N-핵심)	750
83	dAla-Gly(N-핵심)	751
84	dAla-Gly(N-핵심)	752
85	dAla-Gly(N-핵심)	753
86	dAla-Gly(N-핵심)	754
87	dAla-Gly(N-핵심)	755
88	dAla-Gly(N-핵심)	756
89	dAla-Gly(N-핵심)	757
90	dAla-Gly(N-핵심)	758
91	dAla-Gly(N-핵심)	759
92	dAla-Gly(N-핵심)	760
93	dAla-Gly(N-핵심)	761
94	dAla-Gly(N-핵심)	762

[1519]

95	dAla-Gly(N-핵심)	763
96	dAla-Gly(N-핵심)	764
97	dAla-Gly(N-핵심)	765
98	dAla-Gly(N-핵심)	766
99	dAla-Gly(N-핵심)	767
100	dAla-Gly(N-핵심)	768
101	Aib-Gly(N-메틸)	742
102	Aib-Gly(N-메틸)	743
103	Aib-Gly(N-메틸)	744
104	Aib-Gly(N-메틸)	745
105	Aib-Gly(N-메틸)	748
106	Aib-Gly(N-메틸)	749
107	Aib-Gly(N-메틸)	750
108	Aib-Gly(N-메틸)	751
109	Aib-Gly(N-메틸)	752
110	Aib-Gly(N-메틸)	753
111	Aib-Gly(N-메틸)	754
112	Aib-Gly(N-메틸)	755
113	Aib-Gly(N-메틸)	756
114	Aib-Gly(N-메틸)	757
115	Aib-Gly(N-메틸)	758
116	Aib-Gly(N-메틸)	759
117	Aib-Gly(N-메틸)	760
118	Aib-Gly(N-메틸)	761
119	Aib-Gly(N-메틸)	762
120	Aib-Gly(N-메틸)	763
121	Aib-Gly(N-메틸)	764
122	Aib-Gly(N-메틸)	765
123	Aib-Gly(N-메틸)	766
124	Aib-Gly(N-메틸)	767
125	Aib-Gly(N-메틸)	768
126	dLys-Gly(N-메틸)	742

[1520]

127	dLys-Gly(N-메틸)	743
128	dLys-Gly(N-메틸)	744
129	dLys-Gly(N-메틸)	745
130	dLys-Gly(N-메틸)	748
131	dLys-Gly(N-메틸)	749
132	dLys-Gly(N-메틸)	750
133	dLys-Gly(N-메틸)	751
134	dLys-Gly(N-메틸)	752
135	dLys-Gly(N-메틸)	753
136	dLys-Gly(N-메틸)	754
137	dLys-Gly(N-메틸)	755
138	dLys-Gly(N-메틸)	756
139	dLys-Gly(N-메틸)	757
140	dLys-Gly(N-메틸)	758
141	dLys-Gly(N-메틸)	759
142	dLys-Gly(N-메틸)	760
143	dLys-Gly(N-메틸)	761
144	dLys-Gly(N-메틸)	762
145	dLys-Gly(N-메틸)	763
146	dLys-Gly(N-메틸)	764
147	dLys-Gly(N-메틸)	765
148	dLys-Gly(N-메틸)	766
149	dLys-Gly(N-메틸)	767
150	dLys-Gly(N-메틸)	768
151	dCys-Gly(N-메틸)	742
152	dCys-Gly(N-메틸)	743
153	dCys-Gly(N-메틸)	744
154	dCys-Gly(N-메틸)	745
155	dCys-Gly(N-메틸)	748
156	dCys-Gly(N-메틸)	749
157	dCys-Gly(N-메틸)	750
158	dCys-Gly(N-메틸)	751

[1521]

159	dCys-Gly(N-메틸)	752
160	dCys-Gly(N-메틸)	753
161	dCys-Gly(N-메틸)	754
162	dCys-Gly(N-메틸)	755
163	dCys-Gly(N-메틸)	756
164	dCys-Gly(N-메틸)	757
165	dCys-Gly(N-메틸)	758
166	dCys-Gly(N-메틸)	759
167	dCys-Gly(N-메틸)	760
168	dCys-Gly(N-메틸)	761
169	dCys-Gly(N-메틸)	762
170	dCys-Gly(N-메틸)	763
171	dCys-Gly(N-메틸)	764
172	dCys-Gly(N-메틸)	765
173	dCys-Gly(N-메틸)	766
174	dCys-Gly(N-메틸)	767
175	dCys-Gly(N-메틸)	768
176	dAla-Gly(N-메틸)	742
177	dAla-Gly(N-메틸)	743
178	dAla-Gly(N-메틸)	744
179	dAla-Gly(N-메틸)	745
180	dAla-Gly(N-메틸)	748
181	dAla-Gly(N-메틸)	749
182	dAla-Gly(N-메틸)	750
183	dAla-Gly(N-메틸)	751
184	dAla-Gly(N-메틸)	752
185	dAla-Gly(N-메틸)	753
186	dAla-Gly(N-메틸)	754
187	dAla-Gly(N-메틸)	755
188	dAla-Gly(N-메틸)	756
189	dAla-Gly(N-메틸)	757
190	dAla-Gly(N-메틸)	758

[1522]

191	dAla-Gly(N-메틸)	759
192	dAla-Gly(N-메틸)	760
193	dAla-Gly(N-메틸)	761
194	dAla-Gly(N-메틸)	762
195	dAla-Gly(N-메틸)	763
196	dAla-Gly(N-메틸)	764
197	dAla-Gly(N-메틸)	765
198	dAla-Gly(N-메틸)	766
199	dAla-Gly(N-메틸)	767
200	dAla-Gly(N-메틸)	768
201	Aib-Phe(N-메틸)	742
202	Aib-Phe(N-메틸)	743
203	Aib-Phe(N-메틸)	744
204	Aib-Phe(N-메틸)	745
205	Aib-Phe(N-메틸)	748
206	Aib-Phe(N-메틸)	749
207	Aib-Phe(N-메틸)	750
208	Aib-Phe(N-메틸)	751
209	Aib-Phe(N-메틸)	752
210	Aib-Phe(N-메틸)	753
211	Aib-Phe(N-메틸)	754
212	Aib-Phe(N-메틸)	755
213	Aib-Phe(N-메틸)	756
214	Aib-Phe(N-메틸)	757
215	Aib-Phe(N-메틸)	758
216	Aib-Phe(N-메틸)	759
217	Aib-Phe(N-메틸)	760
218	Aib-Phe(N-메틸)	761
219	Aib-Phe(N-메틸)	762
220	Aib-Phe(N-메틸)	763
221	Aib-Phe(N-메틸)	764
222	Aib-Phe(N-메틸)	765

[1523]

223	Aib-Phe(N-메틸)	766
224	Aib-Phe(N-메틸)	767
225	Aib-Phe(N-메틸)	768
226	dLys-Phe(N-메틸)	742
227	dLys-Phe(N-메틸)	743
228	dLys-Phe(N-메틸)	744
229	dLys-Phe(N-메틸)	745
230	dLys-Phe(N-메틸)	748
231	dLys-Phe(N-메틸)	749
232	dLys-Phe(N-메틸)	750
233	dLys-Phe(N-메틸)	751
234	dLys-Phe(N-메틸)	752
235	dLys-Phe(N-메틸)	753
236	dLys-Phe(N-메틸)	754
237	dLys-Phe(N-메틸)	755
238	dLys-Phe(N-메틸)	756
239	dLys-Phe(N-메틸)	757
240	dLys-Phe(N-메틸)	758
241	dLys-Phe(N-메틸)	759
242	dLys-Phe(N-메틸)	760
243	dLys-Phe(N-메틸)	761
244	dLys-Phe(N-메틸)	762
245	dLys-Phe(N-메틸)	763
246	dLys-Phe(N-메틸)	764
247	dLys-Phe(N-메틸)	765
248	dLys-Phe(N-메틸)	766
249	dLys-Phe(N-메틸)	767
250	dLys-Phe(N-메틸)	768
251	dCys-Phe(N-메틸)	742
252	dCys-Phe(N-메틸)	743
253	dCys-Phe(N-메틸)	744
254	dCys-Phe(N-메틸)	745

[1524]

255	dCys-Phe(N-메틸)	748
256	dCys-Phe(N-메틸)	749
257	dCys-Phe(N-메틸)	750
258	dCys-Phe(N-메틸)	751
259	dCys-Phe(N-메틸)	752
260	dCys-Phe(N-메틸)	753
261	dCys-Phe(N-메틸)	754
262	dCys-Phe(N-메틸)	755
263	dCys-Phe(N-메틸)	756
264	dCys-Phe(N-메틸)	757
265	dCys-Phe(N-메틸)	758
266	dCys-Phe(N-메틸)	759
267	dCys-Phe(N-메틸)	760
268	dCys-Phe(N-메틸)	761
269	dCys-Phe(N-메틸)	762
267	dCys-Phe(N-메틸)	763
271	dCys-Phe(N-메틸)	764
272	dCys-Phe(N-메틸)	765
273	dCys-Phe(N-메틸)	766
274	dCys-Phe(N-메틸)	767
275	dCys-Phe(N-메틸)	768
276	dAla-Phe(N-메틸)	742
277	dAla-Phe(N-메틸)	743
278	dAla-Phe(N-메틸)	744
279	dAla-Phe(N-메틸)	745
280	dAla-Phe(N-메틸)	748
281	dAla-Phe(N-메틸)	749
282	dAla-Phe(N-메틸)	750
283	dAla-Phe(N-메틸)	751
284	dAla-Phe(N-메틸)	752
285	dAla-Phe(N-메틸)	753
286	dAla-Phe(N-메틸)	754

[1525]

287	dAla-Phe(N-메틸)	755
288	dAla-Phe(N-메틸)	756
289	dAla-Phe(N-메틸)	757
290	dAla-Phe(N-메틸)	758
291	dAla-Phe(N-메틸)	759
292	dAla-Phe(N-메틸)	760
293	dAla-Phe(N-메틸)	761
294	dAla-Phe(N-메틸)	762
295	dAla-Phe(N-메틸)	763
296	dAla-Phe(N-메틸)	764
297	dAla-Phe(N-메틸)	765
298	dAla-Phe(N-메틸)	766
299	dAla-Phe(N-메틸)	767
300	dAla-Phe(N-메틸)	768

[1526]

[1527] **사용 방법**

[1528] 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드

[1529] 일반적으로, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 또는 글루카곤 관련된 펩티드, 가령 클래스 1, 2, 3, 4 또는 5 펩티드를 포함하는 프로드러그는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 및 글루카곤 관련된 펩티드가 사용되어 온 모든 목적을 위해 사용될 수 있다 (예를 들면 상기 설명을 참조). 예를 들면, 개시된 생체활성 펩티드 프로드러그 유사체는 그의 상응하는 모 생체활성 펩티드에 대해 앞서 기술된 모든 용도를 위해 적절한 것으로 생각된다. 그러므로, 본 명세서에 기술된 글루카곤 관련된 펩티드 프로드러그 유사체는 글루카곤의 고/저 혈중 수준 또는 고/저 혈중 글루코오스 수준의 결과인 저혈당증, 고혈당증, 당뇨병, 또는 기타 대사성 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에 따라 본 명세서에 개시된 프로드러그를 이용하여 치료되는 환자는 가축 동물이고, 또다른 구체예에서 치료되는 환자는 인간이다.

[1530] 일부 구체예에서, 프로드러그는 식욕을 감소시키거나 억제하고, 사료 섭취를 줄이고, 체중 감소를 유도하거나, 체중 유지를 보조하기 위해 사용된다. 식욕을 감소시키거나, 또는 체중 감소를 촉진하기 위한 이런 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 또는 약물-유도된 비만을 비롯한 다양한 원인의 비만을 치료하고, 그리고 혈관 질환 (관상 동맥 질환, 뇌졸중, 말초 혈관 질환, 허혈성 재관류 등), 고혈압, 타입 II 당뇨병의 발병, 고지질혈증 및 근육력 질환을 비롯한 비만과 연관된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 생각된다.

[1531] 또다른 구체예에서, 프로드러그는 병원 환경에서 비-당뇨성 환자, 예를 들면, 비경구 영양요법 또는 총 비경구 영양요법을 받는 환자에 영양제외의 비경구 투여와 병용된다. 비제한적 예시는 수술 환자, 혼수 환자, 소화관 질환 또는 비기능성 위장관 (가령, 외과적 제거, 차단 또는 손상된 흡수 능력, 크론병, 궤양성 대장염, 위장관 폐색, 위장관 누관, 급성 췌장염, 허혈성 장, 주요 위장 수술, 일정한 선천성 위장관 기형, 연장된 설사, 또는 수술에 따른 단장 증후군에 기인)을 앓는 환자, 쇼크 환자, 그리고 지질, 전해질, 미네랄, 비타민과 아미노산의 다양한 조합과 함께 탄수화물의 비경구 투여가 종종 제공되는 치유 과정을 받는 환자가 포함된다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드러그 및 비경구 영양 조성물은 동일한 시점에, 상이한 시점에, 서로 간에 전후로 투여될 수 있고, 단서 조합으로 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드러그는 비경구 영양 조성물이 소화되는 시점에 원하는 생물학적 효과를 발휘한다. 예를 들면, 비경구 영양요법은 하루 1, 2 또는 3회 투여될 수 있고, 반면 글루카곤 접합체는 2일마다 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 또는 월 1회 투여된다.

[1532] 신진대사장애 X, 인슐린 내성 증후군 또는 리벤 증후군(Reaven's syndrome)으로 알려져 있는 신진대사장애는 5천만 명 이상의 미국인이 앓고 있는 질환이다. 신진대사장애는 전형적으로, 하기 위험 인자 중에서 적어도 3가지 이상의 군집으로 특징된다: (1) 복부 비만 (복부 내외에 과도한 지방 조직), (2) 죽상경화성 이상지질혈증 (atherogenic dyslipidemia) (동맥 벽에서 플라크의 축적을 증강시키는 높은 트리글리세리드, 저 HDL 콜레스테롤과 고 LDL 콜레스테롤을 비롯한 혈액 지방 질환), (3) 상승된 혈압, (4) 인슐린 내성 또는 내당성 장애, (5) 친혈전성 상태 (prothrombotic state) (가령, 혈액 내에 높은 피브리노겐 또는 플라스미노겐 활성 저해제-1),

그리고 (6) 친염증성 상태 (가령, 혈액 내에 상승된 C-반응성 단백질). 다른 위험 인자에는 노화, 호르몬 불균형 및 유전적 소인이 포함될 수 있다.

[1533] 신진대사장애는 관상동맥성 심장 질환 및 혈관 플라크 (vascular plaque)의 축적에 관련된 다른 질환, 예를 들면, 뇌졸중과 말초 혈관 질환 (죽상경화성 심혈관 질환 (ASCVD)으로 지칭됨)의 증가된 위험과 연관된다. 신진대사장애를 앓는 환자는 초기 단계에서 인슐린 내성 상태에서부터 ASCVD의 더욱 증가된 위험을 갖는 완전히 발달한 타입 II 당뇨병으로 진행할 수 있다. 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 인슐린 내성, 신진대사장애와 혈관 질환 사이에 상관관계는 손상된 인슐린-자극된 혈관확장, 증강된 산화성 스트레스에 기인한 NO 이용가능성에서 인슐린 내성-연관된 감소, 그리고 지방세포-유래된 호르몬, 예를 들면, 에디포넥틴에서 비정상적인 비정상적인 하나 이상의 동시 병행성 기전을 수반할 수 있다 (Lteif and Mather, Can. J. Cardiol. 20 (suppl. B):66B-76B (2004)).

[1534] 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III)에 따르면, 동일한 개체에서 하기 속성 중에서 임의의 3가지는 신진대사장애에 대한 기준을 충족한다: (a) 복부 비만 (남성에서 102 cm 이상 및 여성에서 88 cm 이상의 허리 둘레); (b) 혈청 트리글리세리드 (150 mg/dl 이상); (c) HDL 콜레스테롤 (남성에서 40 mg/dl 또는 그 이하 및 여성에서 50 mg/dl 또는 그 이하); (d) 혈압 (130/85 이상); 그리고 (e) 공복시 혈당 (110 mg/dl 이상). World Health Organization (WHO)에 따르면, 하기 기준 중에서 적어도 2가지를 갖는 높은 인슐린 수준 (상승된 공복시 혈당 또는 상승된 식후 혈당 단독)을 갖는 개체는 신진대사장애에 대한 기준을 충족한다: (a) 복부 비만 (0.9 이상의 허리 대(對) 엉덩이 비율, 적어도 30 kg/m²의 신체 용적 지수 (body mass index), 또는 37인치 이상의 허리 치수); (b) 적어도 150 mg/dl의 트리글리세리드 수준 또는 35 mg/dl 이하의 HDL 콜레스테롤을 보여주는 콜레스테롤 패널; (c) 140/90 이상의 혈압, 또는 고혈압으로 인한 치료). (Mathur, Ruchi, Metabolic Syndrome, ed. Shiel, Jr., William C., MedicineNet.com, May 11, 2009).

[1535] 본 명세서의 목적을 위해, 개체가 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 또는 WHO에 의해 설정된 기준 중에서 한쪽 또는 양쪽의 기준을 충족한다면, 상기 개체는 신진대사장애를 앓는 것으로 간주된다.

[1536] 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드는 신진대사장애를 치료하는데 유용하다. 따라서 본 발명에서는 개체에서 신진대사장애를 예방하거나 치료하고, 또는 이의 1가지, 2가지, 3가지 이상의 위험 인자를 감소시키는 방법을 제시하고, 상기 방법은 신진대사장애, 또는 이의 위험 인자를 예방하거나 치료하는데 효과적인 양으로 본 명세서에서 기술된 접합체를 개체에 제공하는 단계를 포함한다.

[1537] 비알코올성 지방간 질환 (NAFLD)은 단순한 지방간 (지방증)에서부터, 비알코올성 지방간염 (NASH), 경변증 (간의 비가역적, 진행된 흉터형성)까지 광범위한 스펙트럼의 간 질환을 지칭한다. NAFLD의 모든 단계는 공통적으로, 간세포 (hepatocyte)에서 지방의 축적 (지방 침윤)을 갖는다. 단순한 지방간은 염증 또는 흉터형성 없이, 간세포에서 일정한 유형의 지방, 트리글리세리드의 비정상적 축적이다. NASH에서, 지방 축적은 간의 다양한 정도의 염증 (간염)과 흉터발생 (섬유증)과 연관된다. 염증 세포는 간세포를 파괴할 수 있다 (간세포 괴사). 용어 "지방간염 (steatohepatitis)"과 "지방괴사 (steatonecrosis)"에서, steato는 지방 침윤을 지칭하고, hepatitis는 간에서 염증을 지칭하고, 그리고 necrosis는 파괴된 간세포를 지칭한다. NASH는 궁극적으로, 간의 흉터발생 (섬유증), 이후 비가역적, 진행된 흉터발생 (경변증)을 유발할 수 있다. NASH에 의해 유발되는 경변증은 NAFLD 스펙트럼에서 가장 심각한 최후 단계이다 (Mendler, Michel, Fatty Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH), ed. Schoenfield, Leslie J., MedicineNet.com, August 29, 2005).

[1538] 알코올성 간 질환, 또는 알코올-유도된 간 질환은 알코올의 과도한 소비에 관련되거나 이에 의해 유발되는 3가지 병리학적으로 상이한 간 질환: 지방간 (지방증), 만성 또는 급성 간염, 그리고 경변증을 포함한다. 알코올성 간염은 경도도 감염 (비정상적인 실험 결과가 질환의 유일한 시도이다)에서부터 합병증을 갖는 중증도 간 기능장애, 예를 들면, 황달 (빌리루빈 정체에 의해 유발된 황색 피부), 간성 뇌증 (간 부전에 의해 유발된 신경학적 기능장애), 복수 (복부 내에 유체 축적), 출혈성 식도정맥류 (bleeding esophageal varices) (식도 내에 정맥류성 정맥), 비정상적인 혈액 응고와 혼수까지 다양할 수 있다. 조직학적으로, 알코올성 간염은 간세포의 풍선양 변성 (ballooning degeneration), 호중구와 때때로, 말로리 소체 (Mallory body)로 인한 염증 (세포 중간 사상체 단백질의 비정상적 집합)으로 특징되는 외관을 갖는다. 경변증은 해부학적으로, 섬유증과 포함되는 간 내에서 광범위한 흉으로 특징된다 (Worman, Howard J., Alcoholic Liver Disease, Columbia University Medical Center website).

[1539] 임의의 특정 이론에 한정됨 없이, 본 명세서에서 기술된 클래스 2 및 클래스 3 글루카곤 관련 펩티드는 예로

췌, 지방증, 지방간염, 간염, 간 염증, NASH, 경변증, 또는 이들의 합병증을 비롯하여, 알코올성 간 질환, NAFLD, 또는 이들의 임의의 단계의 치료에 유용하다. 그러므로, 본 발명에서는 개체에서 알코올성 간 질환, NAFLD, 또는 이들의 임의의 단계를 예방하거나 치료하는 방법을 제시하고, 상기 방법은 알코올성 간 질환, NAFLD, 또는 이들의 단계를 예방하거나 치료하는데 효과적인 양으로 본 명세서에서 기술된 클래스 2 또는 클래스 3 글루카곤 펩티드를 개체에 제공하는 단계를 포함한다. 이런 치료 방법은 하기 중에서 1가지, 2가지, 3가지 이상에서 감소를 포함한다: 간 지방 함량, 경변증의 발생 또는 진행, 간세포 암종의 발생, 염증의 징후, 예를 들면, 비정상적인 간 효소 수준 (가령, 아스파르테이트 아미노전이효소 AST 및/또는 알라닌 아미노전이효소 ALT, 또는 LDH), 상승된 혈청 페리틴, 상승된 혈청 빌리루빈, 및/또는 섬유증의 징후, 예를 들면, 상승된 TGF-베타 수준. 바람직한 구체예에서, 클래스 2 또는 클래스 3 글루카곤 펩티드는 단순한 지방간 (지방증)을 넘어 진행되고 염증 또는 간염의 징후를 나타내는 환자를 치료하는데 이용된다. 이런 방법은 예로써, AST 및/또는 ALT 수준의 감소를 결과할 수 있다.

[1540] GLP-1과 엑센딘-4는 일부 신경보호 효과 (neuroprotective effect)를 갖는 것으로 밝혀졌다. 본 발명에서는 또한 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 근위축성 측삭 경화증, 기타 탈수초화 관련된 질환, 노인성 치매, 파질하 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-연관된 치매, 또는 기타 치매, 백본신경계 암, 외상성 뇌 손상, 척수 손상, 뇌졸중 또는 뇌 허혈, 뇌 혈관염, 간질, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군, 길레인 바레 증후군, 윌슨 병, 픽 병, 신경염증성 질환, 뇌염, 바이러스, 진균 또는 세균 기원의 뇌척수염 또는 뇌막염, 또는 기타 백본신경계 감염, 프리온 질환, 소뇌성 운동실조, 소뇌 변성증, 척수소뇌 변성 증후군 (spinocerebellar degeneration syndrome), 프리드리히형 실조증 (Friedreichs ataxia), 모세혈관 확장성 운동 실조증 (ataxia telangiectasia), 척수성 근위축증 (spinal dysmyotrophy), 진행성 핵상 마비 (progressive supranuclear palsy), 실조증, 근육 경련, 진전, 망막색소상피 변성증 (retinitis pigmentosa), 줄무늬체흑질 변성 (striatonigral degeneration), 사립체성 뇌근병증 (mitochondrial encephalomyopathy), 신경 세로이드 리포푸스신증 (neuronal ceroid lipofuscinosis), 간 뇌증, 신장 뇌증, 대사성 뇌증, 독소-유도된 뇌증, 그리고 방사선-유도된 뇌 손상이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 신경퇴행성 질환을 치료함에 있어서 본 명세서에서 기술된 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 용도를 제시한다.

[1541] 그러므로, 본 발명은 개체에서 신경퇴행성 질환을 예방하거나 치료하고, 또는 이의 1가지, 2가지, 3가지 이상의 위험 인자를 감소시키는 방법을 제시하고, 상기 방법은 신경퇴행성 질환, 또는 이의 위험 인자를 예방하거나 치료하는데 효과적인 양으로 본 명세서에서 기술된 글루카곤 펩티드를 개체에 투여하는 단계를 포함한다.

[1542] 본 발명에 따른 치료의 방법은 비경구로, 가령 정맥내로, 복막내로, 피하로 또는 근육 내로, 경막내로, 경피로, 직장으로, 경구로, 비강으로 또는 흡입에 의한 것을 비롯한 임의의 표준 투여 경로를 이용하여 본 발명에 개시된 프로드러그를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서 조성물은 피하로 또는 근육 내로, 임의적으로 데포제(depot) 또는 서-방출 조성물의 일부로서 투여된다.

[1543] 조성물 및 병용

[1544] 본 발명의 프로드러그는 단독으로, 또는 항-당뇨성 또는 항-비만 작용제와 같은 이차 제제와 함께 투여될 수 있다. 일부 양상에서, 프로드러그는 예를 들면 글루카곤 관련된 펩티드를 비롯한 이차 프로드러그 또는 글루카곤 슈퍼패밀리 구성원과 공동으로 투여된다. 특정 구체예에서, 프로드러그는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 항-당뇨성 작용제와 공동으로 투여된다: 인슐린, 설포닐요소, 예를 들면, 톨부타미드 (Orinase), 아세트헥사미드 (Dymelor), 톨라자미드 (Tolinase), 클로르프로파미드 (Diabinese), 글리피지드(Glucotrol), 글리부리드 (Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드 (Amaryl), 또는 글리클라지드 (Diamicron); 메글리티니드, 예를 들면, 레파글리니드 (Prandin) 또는 나테글리니드 (Starlix); 비구아니드, 예를 들면, 메포르민 (Glucophage) 또는 펜포르민; 티아졸리딘디온, 예를 들면, 로시글리타존 (Avandia), 피오글리타존 (Actos), 또는 트로글리타존 (Rezulin), 또는 기타 PPAR γ 저해제; 탄수화물 소화를 저해하는 알파 글루코시다아제 저해제, 예를 들면, 미글리톨 (Glyset), 아카르보스 (Precose/Glucobay); 액세나티드 (Byetta) 또는 프람린티드; 디펩티딜 펩티다아제-4 (DPP-4) 저해제, 예를 들면, 빌다글립틴 또는 시타글립틴; SGLT (나트륨-의존성 글루코오스 트랜스포터 저해제; 또는 FBPase (프럭토오스 1,6-비스포스포파타아제) 저해제.

[1545] 당분야에 공지되거나 현재 연구 중인 항-비만 작용제에는 펜에틸아민 타입 자극제, 펜테르민 (임의적으로, 펜플루라민 또는 텍스펜플루라민과 함께), 디에틸프로피온 (Tenuate®), 펜디메트라진 (Prelu-2®, Bontril®), 벤즈페타민 (Didrex®), 시부트라민 (Meridia®, Reductil®)을 비롯한 식욕 억제제; 리모나반트 (Acomplia®), 기타 카나비노이드 수용체 길항약; 옥신토모둘린; 플루옥세틴 히드로에스테르 (Prozac); Qnexa (토피라메이트와

펜테르민), Excalia (부프로피온과 조니사미드) 또는 Contrave (부프로피온과 날트렉손); 또는 제니칼 (Orlistat) 또는 Cetilistat (일명, ATL-962)와 같은 리파아제 저해제, 또는 GT 389-255가 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[1546] 본 발명의 프로드러그는 또한 이화 소모증 (catabolic wasting)을 앓는 환자에 투여될 수 있다. 암 환자의 절반 이상이 의도하지 않은 진행성 체중 감소, 약화, 그리고 적은 체지방과 근육으로 특징되는 이화 소모증을 경험하는 것으로 추정된다. 상기 증상은 AIDS 환자에서 동등하게 일반적이고 또한, 박테리아와 기생충 질환, 류머티스 성 관절염, 그리고 장, 간, 폐, 그리고 심장의 만성 질환에서 존재할 수 있다. 이것은 통상적으로, 식욕부진과 연관되고, 그리고 노화에서 장애로서 또는 물리적 외상의 결과로서 나타날 수 있다. 이화 소모증은 삶의 질을 떨어뜨리고, 기초 상태 (underlying condition)를 악화시키고, 그리고 사망의 주요 원인인 증상이다.

[1547] 본 명세서에 개시된 프로드러그를 포함하는 제약학적 조성물은 당업자에게 공지된 표준 제약학적으로 허용되는 담체와 투여 루트를 이용하여 조제되고 환자에 투여될 수 있다. 그러므로, 본 개시는 또한 제약학적으로 허용되는 담체와 공동으로 본 명세서에서 개시된 하나 이상의 프로드러그, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다. 일부 구체예에서 제약학적 조성물은 포스페이트 완충액 시스템 내 약 4.0 내지 약 7.0의 pH에서 1mg/ml 농도의 프로드러그를 포함한다. 제약학적 조성물은 단일 제약학적 활성 성분으로서 프로드러그를 포함할 수 있거나, 프로드러그는 하나 이상의 추가적인 활성 물질과 조합될 수 있다. 일부 구체예에 따르면 본 발명의 프로드러그를 포함하는 조성물이 제공된다. 대안적으로, 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위한 제시된 조성물은 프로드러그 및 항-비만 펩티드를 포함하도록 제공될 수 있다. 적절한 항-비만 펩티드는 US patent 5,691,309, 6,436,435 또는 US Patent application 20050176643에서 개시된 것들이 포함된다.

[1548] 일부 구체예에 따르면 본 명세서에 개시된 신규한 프로드러그 중 어느 하나를 포함하고, 바람직하게는 무균이고 바람직하게는 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도 수준이고, 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 포함하는 제약학적 조성물이 제공된다. 그러한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같이 생체활성 펩티드 프로드러그 유도체를 함유할 수 있고, 여기서 생성된 활성 펩티드는 적어도 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 또는 그 이상의 농도로 존재한다. 그러한 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같이 클래스 1, 2, 또는 3의 생체활성 펩티드 프로드러그 유도체를 함유할 수 있고, 여기서 생성된 활성 펩티드는 적어도 A의 농도로 존재하며, 여기서 A는 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 또는 그 이상이다. 또다른 구체예에서, 그러한 조성물은 적어도 B의 농도로 클래스 1, 2, 또는 3의 활성 펩티드를 함유할 수 있고, 여기서 B는 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, 또는 0.1 mg/ml이다. 일부 구체예에서, 조성물은 A 내지 B mg/ml 농도로, 예를 들면, 0.001 내지 30.0 mg/ml로 클래스 1, 2, 또는 3 글루카곤 관련된 펩티드를 함유할 수 있다. 일부 구체예에서 제약학적 조성물은 멸균되고 임의로 다양한 용기 내에 저장된 수용액을 포함한다. 본 발명의 화합물은 일부 구체예에 따르면 주사될 수 있도록 예비-제형화된 용액을 제조하기 위해 사용될 수 있다. 또다른 구체예에서 제약학적 조성물은 동결건조된 분말을 포함한다. 제약학적 조성물은 조성물을 환자에게 투여하기 위한 일회용 장치를 포함하는 키트의 일부로서 더욱 포장될 수 있다. 용기 또는 키트는 주변 실온 또는 냉장 온도에서 저장을 위해 라벨링될 수 있다.

[1549] 본 명세서에 기술된 모든 치료 방법, 제약학적 조성물, 키트 및 기타 유사 구체예는 프로드러그 화합물이 그의 모든 제약학적으로 허용되는 염을 포함함을 고려한다.

[1550] 일부 구체예에서 프로드러그 조성물을 환자에게 투여하기 위한 장치를 갖는 키트가 제공된다. 키트는 다양한 용기, 예컨대, 바이알, 튜브, 병, 등을 더욱 포함할 수 있다. 바람직하게는, 키트는 또한 사용을 위한 설명서를 포함할 것이다. 일부 구체예에 따르면 키트의 장치는 에어로졸 분사 장치이며, 여기서 조성물은 에어로졸 장치 내에 예비 포장된다. 또다른 구체예에서 키트는 주사기 및 바늘을 포함하며, 일부 구체예에서 프로드러그 조성물은 주사기 내에 예비 포장된다.

[1551] 클래스 1, 2, 및 3 글루카곤 관련된 펩티드의 제약학적 제제

[1552] 일부 구체예에 따르면 제약학적 조성물이 제시되고, 여기서 상기 조성물은 본 발명의 글루카곤 펩티드, 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염, 그리고 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 제약학적 조성물은 산성화제, 첨가제, 흡수제, 에어로졸 추진제, 공기 치환제 (air displacement agent), 알칼리성화제, 고화방지제, 항응고제, 항균성 보존제, 항산화제, 방부제, 염기, 접합제, 완충제, 킬레이트화제, 코팅제, 착색제, 건조제, 세정제, 희석제, 살균제, 봉해제, 분산제, 용해 개선제, 염료, 연화제, 유화제, 에멀전 안정제, 충전제, 필름 형성제, 풍미 증강제, 풍미제, 흐름 개선제 (flow enhancer), 젤화제, 과립화제, 습윤제, 윤활제, 점막접착제, 연고 기부, 연고, 유질성 운반제, 유질성 기부, 향정 기부, 색소, 가소제, 연마제, 보존제, 격리제, 피부 침투제, 용해제, 용매, 안정화제, 좌약 기부, 표면 활성제, 계면활성제, 현탁제, 감미료, 치료제, 농후제, 강장제, 독성제, 점성-증가제, 물-흡수제, 물-혼화성 보조용매, 연수제, 또는 습윤제를 비롯한 임의의 제약학적으로 허용되는 성분을 포함할 수 있다.

[1553] 일부 구체예에서, 제약학적 조성물은 하기 성분 중에서 임의의 한 가지 또는 조합을 포함한다: 아카시아, 아세설팜 칼륨, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 아가, 알부민, 알코올, 탈수된 알코올, 변성된 알코올, 희석 알코올, 알류이리트산 (aleuritic acid), 알긴산, 지방족 폴리에스테르, 알루미늄, 알루미늄 히드록시드, 알루미늄 스테아레이트, 아밀로펙틴, α -아밀로오스, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스파테임, 주사를 위한 정균수 (bacteriostatic water), 벤토나이트, 벤토나이트 마그마, 벤잘코늄 염화물, 벤제토늄 염화물, 벤조산, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 브로노폴, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨, 칼슘 알기네이트, 칼슘 아스코르베이트, 칼슘 카보네이트, 칼슘 시클라메이트, 이염기성 무수성 칼슘 포스페이트, 이염기성 디하이드레이트 칼슘 포스페이트, 삼염기성 칼슘 포스페이트, 칼슘 프로피오네이트, 칼슘 실리케이트, 칼슘 소르베이트, 칼슘 스테아레이트, 칼슘 설페이트, 칼슘 설페이트 헤미하이드레이트, 카놀라 오일, 카보머, 이산화탄소, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, β -카로틴, 카라게닌, 피마자 오일, 수소첨가된 피마자 오일, 양이온성 유화 왁스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 셀룰로오스, 규산화된 미세결정성 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 세토스테아릴 알코올, 세트리미드, 세틸 알코올, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 콜레스테롤, 클로르헥시딘 아세테이트, 클로르헥시딘 글루코네이트, 클로르헥시딘 염산염, 클로로디플루오르에탄 (HCFC), 클로로디플루오르메탄, 클로로플루오르카본 (CFC) 클로로페녹시에탄올, 클로록시레놀, 옥수수 시럽 고형물, 무수성 시트르산, 시트르산 일수화물, 코코아 버터, 착색제, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 크레졸, m-크레졸, o-크레졸, p-크레졸, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 시클람산, 시클로텍스트린, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 텍스트로스 무수물, 디아졸리디닐 요소, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에탄올아민, 디에틸 프탈레이트, 디플루오르에탄 (HFC), 디메틸- β -시클로텍스트린, 시클로텍스트린-타입 화합물, 예를 들면, Captisol®, 디메틸 에테르, 디메틸 프탈레이트, 이칼륨 에텐테이트, 이나트륨 에텐테이트, 이나트륨 수소 포스페이트, 도쿠세이트 칼슘, 도쿠세이트 칼륨, 도쿠세이트 나트륨, 도데실 갈레이트, 도데실트리메틸암모늄 브롬화물, 에텐테이트 칼슘 이나트륨, 에드틱산 (edtic acid), 에글루민, 에틸 알코올, 에틸셀룰로오스, 에틸 갈레이트, 에틸 라우레이트, 에틸 말톨, 에틸 올리에이트, 에틸파라벤, 에틸파라벤 칼륨, 에틸파라벤 나트륨, 에틸 바닐린, 프럭토오스, 액상 프럭토오스, 프럭토오스 제분, 무-발열원 프럭토오스, 분말 프럭토오스, 푸마르산, 젤라틴, 글루코오스, 액상 글루코오스, 포화된 식물성 지방산의 글리세리드 혼합물, 글리세린, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 자가-유화 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리신, 글리콜, 글리코푸롤, 구아 검, 헵타플루오르프로판 (HFC), 헥사데실트리메틸암모늄 브롬화물, 높은 프럭토오스 시럽, 인간 혈청 알부민, 탄화수소 (HC), 희석 염화수소산, 수소첨가된 식물성 오일, 타입 II, 히드록시에틸 셀룰로오스, 2-히드록시에틸- β -시클로텍스트린, 히드록시프로필 셀룰로오스, 저급-치환된 히드록시프로필 셀룰로오스, 2-히드록시프로필- β -시클로텍스트린, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 이미두레아, 인디고 카르민, 이온 교환기, 이온 산화물, 이소프로필 알코올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 등장성 염수, 카올린, 젯산, 락티톨, 락토오스, 라놀린, 라놀린 알코올, 무수성 라놀린, 레시틴, 마그네슘 알루미늄실리케이트, 마그네슘 카보네이트, 정상 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 무수물, 마그네슘 카보네이트 히드록시드, 마그네슘 히드록시드, 마그네슘 라우릴 설페이트, 마그네슘 산화물, 마그네슘 실리케이트, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 트리실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트 무수물, 말산, 맥아, 말티톨, 말티톨 용액, 말토텍스트린, 말톨, 말토오스, 만니톨, 중간 사슬 트리글리세리드, 메글루민, 멘톨, 메틸셀룰로오스, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 올리에이트, 메틸파라벤, 메틸파라벤 칼륨, 메틸파라벤 나트륨, 미세결정성 셀룰로오스와 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미네랄 오일, 경 미네랄 오일, 미네

랄 오일과 라놀린 알코올, 오일, 올리브 오일, 모노에탄올아민, 몬모틸로나이트, 옥틸 갈레이트, 올레산, 팔미트산, 파라핀, 땅콩 오일, 바셀린, 바셀린과 라놀린 알코올, 제약학적 유약, 페놀, 액화된 페놀, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 보레이트, 페닐머큐리 니트레이트, 폴라크틸린, 폴라크틸린 칼륨, 폴록사머, 폴리텍스트로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 공중합체, 폴리메타크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 칼륨 알기네이트, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 비카보네이트, 칼륨 비설피트, 칼륨 염화물, 칼륨 시트레이트, 칼륨 시트레이트 무수물, 칼륨 수소 포스페이트, 칼륨 메타비설피트, 일염기성 칼륨 포스페이트, 칼륨 프로피오네이트, 칼륨 소르베이트, 포비돈, 프로판올, 프로피온산, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 프로필 갈레이트, 프로필파라벤, 프로필파라벤 칼륨, 프로필파라벤 나트륨, 프로타민 설페이트, 핑거씨 오일, 링거액, 사카린, 사카린 암모늄, 사카린 칼슘, 사카린 나트륨, 잇꽃 오일, 동석, 혈청 단백질, 참깨 오일, 콜로이드성 실리카, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨 알기네이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 비카보네이트, 나트륨 비설피트, 나트륨 염화물, 무수성 나트륨 시트레이트, 나트륨 시트레이트 디하이드레이트, 나트륨 염화물, 나트륨 시클라메이트, 나트륨 에텐테이트, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 메타비설피트, 나트륨 포스페이트, 이염기성, 나트륨 포스페이트, 일염기성, 나트륨 포스페이트, 삼염기성, 무수성 나트륨 프로피오네이트, 나트륨 프로피오네이트, 나트륨 소르베이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 설피트, 소르브산, 소르비탄 에스테르 (소르비탄 지방 에스테르), 소르비톨, 소르비톨 용액 70%, 콩 오일, 경랍 왁스, 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 전호화 전분, 멸균가능 옥수수 전분, 스테아르산, 정제된 스테아르산, 스테아릴 알코올, 수크로오스, 당, 압축 당, 가루 설탕, 설탕 핵, 전화당, Sugartab, Sunset Yellow FCF, 합성 파라핀, 활석, 타르타르산, 타르트라진, 테트라플루오르에탄 (HFC), 코코아 오일, 티메로살, 이산화티타늄, 알파 토코페롤, 토코페릴 아세테이트, 알파 토코페릴 산 숙시네이트, 베타-토코페롤, 델타-토코페롤, 감마-토코페롤, 트래거캔스, 트리아세틴, 트리부틸 시트레이트, 트리에탄올아민, 트리에틸 시트레이트, 트리메틸-β-시클로텍스트린, 트리메틸테트라데실암모늄 브롬화물, 트리스 완충액, 트리나트륨 에텐테이트, 바닐린, 타입 I 수소첨가된 식물성 오일, 물, 단물, 센물, 무-이산화탄소 물, 무-발열원 물, 주사용수, 흡입용 무균수, 주사용 무균수, 관개용 무균수, 왁스, 음이온성 유화 왁스, 카르나우바 왁스, 양이온성 유화 왁스, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정성 왁스, 비이온성 유화 왁스, 좌약 왁스, 백랍, 황납, 백색 바셀린, 양모지, 잔탄 검, 자일리톨, 제인, 아연 프로피오네이트, 아연 염, 아연 스테아레이트, 또는 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입되는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)에서 임의의 부형제. 본 발명에 전체로서 참고문헌으로 편입되는 Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)에서는 제약학적으로 허용되는 조성물을 조제하는데 이용되는 다양한 성분 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 전통적인 작용제가 제약학적 조성물과 불화합성인 경우를 제외하고, 제약학적 조성물의 이의 이용이 예기된다. 보조 활성 성분 역시 조성물 내로 통합될 수 있다.

[1554] 본 명세서에 개시된 제약학적 제제는 하기 기술되는 바와 같이 단기-활성, 빠른-방출, 장기-작용, 또는 제어-방출형으로 설계될 수 있다. 제약학적 제제는 또한 즉시 방출, 제어 방출 또는 서방출을 위해 제형화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 예로써, 미셀 또는 리포솜, 또는 일부 다른 피포된 형태를 더욱 포함하거나, 또는 연장된 보관 및/또는 전달 효과를 제공하기 위해 확장된 방출 형태로 투여될 수 있다. 개시된 제약학적 제제는 예로써, 매일 (하루 1회, 하루 2회, 하루 3회, 하루 4회, 하루 5회, 하루 6회), 격일, 3일마다, 4일마다, 5일마다, 6일마다, 매주, 격주, 3주마다, 매월, 또는 격월을 비롯한 임의의 섭생에 따라 투여될 수 있다.

[1555] 일부 구체예에서, 전술한 성분(들)은 임의의 농도, 예를 들면, 적어도 A로 제약학적 조성물 내에 존재할 수 있고, 여기서 A는 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, 또는 90% w/v이다. 일부 구체예에서, 전술한 성분(들)은 제약학적 조성물 내에 임의의 농도, 예를 들면, 기껏해야 B로 존재할 수 있고, 여기서 B는 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, 또는 0.0001%이다. 다른 구체예에서, 전술한 성분(들)은 제약학적 조성물 내에서 임의의 농도 범위, 예를 들면, 약 A 내지 약 B로 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, A는 0.0001%이고 B는 90%이다.

[1556] 제약학적 조성물은 생리학적으로 적합한 pH를 달성하도록 조제될 수 있다. 일부 구체예에서, 제약학적 조성물의 pH는 제제 및 투여 루트에 따라서, 적어도 5, 적어도 5.5, 적어도 6, 적어도 6.5, 적어도 7, 적어도 7.5, 적어도 8, 적어도 8.5, 적어도 9, 적어도 9.5, 적어도 10, 또는 적어도 10.5, 그리고 pH 11을 포함하는 pH 11까지

일 수 있다. 특정한 구체예에서, 제약학적 조성물은 생리학적으로 적합한 pH를 달성하기 위해 완충제를 포함할 수도 있다. 완충제에는 원하는 pH에서 완충할 수 있는 임의의 화합물, 예를 들면, 인산염 완충액 (가령, PBS), 트리에탄올아민, Tris, 비신, TAPS, 트리신, HEPES, TES, MOPS, PIPES, 카코딜레이트, MES 등이 포함될 수 있다. 특정한 구체예에서, 완충제의 강도는 적어도 0.5 mM, 적어도 1 mM, 적어도 5 mM, 적어도 10 mM, 적어도 20 mM, 적어도 30 mM, 적어도 40 mM, 적어도 50 mM, 적어도 60 mM, 적어도 70 mM, 적어도 80 mM, 적어도 90 mM, 적어도 100 mM, 적어도 120 mM, 적어도 150 mM, 또는 적어도 200 mM이다. 일부 구체예에서, 완충제의 강도는 300 mM 이하 (가령, 기껏해야 200 mM, 기껏해야 100 mM, 기껏해야 90 mM, 기껏해야 80 mM, 기껏해야 70 mM, 기껏해야 60 mM, 기껏해야 50 mM, 기껏해야 40 mM, 기껏해야 30 mM, 기껏해야 20 mM, 기껏해야 10 mM, 기껏해야 5 mM, 기껏해야 1 mM)이다.

[1557] 본 명세서에 개시된 프로드러그 화합물은 표준 합성 방법, 재조합 DNA 기술, 또는 펩티드와 융합 단백질을 제조하는 임의의 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 비록 특정한 비-자연 아미노산은 표준 재조합 DNA 기술에 발현될 수 없긴 하지만, 그들의 제조 기술은 당분야에 공지되어 있다. 비-펩티드 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 적용가능한 경우 표준 펩티드 화학 반응 이외에도, 표준 유기 화학 반응에 의해 합성될 수 있다.

[1558] 실시예

[1559] 일반 폐길화 프로토콜: (Cys-말레이미도)

[1560] 전형적으로, Cys를 함유하는 글루카곤 관련된 펩티드를 인산염 완충된 염수 (5- 내지 10 mg/mL)에 용해하고 0.01 M 메틸렌디아민 테트라아세트산이 첨가되었다 (총 부피의 10-15%). 과잉 (2-배)의 말레이미도 메톡시PEG 시약 (Dow)을 첨가하고, 반응물을 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 반응 진행을 모니터링하면서 실온에서 교반했다. 8-24시간후, 반응 혼합물을 산성화하고, 농도 구배 양식으로 0.1% 테트라플루오르아세트산 (TFA)/아세트ونی트릴을 이용한 정제를 위해 예비 역상 칼럼 상에 로딩했다. 적절한 분획물을 수집하고 동결 건조하여 원하는 폐길화된 유도체를 얻었다.

[1561] 실시예 1

[1562] 모델 펩티드에서 디펩티드 절단 반감기 (PBS 내) 결정

[1563] 모델 헥사펩티드 (HSRGTF-NH₂; SEQ ID NO:715)를 아마이드 결합을 통해 헥사펩티드에 연결된 다양한 디펩티드의 반감기를 측정하기 위한 모델로서 사용했다. 헥사펩티드를 펩티드 합성기에서 조립했다. 합성의 온전성 및 연장 가능한 N-말단의 가능성을 확인하기 위해, 펩티드-결합된 수지를 불화수소산 (HF)으로 절단하고 분석했다. 이후 Boc-보호된 사르코신 및 리신을 펩티드-결합된 수지에 연속하여 도입하여 펩티드 A (디펩티드 + 모델 펩티드)를 생성했다. 펩티드 A를 HF로 절단하고 분취용 HPLC로 정제했다.

[1564] HPLC를 이용한 분취용 정제:

[1565] 정제는 실리카겔 1 x 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å 포어 크기) 컬럼에서 HPLC 분석을 이용하여 수행했다. 기기는 다음과 같았다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 검출기 모델 486. 모든 샘플에 대해 230 nm의 파장을 사용했다. 용매 A는 증류수 내 10% CH₃CN /0.1% TFA를 함유하고, 용매 B는 CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다(2 시간에 0 내지 100% B). 유속은 10 mL/분이었고 분획 크기는 4 mL이었다. 약 150 mg의 미정제 펩티드로부터, 30 mg의 순수한 펩티드 (약 20% 수율)가 전형적으로 얻어졌다.

[1566] 펩티드 A를 인산염 완충된 염수 (PBS) 완충액 (PH 7.4)에 1 mg/mL 농도로 용해했다. 이후 이를 수조에서 37°C로 항온처리했다. 분석용 샘플을 상이한 시점 (5h, 8h, 24h, 31h, 47h)에 수집하고 동일 부피의 0.1%TFA로 킨칭했다. HPLC를 사용하여 절단 반응을 모니터링했다. 데이터를 액체 크로마토그래피-질량 분석법 (LC-MS)으로 정성적으로 모니터링하고 HPLC 피크 단순 크로마토그래피 소프트웨어에 의해 정량적으로 분석하여 프로드러그 변형에 대한 체류 시간 및 상대 피크 면적을 얻었다.

[1567] 질량 분석법을 이용하는 분석

[1568] 질량 스펙트럼을 표준 전자 분무 이온화 (ESI) 이온원천을 갖는 Sciex API-III 전자분무 사극자(quadrupole) 질량분석기를 이용하여 얻었다. 사용된 이온화 조건은 다음과 같았다: 양이온 모드에서 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 오리피스(orifice) 전위, 60 V. 사용된 분무화 및 커튼 기체는 0.9 L/분 유속의 질소였다. 질량 스펙트럼은 단계당 0.5 Th 씩 600-1800 톰슨(Thompsons, Th) 그리고2 msec 드웰 시간(dwell time)으로 기록했다. 샘플 (약

1mg/mL)을 1% 아세트산을 갖는 50% 수성 아세토니트릴에 용해하고 외부 주사기 펌프를 이용하여 5 μ L/분의 속도로 도입했다.

[1569] 펩티드를 PBS 용액에서 ESI-MS에 의해 분석하는 경우, 먼저 이들을 제조자에 의해 제공된 설명서에 따라, 0.6 μ L C4 수지를 함유하는 ZipTip 고체상 추출 팁을 이용하여 탈염시킨다(Millipore Corporation, Billerica, MA, <http://www.millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737>를 참조).

[1570] HPLC를 이용하는 분석

[1571] HPLC 분석을 214 nm에서 UV 검출기 및 150 mm x 4.6 mm C8 Vydac 컬럼을 이용하는 Beckman System Gold Chromatography 시스템을 이용하여 수행했다. 유속은 1 mL/분이었다. 용매 A는 증류수 내 0.1% TFA를 함유했고, 용매 B는 90% CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다 (10분 내 0% 내지 30% B). 데이터를 수집하고 피크 단순 크로마토그래피 소프트웨어를 이용하여 분석했다.

[1572] 절단의 초기 속도를 개별적인 프로드러그의 해리에 대한 속도 상수를 측정하기 위해 사용했다. 각각 상이한 수집 시간에 대하여 프로드러그 및 약물의 농도는 각각 이들의 피크 면적인, 'a' 및 'b'로부터 추정했다 (표 1 참조). 프로드러그의 일차수 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에 프로드러그의 농도의 로그(logarithm)를 도시하여 결정하였다. 상기 선도의 기울기는 속도 상수 'k'를 나타낸다. 이후 다양한 프로드러그의 분해 반감기를 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출했다.

[1573] 표 1. PBS에서 A 펩티드 (lys-sar-HSRGTF-NH₂)의 절단의 HPLC 및 LC-MS 데이터

	5h		8h		24h		31h		47h	
HPLC 피크	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
체류 시간(분)	4.3	4.8	4.2	4.7	4.3	4.8	4.3	4.8	4.3	4.8
분자량	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
상대 피크 면적(%)	26.5	73.5	28.9	71.1	28.8	71.2	77.7	22.3	90.0	10.0

[1574] 다양한 프로드러그의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출했고 모델 펩티드 HSRGTF-NH₂ (SEQ ID NO: 715)에 대한 lys-sar 조합의 반감기는 14.0 h인 것으로 측정했다.

[1576] 실시예 2

[1577] D-모델 펩티드에 대한 디펩티드 절단 반감기 (혈장 내) 결정

[1578] 또다른 모델 핵사펩티드 (dHdTdRGdTdF-NH₂ SEQ ID NO: 716)를 혈장에서 디펩티드 조합의 반감기를 결정하기 위해 모델로서 사용했다. 모델 펩티드의 프로드러그 절단을 제외한 다른 효소적 절단을 방지하기 위해 D 아미노산을 사용했다. 핵사펩티드를 자동-합성기에 의해 합성했다. 실시간 가능한 연장된 N-말단이 프로드러그 변형을 위해 사용될 수 있다는 점을 확인하기 위해, 펩티드-결합된 수지를 유효함을 확인하기 위해 HF에 의해 절단했다. 이후 Boc-보호된 사르코신 및 리신을 연속하여 펩티드-결합된 수지에 도입했다. 펩티드 B (디펩티드 + d-모델 펩티드)를 HF에 의해 절단하고 분취용 HPLC로 정제했다.

[1579] HPLC를 이용한 분취용 정제:

[1580] 실리카겔 1 x 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å 포어 크기) 컬럼 상에서 HPLC 분석을 이용하여 정제를 수행했다. 기기는 다음과 같았다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 검출기 모델 486. 모든 샘플에 대해 230 nm의 파장을 사용했다. 용매 A는 증류수 내 10% CH₃CN /0.1% TFA를 함유했고, 용매 B는 CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다 (2 시간에 0 내지 100% B). 유속은 10 mL/분이었으며 분획 크기는 4 mL이었다. 약 150 mg의 미정제 펩티드로부터, 30 mg의 순수한 펩티드 (약 20% 수율)가 전형적으로 얻어졌다.

[1581] 펩티드 B를 혈장 (pH 7.4) 내에 2mg/mL 농도로 용해했다. 이후 이를 수조에서 37°C로 항온처리했다. 분석용 샘플을 상이한 시점(5h, 11h, 24h, 32h, 48h)에 수집했다. 샘플을 10-배 부피의 0.1% TFA/ACN으로 처리하고 3000 rpm에서 원심분리했다. 상청액을 수집하고 동일 부피의 0.1% TFA/H₂O로 희석했다. HPLC를 사용하여 절단 반응을

모니터링했다. 데이터를 LC-MS로 정성적으로 모니터링하고 HPLC 피크 단순 크로마토그래피 소프트웨어에 의해 정량적으로 분석하여 체류 시간 및 상대 피크 면적을 얻었다.

[1582] 질량 분석법을 이용하는 분석

[1583] 질량 스펙트럼을 표준 전자 분무 이온화 (ESI) 이온원천을 갖는 Sciex API-III 전자분무 사극자(quadrapole) 질량분석기를 이용하여 얻었다. 사용된 이온화 조건은 다음과 같았다: 양이온 모드에서 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 오리피스 전위, 60 V. 사용된 분무화 및 커튼 기체는 0.9 L/분 유속의 질소였다. 질량 스펙트럼은 단계당 0.5 Th 씩 600-1800 톰슨(Thompsons, Th) 그리고 2 msec 드웰 시간(dwell time)으로 기록했다. 샘플 (약 1mg/mL)을 1% 아세트산을 갖는 50% 수성 아세토니트릴에 용해하고 외부 주사기 펌프를 이용하여 5 μ L/분의 속도로 도입했다.

[1584] HPLC를 이용하는 분석

[1585] HPLC 분석을 214 nm에서 UV 검출기 및 150 mm x 4.6 mm C8 Vydac 컬럼을 이용하는 Beckman System Gold Chromatography 시스템을 이용하여 수행했다. 유속은 1 mL/분이었다. 용매 A는 증류수 내 0.1% TFA를 함유했고, 용매 B는 90% CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다(10분 내 0% 내지 30% B). 데이터를 수집하고 피크 단순 크로마토그래피 소프트웨어를 이용하여 분석했다.

[1586] 절단의 초기 속도를 개별적인 프로드러그의 해리에 대한 속도 상수를 측정하기 위해 사용했다. 각각 상이한 수집 시간에 대하여 프로드러그 및 약물의 농도는 각각 이들의 피크 면적인, 'a' 및 'b'로부터 추정했다 (표 2 참조). 프로드러그의 일차수 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에 프로드러그의 농도의 로그(logarithm)를 도시하여 결정하였다. 상기 선도의 기울기는 속도 상수 'k'를 나타낸다. 이후 다양한 프로드러그의 분해 반감기를 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출했다.

[1587] 표 2. 혈장에서 B 펩티드 (lys-sar-dHdTdRGdTdF-NH₂)의 절단의 HPLC 및 LC-MS 데이터

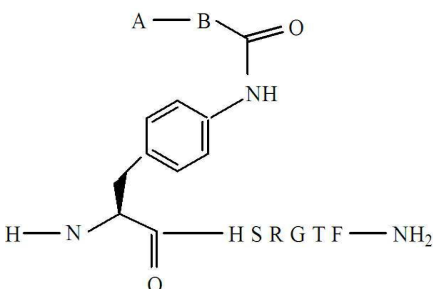
	5h		11h		24h		32h		48h	
HPLC 피크	a	b	a	b	a	B	a	b	a	b
체류 시간(min)	5.7	6.2	5.8	6.3	5.7	6.2	5.7	6.2	5.7	6.2
분자량	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
상대 피크 면적(%)	17.0	83.0	29.2	70.8	60.2	39.8	54.0	46.0	27.6	72.4

[1589] 이후 다양한 프로드러그의 분해 반감기를 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출했다. 상기 식을 이용하여, 혈장 내 D-모델 펩티드 dHdTdRGdTdF-NH₂ (SEQ ID NO: 716)에 대한 Lys-Sar 조합의 반감기를 18.6 h으로 측정하였다.

[1590] 실시예 3

[1591] 모델 헥사펩티드 (HSRGTF-NH₂; SEQ ID NO: 715)에 연결된 다양한 추가적인 디펩티드의 절단 반감기를 실시예 1에 기술된 절차를 사용하여 결정했다. 이들 실험에서 생성된 데이터는 표 3 및 4에 제시된다.

[1592] 표 3. PBS 내 모델 헥사펩티드로부터 N-말단 파라-아미노-Phe의 측쇄에 연결된 디펩티드 A-B의 절단



화합물	A (아미노산)	B (아미노산)	$t_{1/2}$
1	F	P	58 h
2	히드록실-F	P	327 h
3	d-F	P	20 h
4	d-F	d-P	39 h
5	G	P	72 h
6	히드록실-G	P	603 h
7	L	P	62 h
8	tert-L	P	200 h
9	S	P	34 h
10	P	P	97 h
11	K	P	33 h
12	dK	P	11 h
13	E	P	85 h
14	Sar	P	약 1000 h
15	Aib	P	69 분
16	히드록실-Aib	P	33 h
17	시클로헥산	P	6 분
18	G	G	절단 없음
19	히드록실-G	G	절단 없음
20	S	N-메틸-Gly	4.3 h
21	K	N-메틸-Gly	5.2 h
22	Aib	N-메틸-Gly	7.1 분
23	히드록실-Aib	N-메틸-Gly	1.0 h

[1594]

[1595] 표 4. PBS 내 모델 헥사펩티드 (X_1 -S R G T F-NH₂ (SEQ ID NO: 732))로부터 위치 1 (X_1)의 여러 아미노산에 연결된 디펩티드 A-B의 절단

[1596] $\text{NH}_2\text{-A-B-X}_1\text{-S R G T F-NH}_2$

화합물	A (아미노산)	B (아미노산)	X ₁ (아미노산)	t _½
1	F	P	H	절단 없음
2	히드록실-F	P	H	절단 없음
3	G	P	H	절단 없음
4	히드록실-G	P	H	절단 없음
5	A	P	H	절단 없음
6	C	P	H	절단 없음
7	S	P	H	절단 없음
8	P	P	H	절단 없음
9	K	P	H	절단 없음
10	E	P	H	절단 없음
11	데히드로 V	P	H	절단 없음
12	P	d-P	H	절단 없음
13	d-P	P	H	절단 없음
14	Aib	P	H	32 h
15	Aib	d-P	H	20 h
16	Aib	P	d-H	16 h
17	시클로헥실-	P	H	5 h
18	시클로프로필-	P	H	10 h
19	N-Me-Aib	P	H	>500 h
20	α, α -디에틸-Gly	P	H	46 h
21	히드록실-Aib	P	H	61h
22	Aib	P	A	58 h
23	Aib	P	N-메틸-His	30 h
24	Aib	N-메틸-Gly	H	49 분
25	Aib	N-헥실-Gly	H	10 분
26	Aib	아제티딘-2-카르복실산	H	>500 h
27	G	N-메틸-Gly	H	104 h
28	히드록실-G	N-메틸-Gly	H	149 h
29	G	N-헥실-Gly	H	70 h
30	dK	N-메틸-Gly	H	27 h

[1597]

31	dK	N-메틸-Ala	H	14 h
32	dK	N-메틸-Phe	H	57 h
33	K	N-메틸-Gly	H	14 h
34	F	N-메틸-Gly	H	29 h
35	S	N-메틸-Gly	H	17 h
36	P	N-메틸-Gly	H	181 h

[1598]

[1599] 실시예 4

[1600] 글루카곤 및 GLP-1 유사체의 합성

- [1601] 글루카곤 및 GLP-1의 생체활성 유도체를 제조할 가능성을 조사하기 위해, 다수의 펩티드 유사체를 합성했다. 표준 절차를 여기서 간단히 기술하고, 자세한 것은 이후에 논의한다.
- [1602] 재료:
- [1603] PAM 수지 (PAM 수지는 OCH_2 -페닐아세트아미도메틸-코폴리스티렌-1% 디비닐벤젠임), (100-180 메쉬(mesh), 1% DVB 가교된 폴리스티렌; 0.7-1.0 mmol/g의 로딩), Boc-보호된 그리고 Fmoc 보호된 아미노산을 Midwest Biotech로부터 구입했다. 기타 시약 가령 α -히드록시-산 (페닐락트산 및 글리콜산)을 Aldrich로부터 구입했다. Boc-보호된 아미노산을 이용한 고체상 펩티드 합성을 Applied Biosystem 430A 펩티드 합성기 상에서 수행했다. Fmoc 보호된 아미노산 합성은 Applied Biosystems 모델 433 펩티드 합성기를 이용하여 수행했다. depsi-펩티드의 수작업 합성은 유사한 절차를 사용하여 소결된 반응 용기에서 수행했다 (Schnolzer, M., et al., (1992) Int J Pept Protein Res 40(3-4):180-193).
- [1604] **펩티드 합성 (Boc 아미노산/ HF 절단):**
- [1605] 이들 유사체의 합성은 Applied Biosystem 모델 430A 펩티드 합성기에서 수행했다. 합성적 펩티드는 아미노산의 순차적 첨가에 의해 형성되며, 각 아미노산의 활성화된 에스테르는 2 mmol의 Boc 보호된 아미노산을 함유하는 카트리지에 DMF 내 1.9 mmol (3.8 mL의 0.5 M 용액)의 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-3H-벤조[d][1,2,3] 트리아진-4-온 (DEPBT)을 첨가하여 제조했다. 카트리지를 통해 질소 기체를 발생시켜 아미노산을 용해시켰다. 1 mL의 N,N- 디이소프로필에틸아민을 카트리지에 첨가하여 에스테르 형성이 일어나게 했다. 상기 용액을 PAM 수지에 부착된 0.2 mmol의 C-말단 잔기를 함유하는 반응 용기로 옮기고, 수차례 볼텍싱(vortex)하고, 수지에 커플링되도록 10 분간 두었다. 미반응된 시약을 제거하기 위해 세척한 후, 트리플루오로아세트산 (TFA)으로 5 분간 처리하여 N-말단 Boc 보호기를 제거했다. 수지를 DMF로 세척하고 상기 주기를 사슬이 조립될 때까지 원하는 수의 단계만큼 반복했다. 합성 (전형적으로 30 아미노산)의 말미에 반응 용기는 대략 1.2-1.5 g의 보호된 펩티달-PAM 수지를 함유했다. 수지를 수차례 디메틸포름아미드 (DMF)로 세척하고, 트리플루오로아세트산으로 처리하여 잔여 t-Boc 보호기를 제거하고 최종적으로 수차례 추가로 DMF, 디클로로메탄 (DCM)으로 세척하고, 건조했다.
- [1606] 펩티달-수지를 무수 HF로 처리하고 (절차는 본 섹션에서 후술됨), 이는 전형적으로 대략 350 mg (약 50% 수율)의 미정제 탈보호된-펩티드를 수득했다.
- [1607] **펩티드 합성 (Fmoc 아미노산/ HF 절단):**
- [1608] 본 합성 도식은 선택적 부위에서 몇몇 아미노산을 이용하여 수작업으로 수행했다. 이 공정에서, Fmoc 아미노산은 더 넓은 합성 전략의 일부로서 내부 세린 프로드러그만을 합성하기 위해 사용했다. 여기서, 비록 Fmoc 화학이 합성에서 사용되었지만, 펩티드는 항상 고체 지지체로부터 펩티드를 절단하기 위해 HF의 처리를 필요로 하는 PAM 수지상에 형성되었음에 유의하라. 이들 펩티드의 수율은 대략 Boc/PAM 합성에 대해 앞서 언급한 바와 같다.
- [1609] 합성을 앞선 섹션에 기술된 바와 같이 수행되었다. 커플링 단계의 말미에서, 펩티달-수지를 20% 피페리딘으로 처리하여 N-말단 Fmoc 보호기를 제거했다. 이를 DMF로 반복하여 세척하고 상기 반복적 주기를 원하는 수의 단계만큼 반복했다. 전체 합성의 말미에 펩티달-수지를 DCM을 이용하여 건조하고, 무수 HF를 통하여 펩티드를 수지로부터 절단시켰다.
- [1610] **Depsi-펩티드 합성 (아미노 에스테르 형성)**
- [1611] 이러한 경우, 펩티달-수지는 N-말단 아민 대신에 α -히드록실-N 말단 연장을 가지고 아실화는 α -히드록실 기에서 이루어졌다. 상기 반응은 아미드 결합 형성의 시간보다 더 긴 시간이 걸리는데 이는 히드록실 기가 아민에 비해 더 약한 친핵성이기 때문이다. 반응 시간은 전형적으로 12 시간이었다.
- [1612] 먼저, 각각의 아미노산의 활성화된 에스테르는 1 mmol (0.155 mL의 디이소프로필카르보디이미드 (DIC)를 2 mL DCM 내 2 mmol의 Boc 보호된 아미노산 잔기의 용액을 함유하는 카트리지에 첨가하여 제조했다. 상기 카트리지를 10°C까지 10 분 동안 냉각시키고 0.9 mmol (244 mg)의 디메틸아미노피리딘 (DMAP)을 카트리지에 부가하여 에스테르 형성을 가속화했다. 상기 혼합물을 펩티드가 합성되는 펩티달-수지를 함유하는 반응 용기로 옮겼다. 반응 용기를 12 시간 동안 교반했다.
- [1613] 펩티달-수지를 DCM을 이용하여 건조하고 원하는 펩티드의 합성을 지속했다. 전체 합성의 말미에 펩티달-수지를 DCM을 이용하여 건조시키고, 마지막으로 무수 HF로 처리하여 원하는 펩티드를 생성시켰다.
- [1614] **N-말단 히드록실 펩티드 합성 (α -히드록실- N 말단 연장)**

- [1615] 상기 반응에서, 펩티달-수지의 자유 아민은 α -히드록실 산과 반응하여 α -히드록실-N 말단 연장을 형성했다. 이와 관련하여, 두 가지의 그러한 α -히드록실 산, 즉, 글리콜산 (OH-글리신) 및 페닐락트산 (OH-페닐알라닌) 이 사용되었다. 이들 합성은 또한 수작업으로 수행되었다. 펩티드는 α -히드록실 산의 첨가에 의해 형성되었고, α -히드록실 산의 활성화된 에스테르는 0.9 mmol의 DEPBT (270 mg)를 2 mL DMF 내 Boc 보호된 잔기 1 mmol 용액을 함유하는 카트리지에 첨가하여 제조했다. DIEA (N, N-디이소프로필에틸아민, 0.5 mL)를 카트리지에 부가하여 에스테르 형성을 가속화했다. 이러한 혼합물을 펩티드가 합성되는 펩티달-수지를 함유하는 반응 용기로 옮겼다. 반응 시간은 6 시간이었다.
- [1616] 펩티달-수지는 DCM을 이용하여 건조되고 원하는 펩티드의 합성을 지속했다. 전체 합성의 말미에 펩티달-수지는 DCM을 이용하여 건조하고, 무수 HF에 의해 절단하여 자유 펩티드를 생성시켰다.
- [1617] **펩티달-수지의 HF 처리**
- [1618] 펩티달-수지 (30 mg 내지 200 mg)를 절단을 위한 불화수소산 (HF) 반응 용기에 배치했다. 500 μ L의 p-크레솔을 카르보늄 이온 제거제(scavenger)로서 용기에 부가했다. 용기를 HF 시스템에 부착하고 메탄올/드라이 아이스 혼합물에 담갔다. 용기를 진공 펌프로 비우고 10 mL의 HF를 반응 용기로 증류하여 보냈다. 펩티달-수지 및 HF의 상기 반응 혼합물을 한 시간 동안 0°C에서 교반한 후, 진공을 생성하고 HF를 빠르게 빼냈다 (10-15 분). 용기를 조심스럽게 비우고 대략 35 mL의 에테르로 채워서 펩티드가 침전되게 하고 HF처리를 통해 p-크레솔 및 소형 분자 유기 보호기를 추출했다. 상기 혼합물을 테플론 여과기를 이용하여 여과하고 두 번 반복하여 모든 과량의 크레솔을 제거했다. 여액을 폐기했다. 침전된 펩티드를 대략 20 mL의 10% 아세트산 (aq)에 용해시켰다. 원하는 펩티드가 함유된 상기 여액을 수집하고 동결건조했다.
- [1619] **질량 분석법을 이용하는 분석**
- [1620] 질량 스펙트럼을 표준 ESI 이온원천을 갖는 Sciex API-III 전자분무 사극자 질량분석기를 이용하여 얻었다. 사용된 이온화 조건은 다음과 같았다: 양이온 모드에서 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 오리피스 전위, 60 V. 사용된 분무화 및 커튼 기체는 0.9 L/분 유속의 질소였다. 질량 스펙트럼은 단계당 0.5 Th 씩 600-1800 톰슨 (Thompsons, Th) 그리고 2 msec 드웰 시간(dwell time)으로 기록했다. 샘플 (약 1mg/mL)을 1% 아세트산을 갖는 50% 수성 아세트니트릴에 용해하고 외부 주사기 펌프를 이용하여 5 μ L/분의 속도로 도입했다.
- [1621] 펩티드를 PBS 용액에서 ESI-MS에 의해 분석하는 경우, 먼저 이들을 제조자에 의해 제공된 설명서에 따라, 0.6 μ L C4 수지를 함유하는 ZipTip 고체상 추출 팁을 이용하여 탈염시킨다(Millipore Corporation, Billerica, MA, <http://www.millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737>를 참조).
- [1622] **고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 분석:**
- [1623] 인산염 완충된 염수 (PBS) 완충액 (pH, 7.2)에서 이들의 상대 전환 속도의 추정을 위해 고성능액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 MALDI 분석을 이용하여 이들 미정제 펩티드로 예비 분석을 수행했다. 미정제 펩티드 샘플을 PBS 완충액 내에 1 mg/mL의 농도로 용해시켰다. 1 mL의 생성된 용액을 1.5 mL HPLC 바이알에 저장하고, 이후 이것을 밀봉하고 37°C에서 항온처리했다. 100 μ L의 분취액을 다양한 시간 간격으로 뽑고, 실온까지 냉각하고 HPLC로 분석했다.
- [1624] HPLC 분석을 214 nm에서 UV 검출기를 이용하는 Beckman System Gold Chromatography 시스템을 이용하여 수행했다. HPLC 분석은 150 mm x 4.6 mm C18 Vydac 컬럼에서 수행했다. 유속은 1 mL/분이었다. 용매 A는 증류수 내 0.1% TFA를 함유했고, 용매 B는 90% CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다 (15분에 40% 내지 70%B). 데이터를 수집하고 피크 단순 크로마토그래피 소프트웨어를 이용하여 분석했다.
- [1625] 가수분해의 초기 속도를 개별적인 프로드러그의 해리에 대한 속도 상수를 측정하기 위해 사용했다. 프로드러그 및 약물의 농도는 각각 이들의 피크 면적으로부터 추정되었다. 프로드러그의 일차수 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에 프로드러그의 농도의 로그를 도시하여 결정하였다. 상기 선도의 기울기는 속도 상수 'k'를 나타낸다. 이후 다양한 프로드러그의 분해 반감기를 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 산출했다.
- [1626] **HPLC를 이용하는 분취용 정제:**
- [1627] 일단 프로드러그가 적절한 $t_{1/2}$ 를 제시하는 것이 확인되면, 상기 프로드러그를 정제하였다. 정제는 실리카겔 1 x 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å 포어 크기) 컬럼 상에서 HPLC 분석을 이용하여 수행했다. 기기는 다

음과 같았다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 검출기 모델 486. 214 nm의 파장을 모든 샘플에 대해 사용했다. 용매 A는 증류수 내 10% CH₃CN / 0.1% TFA를 함유했고, 용매 B는 CH₃CN 내 0.1% TFA를 함유했다. 선형 구배를 이용했다 (2 시간 내 0 내지 100%B). 유속은 1.2 mL/분이었고 분획 크기는 6 mL였다. 약 350 mg의 미정제 펩티드로부터, 80 mg의 순수한 펩티드 (약 23% 수율)가 전형적으로 얻어졌다.

[1628] 실시예 5

[1629] 생체분석평가 실험 설계: cAMP 검출을 위한 루시페라아제-기반 리포터(reporter) 유전자 분석평가

[1630] 각각의 글루카곤 및 GLP-1 유사체 또는 프로드러그의 cAMP를 유도하는 능력을 반딧불 루시페라아제-기반 리포터 분석평가로 측정했다. 유도된 cAMP 생산은 그의 수용체에 대한 글루카곤 또는 GLP-1 결합에 정비례한다. 각각 글루카곤 또는 GLP-1 수용체 및 cAMP 반응성 요소에 연결된 루시페라아제 유전자로 동시-형질감염된 HEK293 세포를 본 생체분석평가를 위해 사용했다.

[1631] 세포를 0.25% Bovine Growth Serum (HyClone, Logan, UT)으로 보충된 Dulbecco Minimum Essential Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA) 내에서 16시간 배양하여 혈청을-제거하고 이후 GLP-1 유사체 또는 프로드러그의 순차 희석으로 96 웰 폴리-D-리신-코팅된 " 생물코트(Biocoat) " 플레이트(BD Biosciences, San Jose, CA)에서 5 시간 동안 37°C, 5% CO₂에서 배양했다. 배양의 말미에, 100 μ l의 LucLite 발광 물질 시약 (Perkin Elmer, Wellesley, MA)을 각각의 웰에 추가했다. 플레이트를 가볍게 흔들고, 10분간 암소에서 배양한 후 빛 출력을 MicroBeta-1450 액체 섬광 계수기 (Perkin-Elmer, Wellesley, MA)에서 측정했다. 효과적인 50% 농도 (EC₅₀)를 Origin software (OriginLab, Northampton, MA)를 이용하여 산출했다.

[1632] 실시예 6

[1633] 글루카곤 관련된 펩티드 아미드-계 프로드러그의 생체활성

[1634] I) GLP-1

[1635] C²⁴ GLP-1(7-36) 펩티드

[1636] (HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFICWLVKGR; SEQ ID NO: 717)를 펩티드 합성기 상에 조립했다. 실시가능한 연장된 N-말단이 프로드러그 변형을 위해 사용될 수 있음을 확인하기 위해, 소량의 펩티드 결합된 수지를 HF에 의해 절단하여 합성의 유효함을 확인했다. 합성된 펩티드는 3329.8 달톤의 질량을 갖는다. GLP-1의 수용체 결합 활성을 실시예 5에 기술된 GLP-1-수용체 루시페라아제 분석평가로 측정했다.

[1637] II) GLP의 N 말단에 디펩티드를 첨가

[1638] 디케토피페라진 (DKP) 형성을 통한 분자간 고리화 및 절단을 향한 차별 경향성(differential tendency)을 연구하기 위해 디펩티드를 글루카곤 또는 GLP-1의 N-말단에 공유적으로 부착시켰다.

[1639] 생물학적으로 비활성인 디펩티드-연장된 GLP-1 및 글루카곤 유사체는 DKP의 형성과 더불어 아미드 결합이 절단될 때 활성 펩티드 약물로 전환되었다. 동일한 전환을 GLP-1 유사체의 A-B 디펩티드 내 아미노산 'B'로서 사르코신 (Sar) 또는 프롤린을 이용하여 수행할 수 있다. 식 I의 디펩티드의 첫 번째 (A) 및 두 번째 (B) 아미노산의 알파 탄소 상의 치환기를 화학적으로 변형시켜 다양한 반감기의 프로드러그를 만들었다. 예를 들면, 프롤린 및 아미노-이소부티르산 (Aib)을 포함하는 디펩티드 프로드러그 요소는 연속하여 C²⁴ GLP (SEQ ID NO: 717)에 도입되어, 첫 번째 펩티드는 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)로 호칭되며 여기서 펩티드의 첫 번째 아미노산 (아미노산 "Xaa⁻¹")은 아미노-이소부티르산이고 두 번째 아미노산 (아미노산 "Xaa⁰")은 프롤린이다. 이후 언급되는 모든 펩티드는 동일한 체계적 명명법을 가질 것이다. 아미노산이 세 글자 아미노산 코드 다음에 위치 번호와 함께 지정된 경우에 달리 규정되지 않으면 각각의 합성된 화합물의 입체화학은 L-이성질체이다. 펩티드는 앞서 기술된 바와 같이 고체상 합성에 의해 합성되어 제조되었다. 합성을 ESI-MS 분석으로 확인했다 (3479.9 Da).

[1640] III) GLP-프로드러그 폐길화

[1641] 폐길화는 펩티드를 보호하고 신장에 의한 펩티드의 손실을 줄이기 위한 유용한 방법이다. 그러므로, 다음 실험을 위해 프로드러그 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)를 Michael 반응을 통해 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)의 24-Cys의 -SH 기 상의 말레이미도-기능화된 40k Da PEG에 의해 폐길화시켰다. 폐길화된 글루카곤 관련된 펩티드를 40k PEG- Aib⁻¹-

P^0, C^{24} GLP(7-36)라고 불렀다. 이러한 폐결화된 펩티드를 분취용 HPLC에 의해 정제하고 MALDI-TOF-MS에 의해 확인했다 (44000-46000, 넓은 피크).

[1642] **IV) PBS 내 GLP-1 활성**

[1643] 가능한 DKP의 형성 및 모 약물의 동시적인 재생을 알아보기 위해, 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰, C²⁴ GLP(7-36)를 37℃의 PBS 완충액에서 대략 10일간 항온처리했다. 샘플을 상이한 시점 (30 h, 54 h, 168 h, 240 h)에 수집했다. DKP 형성을 통한 디펩티드 프로드러그의 절단 후 GLP-1의 복원된 활성을 조사하기 위해, 수집된 모든 샘플을 생체분석평가를 이용하여 분석했다. 더욱 상세하게는, GLP 프로드러그의 수용체 결합 활성을 실시예 5에 기술된 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가로 측정했다.

[1644] 표 5. PBS 내에서 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰, C²⁴ GLP(7-36)의 상이한 시점에서의 생체분석평가 데이터

	GLP-STD	GLP-pro-30h	GLP-pro-54h	GLP-pro-168h	GLP-pro-240h
EC _{50%}	0.20902	1.2079	0.75357	0.37388	0.31436
EC _{50%} /STD 비	1	17.31%	27.74%	55.90%	66.49%

[1645]

[1646] 혈장에서 모 약물 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰, C²⁴ GLP(7-36)의 분해 반감기를 이후 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 을 이용하여 산출했고 140 h인 것으로 측정하였다.

[1647] **V) 혈장 내 GLP-1 활성**

[1648] 가능한 DKP의 형성 및 모 약물의 동시적인 재생을 알아보기 위해, dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴ GLP(7-36)를 37℃의 혈장에서 대략 30 h동안 항온처리했다. 샘플을 상이한 시점 (1 h, 12 h, 30 h)에 수집했다. DKP 형성을 통한 GLP-1로부터의 디펩티드의 절단 후에 복원된 활성을 조사하기 위해, 수집된 모든 샘플을 생체분석평가를 이용하여 분석했다. 더욱 상세하게는, GLP 프로드러그의 수용체 결합 활성을 실시예 5에 기술된 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가로 측정했다.

[1649] 표 6. 혈장에서 dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴ GLP(7-36)의 상이한 시점에서의 생체분석평가

	GLP- STD	GLP-pro-1h	GLP-pro-10h	GLP-pro-30h
EC _{50%}	0.02039	0.13933	0.03948	0.0233
EC _{50%} /STD 비	1	14.63%	51.75%	87.51%

[1650]

[1651] 혈장에서 모약물인 dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴ GLP(7-36)의 분해 반감기를 이후 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 을 이용하여 산출했고 10 h인 것으로 측정하였다.

[1652] **실시예 7**

[1653] **마우스에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드러그의 생체 내(in vivo) 효과**

[1654] 식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스에 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (SEQ ID NO: 1-684, 1701-1776, 1801-1908)의 주1회 단일 용량을 복막내로 주사했다. 다음을 최초 주사한 후 마우스(N=8)의 체중을 매일 재었다: 비히클 단독 또는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의, 약 0.5 nmol/kg, 3 nmol/kg, 10 nmol/kg, 15 nmol/kg, 또는 70 nmol/kg, 또는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드러그 유도체, 여기서 디펩티드는 아미드 결합을 통해 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단에 연결되고 여기서 디펩티드는 Aib⁻¹ Pro⁰, Aib⁻¹ dPro⁰, Lys⁻¹ Sar⁰, dAla⁻¹ Pro⁰, Ac-Aib⁻¹ Pro⁰, Lys⁻¹(X) Sar⁰ (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 사슬을 표시함), Lys⁻¹(Y) Sar⁰ (Y는 Lys 측쇄에 연결된 tert-부틸 글리신을 표시함), dLys⁻¹ Sar⁰, dLys⁻¹ Gly(N-헥실)⁰, 또는 dLys⁻¹ F(N-Me)⁰ (약 0.5 nmol/kg, 3 nmol/kg, 10 nmol/kg, 15 nmol/kg 또는 70 nmol/kg로 투여됨)이다. 25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액은 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg 용량으로 주사된다. 혈중 글루코오스 수준을 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정한다. 체중, 사료 섭취, 혈중 글루코오스 및 신체 조성은 제0일 및 제1일에

측정한다.

실시예 8

글루카곤 유사체를 투여한 마우스에서 유도된 체중 감소

식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스에 15 또는 70 nmol/kg의 글루카곤 유사체를 주1회 단일 용량으로 복막내로 주사했다. 다음을 최초 주사한 후 마우스(N=8)의 체중을 매일 재었다: 비히클 단독 ▼, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 A (" 펩티드 A ")의 15 nmol/kg (▷) 또는 70 nmol/kg (▶), 또는 디펩티드가 아미드 결합을 통해서 펩티드 A의 N-말단에 연결된 펩티드 A의 프로드러그 유도체 여기서 상기 디펩티드는 Aib⁻¹ Pro⁰ (15 nmol/kg (○)) 또는 70 nmol/kg (●)로 투여됨), Aib⁻¹ dPro⁰ (70 nmol/kg (◇)로 투여됨), Lys⁻¹ Sar⁰ (70 nmol/kg (◆)로 투여됨), dAla⁻¹ Pro⁰ (70 nmol/kg (◀)로 투여됨) 또는 Ac-Aib⁻¹ Pro⁰ (70 nmol/kg (■)로 투여됨)이다. 실험의 결과는 도 1에 나타난다. 화합물 Ac-Aib⁻¹ Pro⁰ 펩티드 A는 분해되어 디케토피페라진을 형성할 수 없지만, 상기 화합물이 비히클에 대해 보이는 것 이상의 일부 수준의 활성을 나타냄을 유의하라. 이는 아마도 프로드러그의 낮은 잔기 활성화에 기인할 것이다. 펩티드 A는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 비해 7 치환, C-말단 아미드, 및 말레이미드-기능화된 40k Da PEG를 갖는 폐길화를 포함하는 글루카곤의 폐길화된 유사체이다.

도 2는 비히클 단독 (◆), 펩티드 A, (0.5 ▲, 3 ▶, 15 ▼ 또는 70 ◀ nmol/kg/일) 또는 Lys⁻¹ Sar⁰-펩티드 A (0.5 △, 3 ▷, 15 ▽ 또는 70 ◁ nmol/kg/일)의 0.5, 3, 15 또는 70 nmol/kg을 주1회 단일 용량으로 복막내로 주사한 식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스에서 체중 변화를 나타내는 그래프이다. 모든 용량에서 두 가지 약물은 유사한 효과를 생성하는 것으로 보이며 따라서 디펩티드 프로드러그 요소의 첨가로부터의 이익은 최소인 것으로 보인다. 이는 아마도 디펩티드의 효소적 절단 및 투여된 프로드러그의 빠른 활성화에 기인할 것이다.

실시예 9

글루카곤 프로드러그 유사체를 이용한 내당성 검사

식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스 (N=8)에 다음중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) 펩티드 A, (15 ◁ 또는 70 ◀ nmol/kg/일),

(B) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ▶ nmol/kg/일), 또는

(C) dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (15 □ 또는 70 ■ nmol/kg/일).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다. 도 3은 상기 실험으로부터의 결과를 도시한다.

도 4는 -15 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 다음 화합물 중 하나의 2 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다:

(A) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (■),

(B) Lys⁻¹(X), Sar⁰ 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 사슬을 표시함)

(C) Lys⁻¹(Y), Sar⁰ 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 표시함)

(D) dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (▶).

25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -15, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.

도 5는 먼저 글루카곤 관련된 펩티드를, 그 이후 글루코오스 용액을 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다. 마우스에 -15 분 시점에 비히클 (▼), dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (▶)의 20 nmol/kg 용량, 또는 다음 화합물 중 하나의 0.67 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:

(A) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (■),

- [1674] (B) $\text{Lys}^{-1}(\text{X})$, Sar^0 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 사슬을 표시함)
- [1675] (C) $\text{Lys}^{-1}(\text{Y})$, Sar^0 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 표시함).
- [1676] 도 3-5로부터의 데이터는 Lys^{-1} , Sar^0 디펩티드가 N-말단에 연결되는 경우 프로드러그 요소와 같이 작용하지 못함을 나타낸다. 하지만 디펩티드의 아미노산을 변형하는 것, 특히 D-아미노산 (dLys^{-1})의 치환은 화합물을 비활성으로 유지한다 (효소적 절단을 방지함을 가정하여). 이후 프로드러그는 디펩티드 프로드러그 요소의 구조 및 입체화학 및 친핵성의 강도를 기초로 활성화될 것이다. 도 5에 나타난 바와 같이, 훨씬 큰 용량 (20 nmol/kg 용량 대 0.67 nmol/kg 용량)에서도 $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A는 프로드러그 효과를 제공한다.
- [1677] **실시예 10**
- [1678] 식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스 (N=8)에 -60 분 시점에 다음 화합물 중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사했다:
- [1679] (A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/일),
- [1680] (B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 □ 또는 70 ■ nmol/kg/일), 또는
- [1681] (C) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ► nmol/kg/일).
- [1682] 식염수 내 25% (v/v) 글루코오스를 0 분 시점 및 24시에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 혈중 글루코오스 수준을 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다. 55 g의 초기 평균 체중을 갖는 그룹당 N=8 DIO 마우스에 대한, 체중, 사료 섭취, 혈중 글루코오스 및 신체 조성을 제0일 및 제1일에 측정했다. 도 6은 -60 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 상기 기술된 화합물 중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다.
- [1683] 25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점 및 24시간 후에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 표시된 혈중 글루코오스 수준을 글루코오스 용액의 최초 투여(즉, 0 분 시점)에 대한 -60, 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.
- [1684] 도 7은 -60 분 시점에 비히클 단독 (▼) 또는 다음 화합물 중 하나의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈중 글루코오스 수준 (mg/dL)의 그래프이다:
- [1685] (A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/일),
- [1686] (B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ◆ 또는 70 ▽ nmol/kg/일), 또는
- [1687] (C) $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A, (15 ◆ 또는 70 ■ nmol/kg/일).
- [1688] 25% (v/v) 글루코오스를 포함하는 식염수 용액을 0 분 시점 및 24시간 후에 체중의 1.5 g/kg의 용량으로 주사했다. 지시된 혈중 글루코오스 수준을 24 시에 2차 글루코오스 용액의 투여에 대한 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다.
- [1689] 도 8은 표시된 화합물의 15 또는 70 nmol/kg 용량을 복막내로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 체중 감소를 나타낸다. 표시된 체중은 화합물의 투여 후 7일에 측정했다.
- [1690] **실시예 11**
- [1691] 식이조절-유도된 비만 (DIO) 마우스 (N=8)에 체중의 1.5 g/kg의 식염수 내 25% 글루코오스의 주사로 응답시험하기 24, 8, 4, 또는 1 시간 전에 비히클 단독, 또는 15 nmol/kg 용량의 프로드러그 펩티드를 복막내로 주사했다. 표시된 혈중 글루코오스 수준은 글루코오스 용액으로 응답시험한 것에 대한 0, 15, 30, 60, 및 120 분 시점에 측정했다. 연구의 결과는 도 9에 예시되며, $\text{Lys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (도 9A) 및 $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 A (도 9B)가 둘 다 비히클 대조에 비해 혈중 글루코오스 상승을 감소시킴을 나타낸다. 두 가지 프로드러그로부터의 결과간의 비교를 통해 프로드러그가 순환한 시간에 비해 초기 혈중 글루코오스 조절의 효과성 간의 차이를 나타낸다. "d" 입체이성질체를 투여한 마우스에서 혈중 글루코오스의 초기 조절 (즉, 이른 시점)은 프로드러그가 응답 시험 한 시간 전에 투여된 경우 빈약했으며, 응답 시험 한참 전에 투여된 경우 더 나았다(예컨대, 최대의 초기 조절은

프로드러그가 8 및 24 시간 시점 일 때 었다). 상기 연구는 "d" 입체이성질체를 포함하는 프로드러그가 "l" 입체이성질체를 포함하는 프로드러그보다 더 긴 시간 동안 비활성 형태로 유지된다는 결론을 지지한다.

[1692] 실시예 12

[1693] 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 B (" 펩티드 B ") 및 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 C (" 펩티드 C ")의 세 가지 프로드러그를 다음 절차에 따라 합성했다:

[1694] 1) dK-Sar-펩티드 C, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형(isoform)이고, Sar는 사르코신이고, 펩티드 C는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 비해 8치환, C-말단 아미드, 및 아이오도아세틸-기능화된 40k Da PEG를 갖는 폐길화를 포함하는 글루카곤의 유사체이다.

[1695] 펩티드 서열을 고체-상 펩티드 합성을 이용하여 조립했다. 커플링 및 잔여 잔기 His의 탈보호 후, 펩티드 결합된 수지를 5-배 초과 DMF 내 Boc-사르코신, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 6시간 동안 반응시켰다. 반응을 니히드린(nihydri) 검사로 모니터링했다. 커플링의 완료 후, 수지를 적절하게 DMF 및 DCM으로 3회 세척했다. Boc 보호를 TFA로 제거했다. 수지를 DCM, DMF로 세척하고 DIEA로 중화시켰다. 수지-결합된 펩티드를 5-배의 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 밤새 추가로 반응시켰다. 이후 수지를 TFA로 처리하여 Boc 보호를 제거하고 DCM, DMF로 세척했다. 마지막으로, 수지를 DMF 내 20% 피페리딘으로 처리하여 ²⁵Trp 상의 포르밀 기를 제거하고 진공하에 건조시켰다. 펩티드를 최종적으로 4℃에서 1 시간 동안 HF와의 반응으로 절단시키고 무수 에틸 에테르에 의해 침전시켰다. 여과 후, 펩티드를 물 내 20% 아세트니트릴 (MeCN)에 담고 동결건조하여 분말화했다. 펩티드를 분취용 HPLC로 정제했다 (C5 컬럼; 유속 10 ml/분; 완충액 A 물 내10% MeCN 및 0.1%TFA; 완충액 B: ACN 내 0.1%TFA; A 선형 구배 B% 0-40% (0-80분)). 화합물을 ESI-MS로 확인했다 (3612.8 달톤).

[1696] 생성된 펩티드를 24-Cys의 티올 기 상에 아이오도아세틸-기능화된 40k Da PEG로 폐길화했다. 펩티드를 4℃에서, 밤새 4 M 우레아/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에 용해시켰다. 폐길화된 펩티드를 분취용 HPLC로 정제하고 동일성을 MALDI-TOF-MS로 확인했다 (44000-46000, 넓은 피크)

[1697] 2) dK-Gly(N-헥실)-펩티드 B, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형이고, Gly(N-헥실)는 N-헥실-글리신이고, 펩티드 B는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 비해 8치환, C-말단 아미드, 및 말레이미드-기능화된 40k Da PEG를 갖는 폐길화를 포함하는 글루카곤의 유사체이다.

[1698] 펩티드 서열을 고체-상 펩티드 합성을 이용하여 조립했다. 펩티드 결합된 수지를 5-배 초과 DMF 내 브로모아세트산, DIC 및 HOBt와, 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 음성 니히드린 검사 결과가 나타난 후, 수지를 적절하게 DMF 및 DCM으로 3회 세척했다. 이후 수지를 10-배 초과 DMF 내 n-헥실아민 및 DIEA와, 실온에서 밤새 반응시켰다. 수지-결합된 펩티드를 5-배의 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 밤새 추가로 반응시켰다. 이후 수지를 DMF 및 DCM으로 3회 세척했다. 수지-결합된 펩티드를 5-배의 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 24 시간 동안 추가로 반응시켰다. 수지를 TFA로 처리하여 Boc 보호를 제거하고 DMF 및 DCM로 세척했다. 마지막으로, 수지를 DMF 내 20% 피페리딘으로 처리하여 ²⁵Trp 상의 포르밀 기를 제거하고 진공하에 건조시켰다. 펩티드를 최종적으로 4℃에서 1 시간 동안 HF와의 반응으로 절단시키고 무수 에틸 에테르에 의해 침전시켰다. 여과 후, 펩티드를 물 내 20% MeCN를 이용하여 재용해시키고 동결건조하여 분말화했다. 펩티드를 분취용 HPLC로 정제했다 (C5 컬럼; 유속 10ml/분; A 완충액 물 내10% MeCN 및 0.1%TFA; B 완충액 MeCN 내 0.1%TFA; A 선형 구배 B% 0-40% (0-80 분)). 화합물을 ESI-MS로 확인했고 3677.0 달톤의 질량을 가졌다.

[1699] 생성된 펩티드를 24-Cys의 티올 기 상에 말레이미드-기능화된 40k Da PEG로 폐길화했다. 펩티드를 4℃에서, 밤새 4 M 우레아/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에 용해시켰다. 폐길화된 펩티드를 분취용 HPLC로 정제하고 동일성을 MALDI-TOF-MS로 확인했다 (44000-46000, 넓은 피크).

[1700] 3) dK-F(N-Me)-펩티드 C, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형이고, F(N-Me)는 N-메틸-Phe이고, 펩티드 C는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 비해 8치환, C-말단 아미드, 및 아이오도아세틸-기능화된 40k Da PEG를 갖는 폐길화를 포함하는 글루카곤의 유사체이다. 펩티드 서열을 고체-상 펩티드 합성을 이용하여 조립했다. 펩티드 결합된 수지를 5-배 초과 DMF 내 N-메틸 페닐 알라닌, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 6시간 동안 반응시켰다. 음성 니히드린 검사 결과가 나타난 후, 수지를 적절하게 DMF 및 DCM으로 3회 세척했다. 이후 수지를 TFA로 처리하여 Boc 보호를 제거하고, DMF 및 DCM로 세척하고, DIEA로 중화시켰다. 수지-결합된 펩티드를 5-배의 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와, 실온에서 밤새 추가로 반응시켰다. 이후 수지를 TFA로 처리하여 Boc 보호를 제거하고 DCM, DMF로 세척했다. 마지막으로, 수지를 DMF 내 20% 피페리딘으로 처리하여 ²⁵Trp 상의 포르밀 기를 제거하고 진공하에 건조시

켰다. 펩티드를 최종적으로 4℃에서 1 시간 동안 HF와의 반응으로 절단시키고 무수 에틸 에테르에 의해 침전시켰다. 여과 후, 펩티드를 물 내 20% MeCN를 이용하여 재용해시키고 동결건조하여 분말화했다. 펩티드를 분취용 HPLC로 정제했다.

[1701] HPLC 조건: C5 컬럼; 유속 10ml/분; A 완충액 물 내 10% MeCN 및 0.1%TFA; B 완충액 MeCN 내 0.1%TFA; A 선형 구배 B% 0-40% (0-80분); PEG-인슐린 또는 유사체를 대략 33%B에서 수집했다. 원하는 화합물을 ESI-MS로 확인했고 3701.0 달톤의 질량을 가졌다.

[1702] 생성된 펩티드를 24-Cys의 티올 기 상에 아이오도아세틸 -기능화된 40k Da PEG로 폐길화했다. 펩티드를 4℃에서, 밤새 4 M 우레아/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에 용해시켰다. 폐길화된 펩티드를 분취용 HPLC로 정제하고 동일성을 MALDI-TOF-MS로 확인했다 (44000-46000, 넓은 피크).

[1703] 유사한 절차가 SEQ ID NO: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 어느 하나에 연결된 dLys-N-메틸-글리신, dLys-N-헥실-글리신, 및 dLys-N-메틸-페닐알라닌을 포함하는 프로드러그를 합성하기 위해 사용된다.

[1704] 실시예 13

[1705] 실시예 12에 기술된 세 가지 프로드러그를 이들의 생체 내(*in vivo*) 효과에 대해 식이조절 유도된 비만 (DIO) 마우스 (계통: C57B16)에서 검사했다. 8마리씩 9개 군의 마우스 (초기 평균 체중: 44.5 g)에 비히클 단독 또는 10 nmol/kg의 실시예 12의 프로드러그 펩티드 또는 모 펩티드 (디펩티드 프로드러그 모이어티가 없는 비-프로드러그 형태)를 피하로 주사했다. 마우스는 5.5 개월 령이었고 대략 2달 동안 고지방 사료를 급여했다. 혈중 글루코오스 수준을 주사후 0, 2, 4, 24, 및 72 시에 측정했다 (도 11). 주사 후 일주일간 체중을 모니터링하며 제0, 1, 3, 5, 및 7일에 측정했고, 여기서 제0일이 주사 당일이었다 (도 12). 사료 섭취 및 체지방(fat mass)을 일주일간의 연구동안 모니터링했다.

[1706] 비히클 대조를 받은 마우스에 비해, 모 펩티드, dK-Sar-함유 프로드러그, 또는 dK-Gly(N-헥실) 프로드러그를 받은 마우스의 체중이 연구의 경과 동안 꾸준히 감소했다. 예상한 바대로, 모 펩티드는 체중의 가장 큰 감소를 달성하였고, 이는 고용량으로 투여된 프로드러그가 모 펩티드와 동일한 효과를 얻을 수 있음을 시사한다.

[1707] 비록 dK-Sar 및 dK-Gly(N-헥실) 프로드러그도 비히클 대조와 비교할 때 상당한 감소를 발생시켰지만, 혈중 글루코오스 수준의 변화 (제7일 - 제0일 수준)은 모 펩티드에 대해 가장 컸다.

[1708] 실시예 14

[1709] DKP 형성 속도는 디펩티드 프로드러그 A-B의 아미노산 'B'의 측쇄 및/또는 알파-아민의 치환에 의해 조절되었다. 표 7은 실시예 12로부터의 dK-Sar 및 dK-Gly(N-헥실), dK-F(N-Me) 프로드러그를 이용한 DKP 형성의 속도를 나타낸다.

[1710] 표 7. DKP 형성 속도의 조절

dK-B-글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드		
디펩티드 프로드러그의 아미노산 " B "	$t_{1/2}$ (h)	글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드
Gly -N(Me)	7	펩티드 C
Gly-N(헥실)	4	펩티드 B
Phe-N(Me)	0	펩티드 C

[1712] 실시예 15

[1713] 실시예 5에 기술된 GLP-수용체 루시페라아제 분석평가를 이용하여 시간에 따른 20% 인간 혈장에서 다음 펩티드 및 프로드러그의 수용체 결합 활성을 측정했다:

[1714] (A) GLP-1 (SEQ ID NO: 703),

[1715] (B) 펩티드 C,

[1716] (C) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 키메라 펩티드 C, 또는

[1717] (D) $\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$ 펩티드 B.

[1718] 표 8에 나타난 바와 같이, $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 및 $\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$ 프로드러그의 활성은 시간에 따라 점진적으로 증가했고 48시간 이내에 고유 GLP-1에 정합되었다 (도 13A 및 13B).

[1719] **표 8.** 프로드러그에서 활성 약물로의 전환에 대한 시간의 효과

	h*	4 h	8 h	2 h
펩티드 C	00%	7.3%	7.3%	1.0%
$\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 C	.7%	04.5%	87.5%	46.4%
$\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$ 펩티드 B	1.1%	22.0%	77.2%	54.1%

[1720]

[1721] *5 시간 항온처리 분석평가

[1722] **실시예 16**

[1723] 여윈,식이조절-유도된 비만 마우스 (N=14, 계통: C57B16 WT))에 3, 10, 또는 30 nmol/kg의 비히클 또는 다음 화합물 중 하나의 단일 주1회 용량을 피하로 주사했다:

[1724] (A) 펩티드 C,

[1725] (B) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 C, 또는

[1726] (C) $\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$ 펩티드 B.

[1727] 마우스는 31.2 g의 평균 초기 체중을 가졌고 제1, 3, 5, 및 7일에 체중을 측정했다. 혈중 글루코오스 수준을 제 1, 3, 및 5일에 복막에서 측정했다. 마우스는 대략 5 개월 령이었고 대략 5달 동안 일반 사료를 급여했다.

[1728] 연구 결과가 도 14-15에 나타난다 도 14는 제1, 3, 5, 및 7일에 DIO 마우스의 체중 변화를 나타내는 그래프를 도시한다. 도 15는 제1일 (도 15A), 제3일 (도 15B), 및 제5일 (도 15C)에서 혈중 글루코오스 수준을 나타내는 그래프를 도시한다.

[1729] **실시예 17**

[1730] 실시예 5에 기술된 GLP-1 수용체 분석평가를 이용하여 시간에 따른 20% 인간 혈장에서 다음 펩티드 및 프로드러그의 수용체 결합 활성을 측정했다:

[1731] (A) GLP-1

[1732] (B) 펩티드 C

[1733] (C) $\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$ 펩티드 C

[1734] (D) $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$ 펩티드 C

[1735] (E) $\text{dLys}^{-1} \text{Phe}(\text{N-메틸})^0$ 펩티드 C

[1736] 표 9에 나타난 바와 같이, $\text{dLys}^{-1} \text{Gly}(\text{N-헵실})^0$, $\text{dLys}^{-1} \text{Sar}^0$, 및 $\text{dLys}^{-1} \text{Phe}(\text{N-메틸})^0$ 프로드러그의 활성이 시간에 따라 점진적으로 증가했다 (도 16A-16C). 프로드러그의 반-감기는 역시 표 9에 나타난 바와 같이 디펩티드 프로드러그 요소의 두 번째 아미노산의 화학적 구조를 변화하여 조절할 수 있다.

[1737] 표 9. 프로드러그의 EC₅₀ 및 프로드러그에서 활성 약물로의 전환에 대한 시간의 효과

항온처리 시간(h)	0	18	42	90	t _{1/2} (h)
dLys ⁻¹ Gly(N-헥실) ⁰ 펩티드 C					12
EC ₅₀ (nm)	0.239	0.080	0.082	0.060	
활성 (%)	28	83	82	112	
dLys ⁻¹ Sar ⁰ 펩티드 C					30
EC ₅₀ (nm)	0.469	0.101	0.055	0.037	
활성 (%)	7	32	59	87	
dLys ⁻¹ Phe(N-메틸) ⁰ 펩티드 C					70
EC ₅₀ (nm)	0.384	0.170	0.117	0.142	
활성 (%)	15	33	48	39	

[1738]

[1739] 실시예 18

[1740] 실시예 5에 기술된 GLP-1 수용체 분석평가를 이용하여 시간에 따른 20% 인간 혈장에서 다음 펩티드 및 프로드러그의 수용체 결합 활성을 측정했다:

[1741] (A) GLP-1

[1742] (B) 펩티드 D

[1743] (C) Aib⁻¹Sar⁰ 펩티드 D

[1744] (D) dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 D

[1745] (E) dLys⁻¹ Gly(N-헥실)⁰ 펩티드 D

[1746] (F) dLys⁻¹ Phe(N-메틸)⁰ 펩티드 D

[1747] 표 10에 나타난 바와 같이, Aib⁻¹Sar⁰, dLys⁻¹ Sar⁰, dLys⁻¹ Gly(N-헥실)⁰, 및 dLys⁻¹ Phe(N-메틸)⁰ 프로드러그의 활성이 시간에 따라 점진적으로 증가했고 디펩티드 프로드러그 요소의 구조에 의존적이었다 (도 17A-17D). 클래스 2 글루카곤 관련된 펩티드인 펩티드 D는 고유 글루카곤 (SEQ ID NO: 701)에 비해 3치환, C-말단 연장, C-말단 아미드, 아실화 및 페길화를 포함하는 글루카곤의 유사체이다.

[1748] 표 10. 프로드러그에서 활성 약물로의 전환에 대한 시간의 효과

	5 h	29 h	54 h	118 h	t _{1/2}
Aib ⁻¹ Sar ⁰ 펩티드 D	94%	100%	100%	77.3%	1-2 h
dLys ⁻¹ Sar ⁰ 펩티드 D	16.7%	41.7%	76.8%	87.1%	32-43 h
dLys ⁻¹ Gly(N-헥실) ⁰ 펩티드 D	6.1%	95.1%	100%	100%	6-8 h
dLys ⁻¹ Phe(N-메틸) ⁰ 펩티드 D	4.7%	9.4%	19.3%	28.4%	>100 h

[1749]

[1750] 실시예 19

[1751] 유전적으로 분류사육한 당뇨/비만 마우스 (N=8, 계통: 수컷 db/db (BKS.Cg-Dock7m +/+ Leprdb/J))에 비히클 단독 또는 다음 화합물 중 하나의 3, 10, 또는 30 nmol/kg의 단일 용량을 피하로 주사했다:

[1752] (A) 펩티드 D,

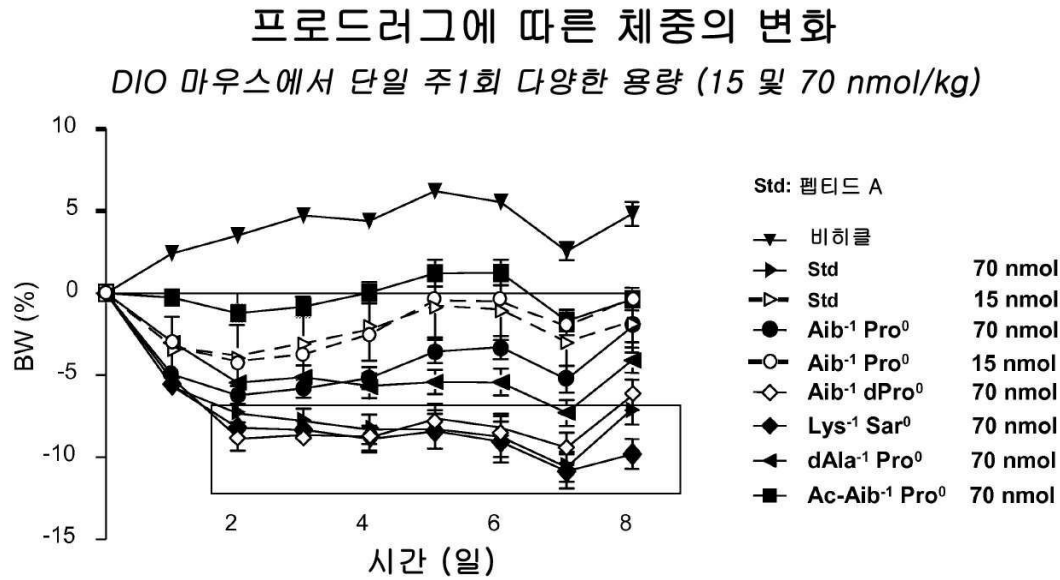
[1753] (B) Aib-Sar-펩티드 D.

[1754] 혈중 글루코오스 수준을 0, 4, 8, 24, 48, 및 72시간에 복막에서 측정했다. 마우스는 대략 10-11 주령 (33.4-45.6 g)이었고 Certified Purina Rodent Chow #5001에서 사육되었다. 각 그룹의 동물은 연구동안 자유롭게 사료를 먹을 수 있었다.

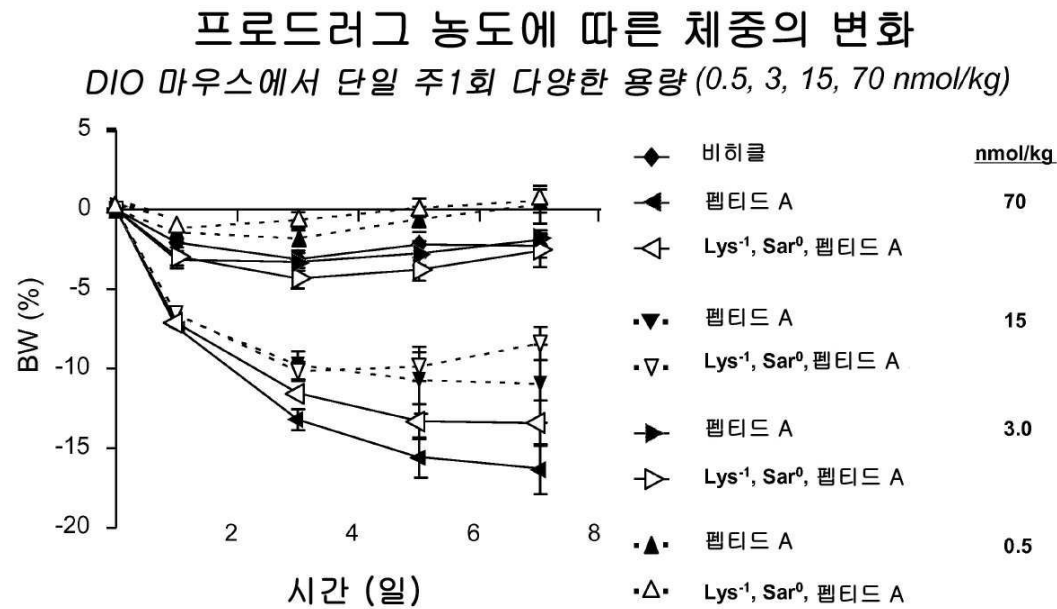
[1755] 연구 결과는 도 18에 나타난다. 도 18은 72 시간 경과에 걸쳐 혈중 글루코오스 수준을 나타내는 그래프를 도시한다.

도면

도면1

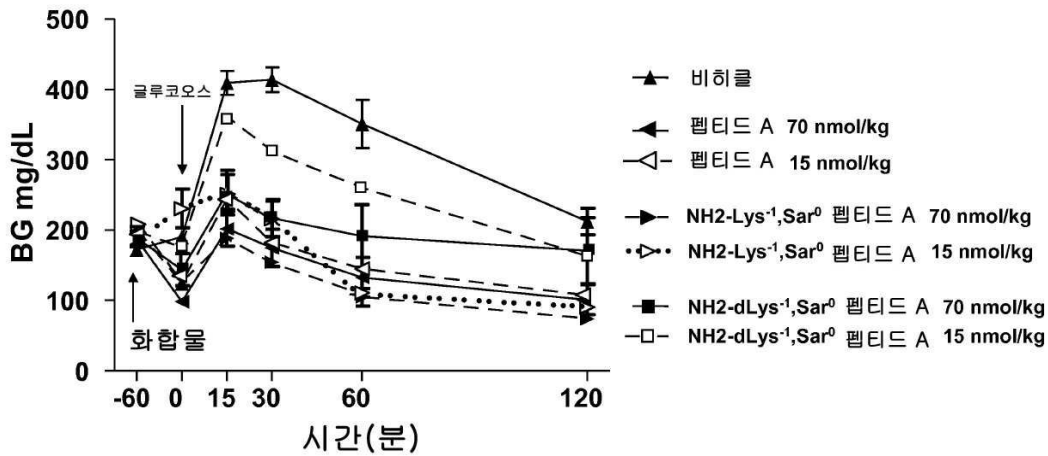


도면2



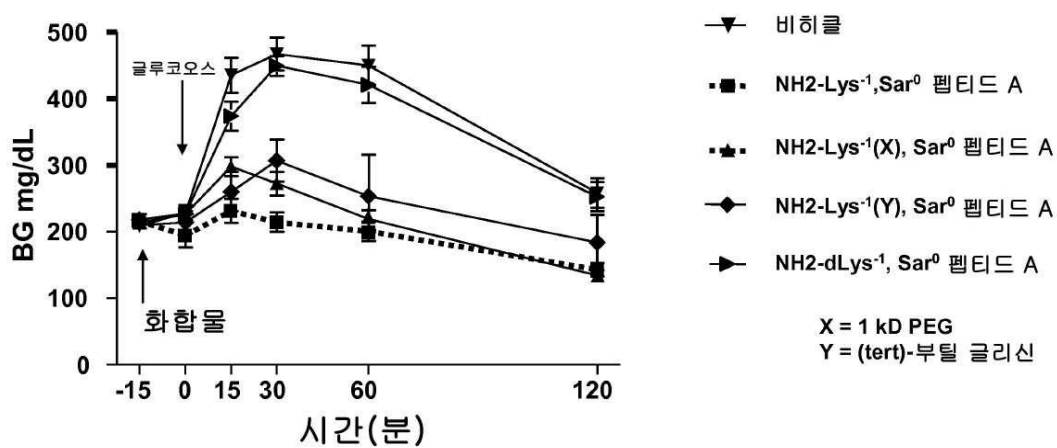
도면3

프로드러그에 따른 혈중 글루코오스 수준의 변화



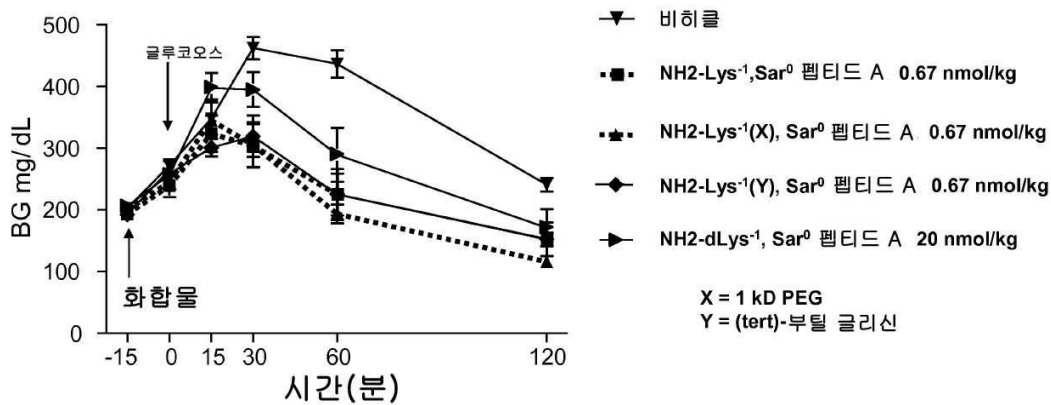
도면4

프로드러그에 따른 혈중 글루코오스 수준의 변화 (2 nmol/kg)



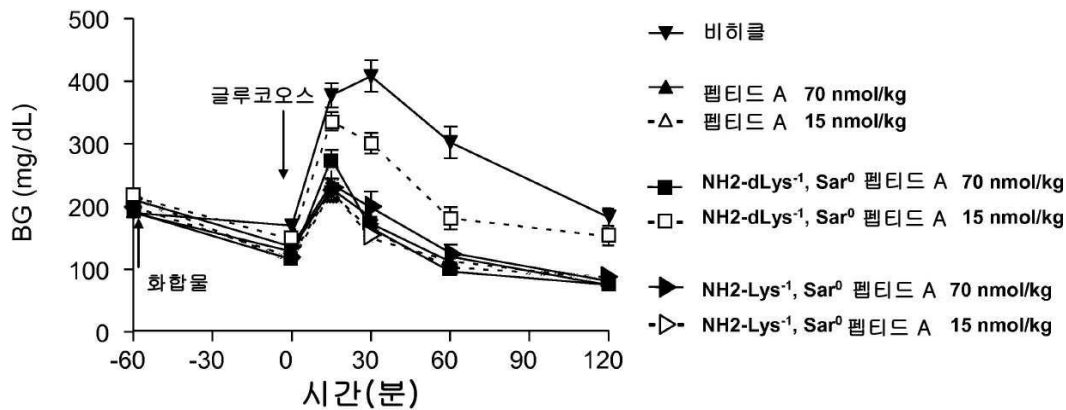
도면5

프로드러그에 따른 혈중 글루코오스
수준의 변화 (0.67 또는 20 nmol/kg)



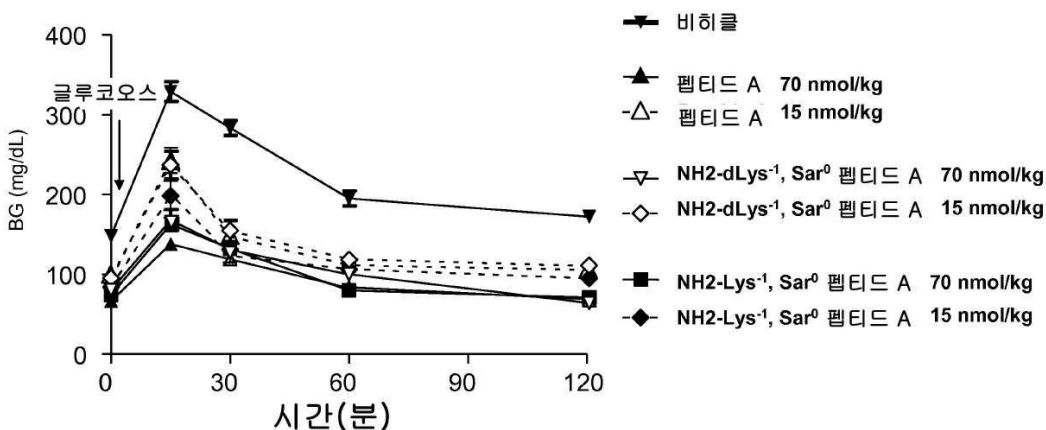
도면6

프로드러그에 따른 혈중 글루코오스
수준의 변화 (15 및 70 nmol/kg)

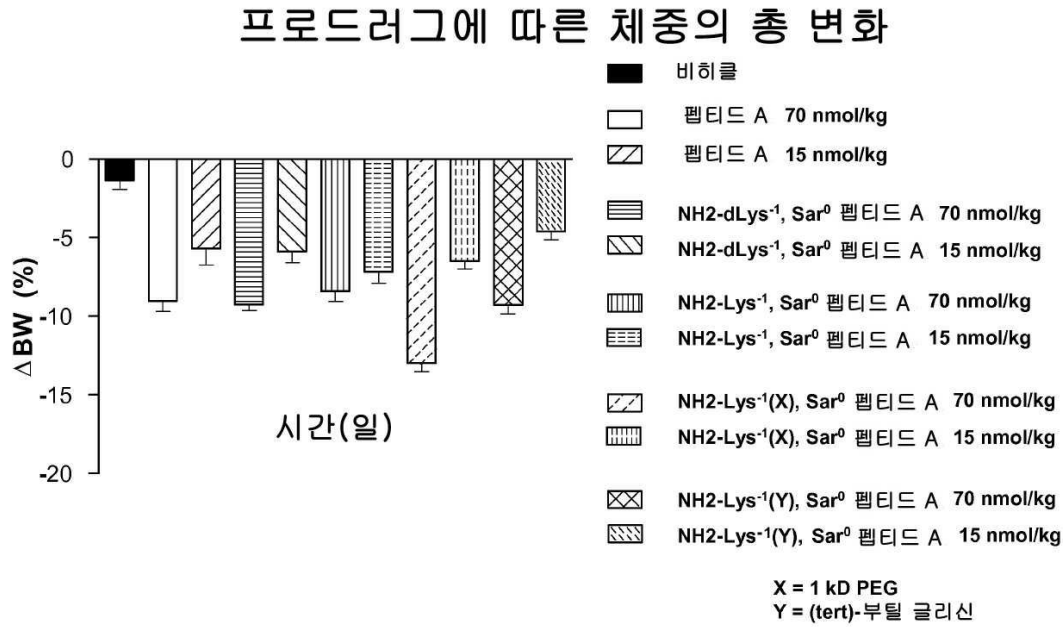


도면7

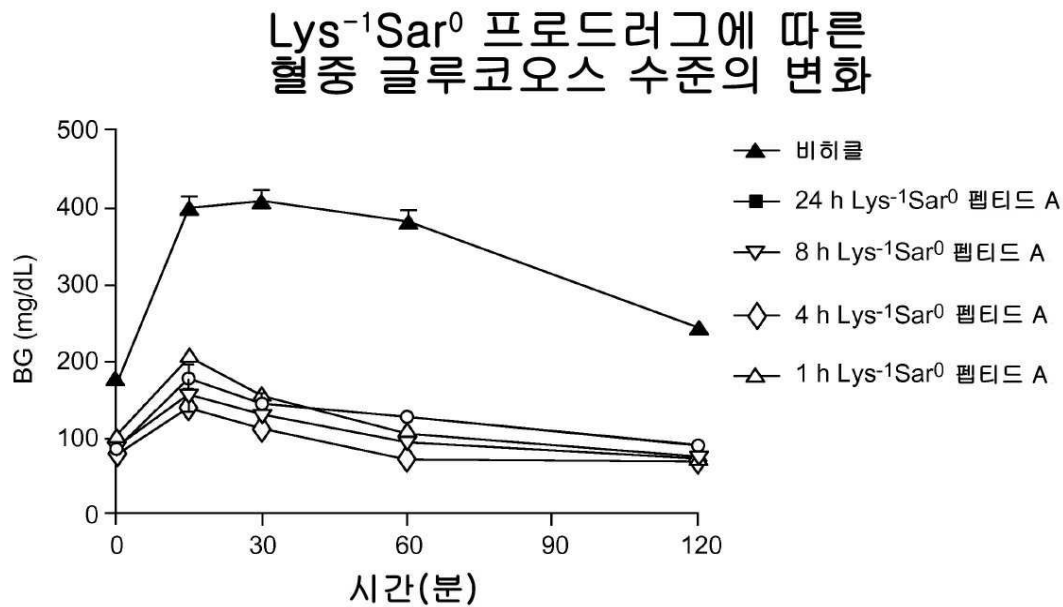
프로드러그에 따른 혈중 글루코오스
수준의 변화 (15 및 70 nmol/kg)



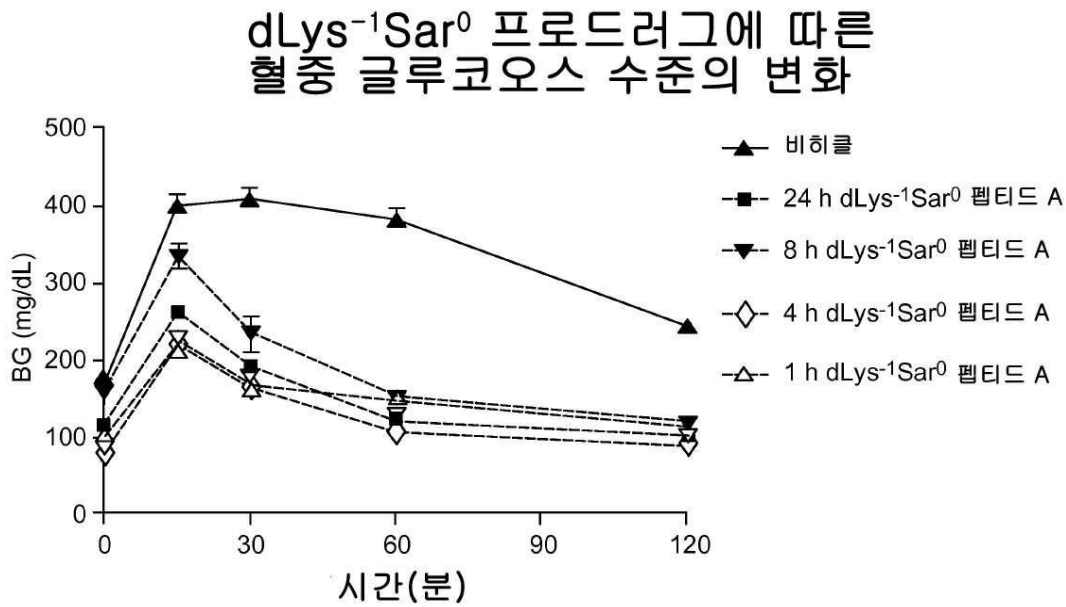
도면8



도면9a



도면9b

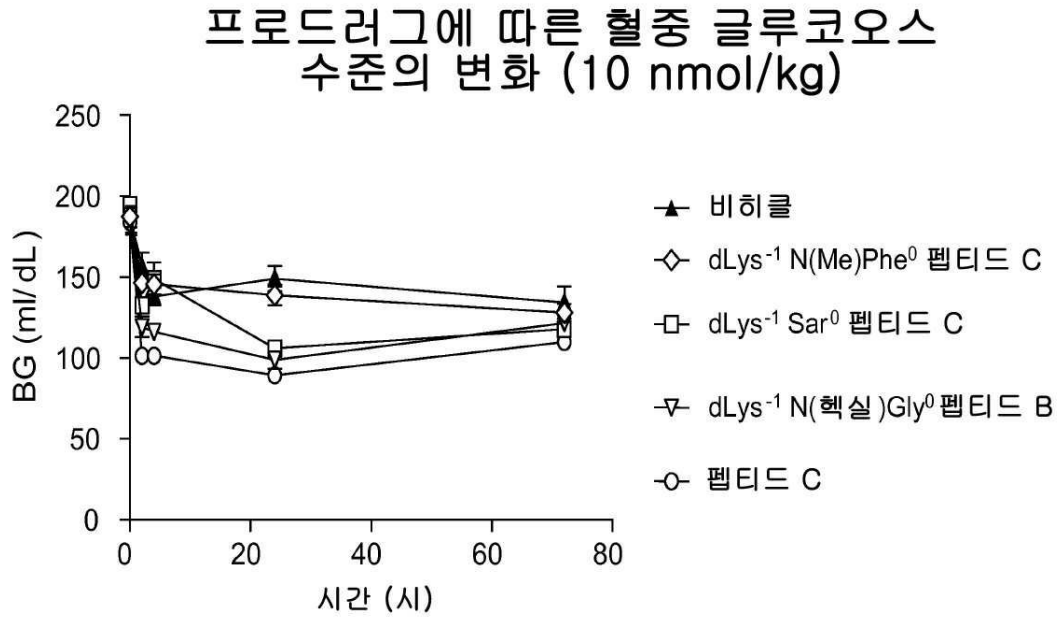


도면10

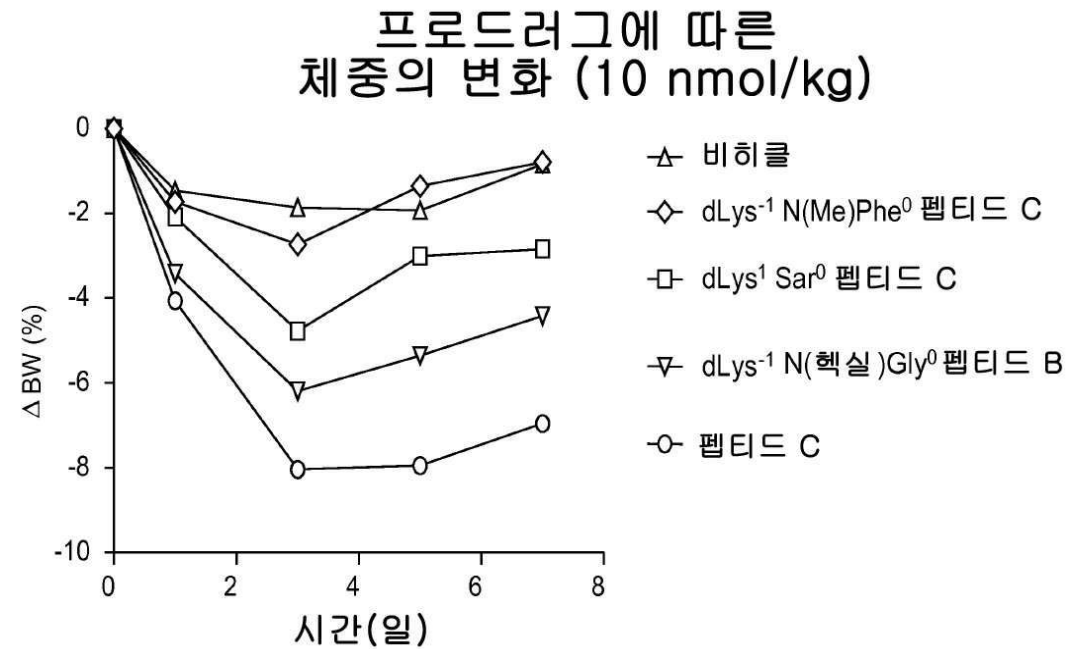
아미노산 서열 및 글루카곤 슈퍼패밀리의 정렬

GHRH	YDAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDIMSR-----	29
PHI	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESLM-----	27
VIP	HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLNSILN-----	28
PACAP-38	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL-----	27
엑센딘-4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS---	39
GLP-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-----	31
글루카곤	HSQGTFTSDYSKYLSRRAQDFVQWLMNT-----	29
옥신토모듈린	HSQGTFTSDYSKYLSRRAQDFVQWLMNTKRNRRNNIA-----	37
GIP	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ	42
GLP-2	HADGSFSDEMNTIIDNLAARDFINWLIQTKITD-----	33
세크레틴	HSDGTFTSELSRLREGARLQRLQLGLV-----	27

도면11

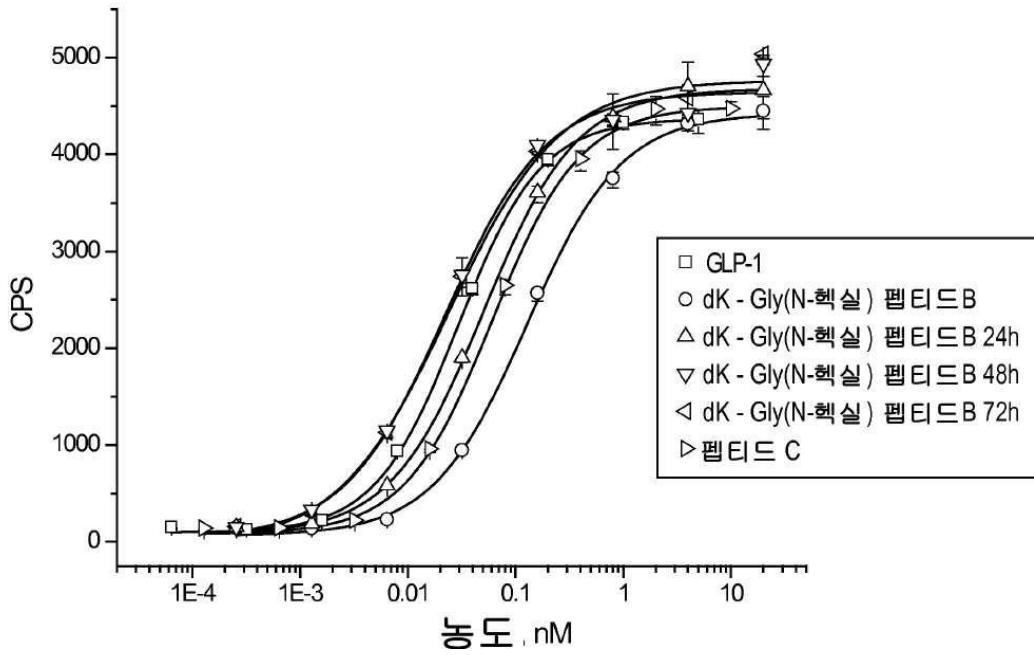


도면12



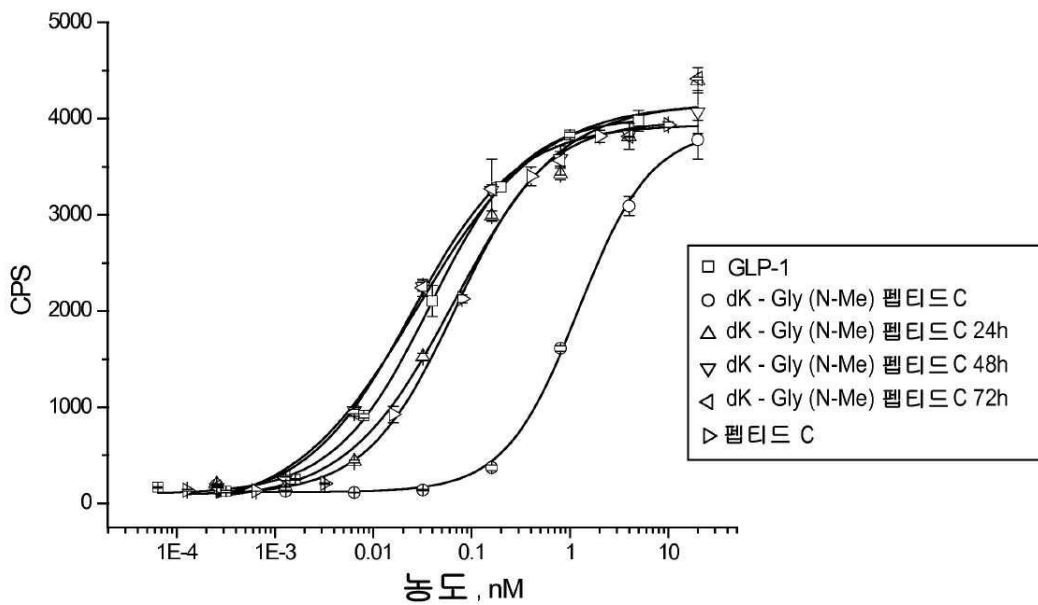
도면13a

dk-Gly(N-헥실) 프로드러그의 수용체 결합 활성

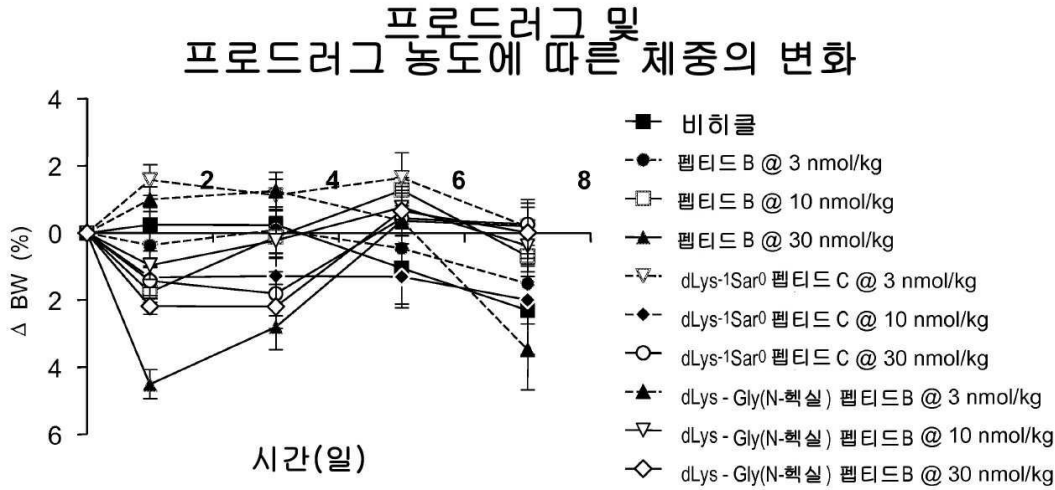


도면13b

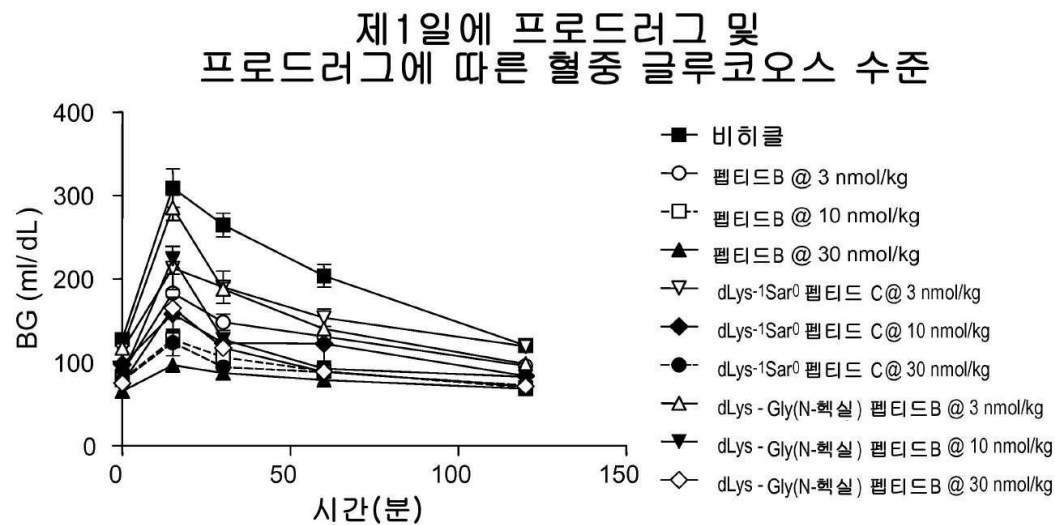
dk-Gly(N-Me) 프로드러그의 수용체 결합 활성



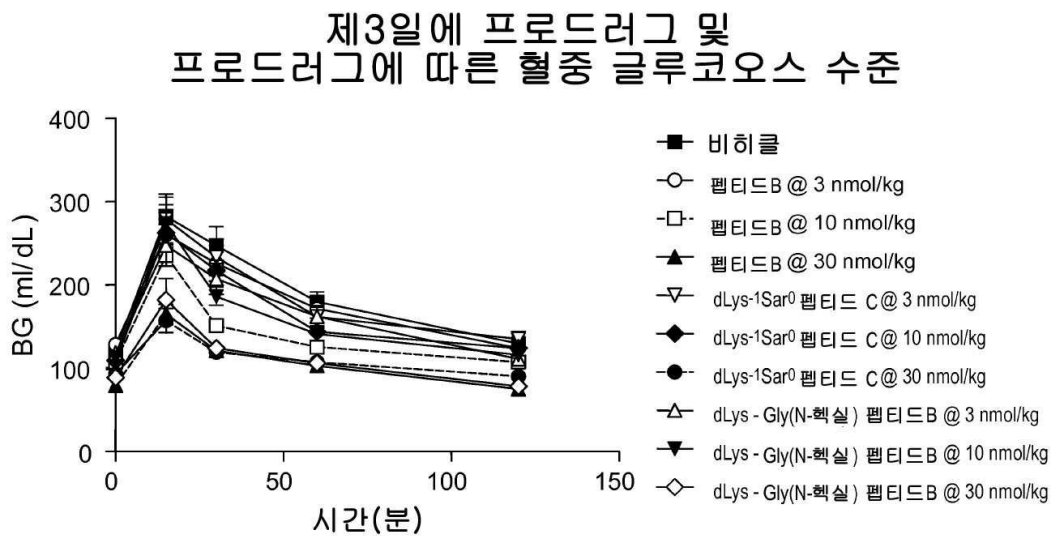
도면14



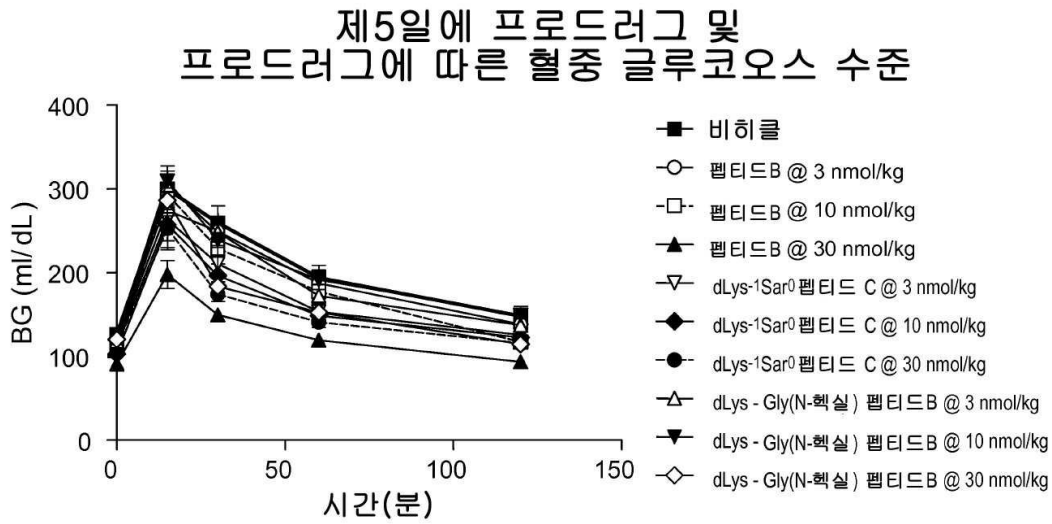
도면15a



도면15b

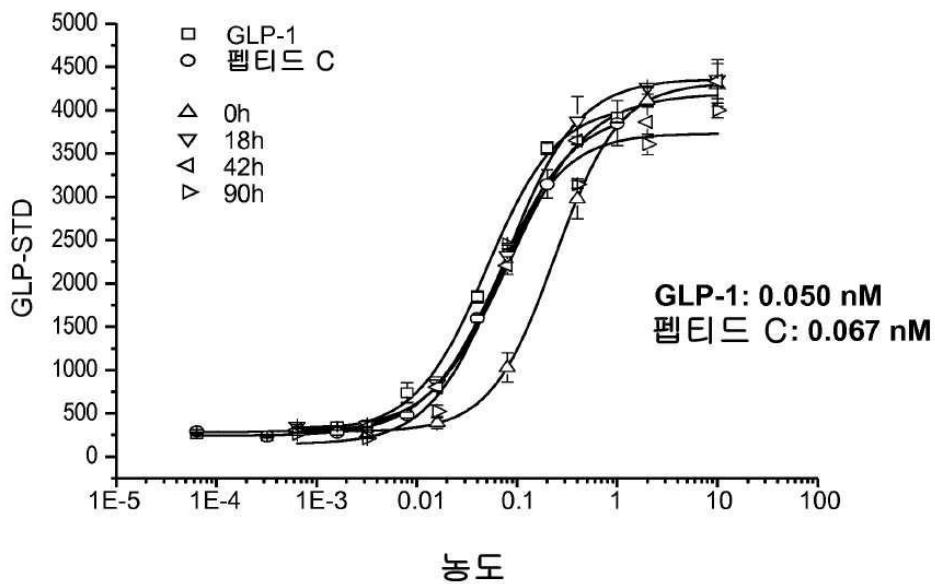


도면15c



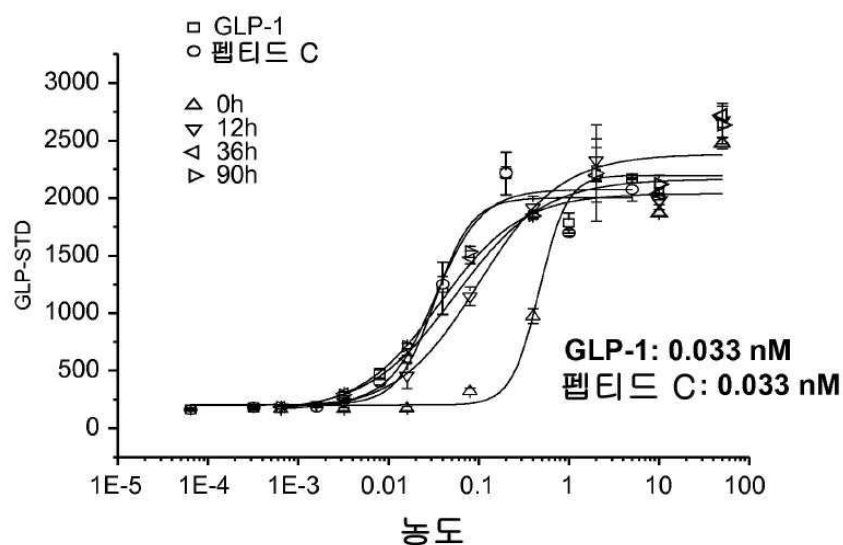
도면16a

dLys⁻¹ Gly(N-헥실)⁰ 펩티드 C
T_{1/2} 12hr 모델 펩티드



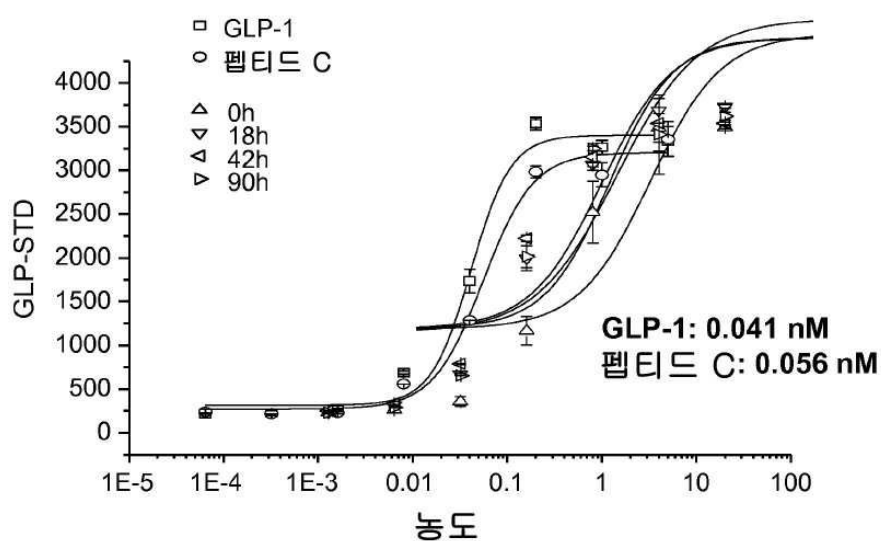
도면16b

dLys⁻¹ Gly(N-메틸)⁰ 펩티드 C
T_{1/2} 30hr 모델 펩티드

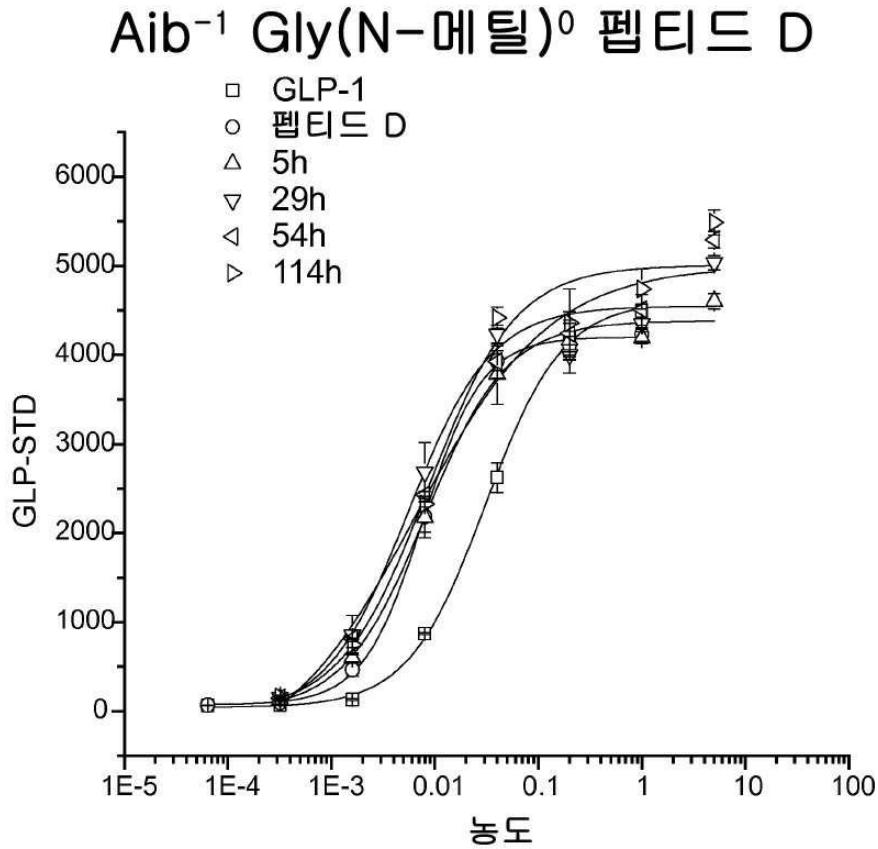


도면16c

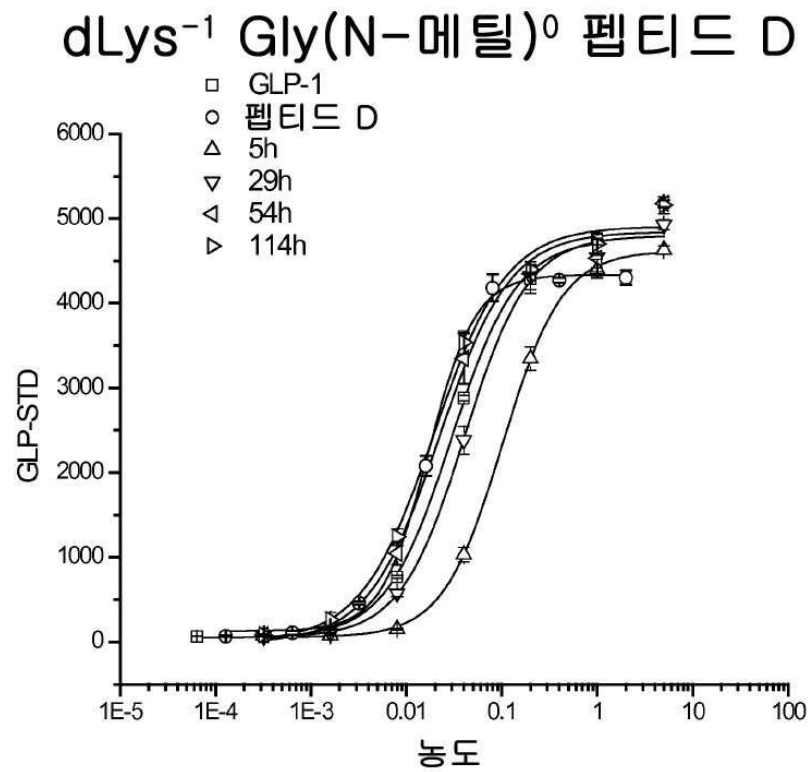
dLys⁻¹ Phe(N-메틸)⁰ 펩티드 C
T_{1/2} 70hr 모델 펩티드



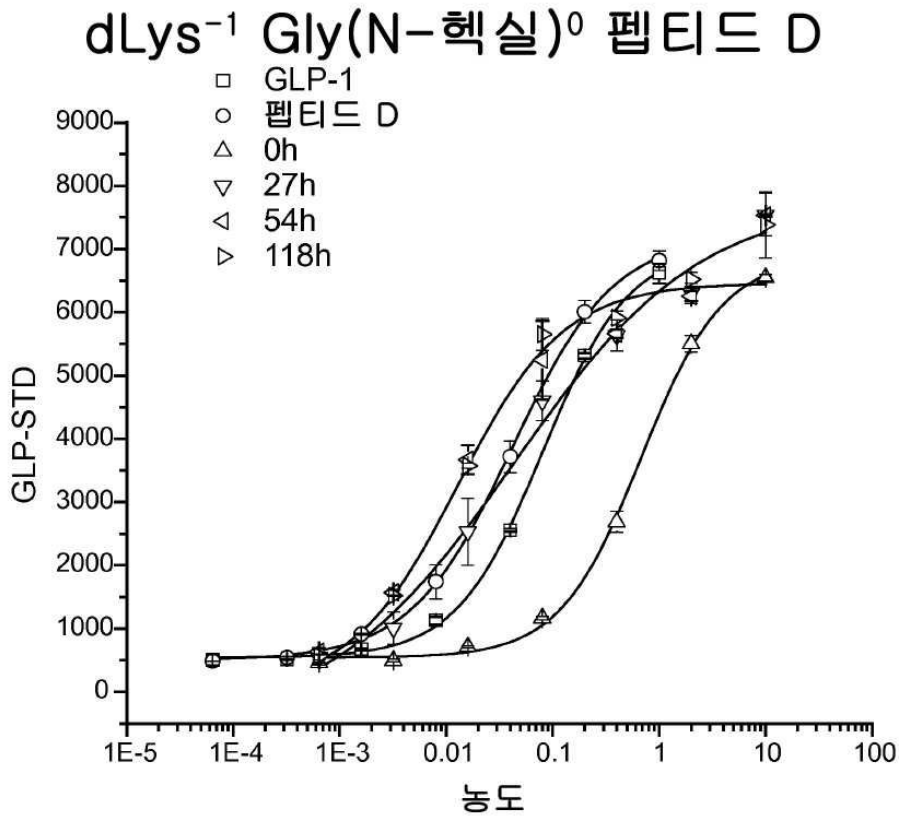
도면17a



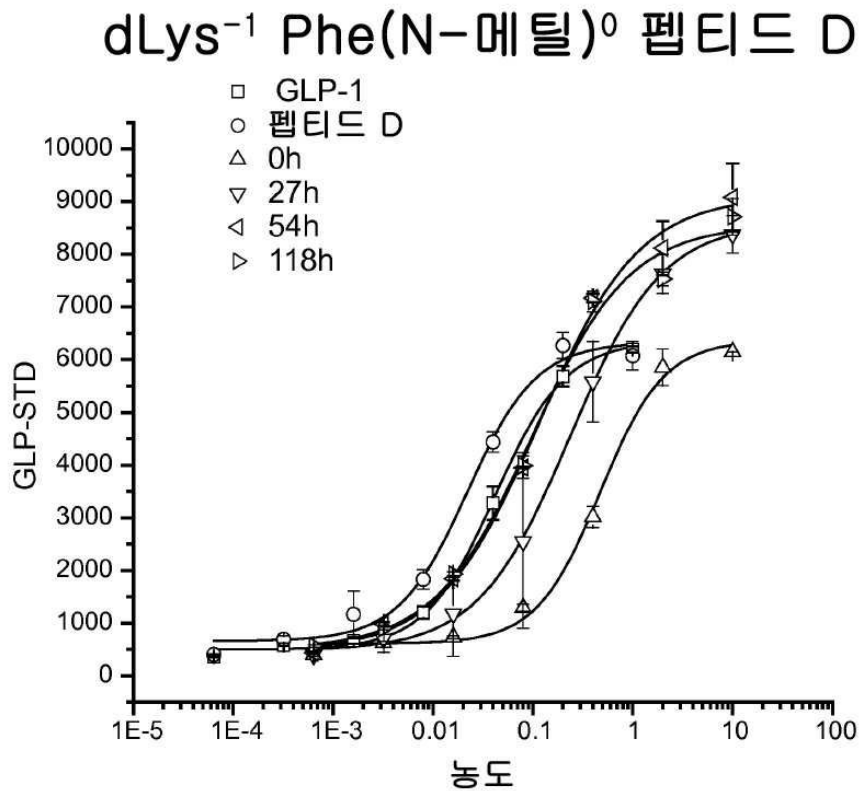
도면17b



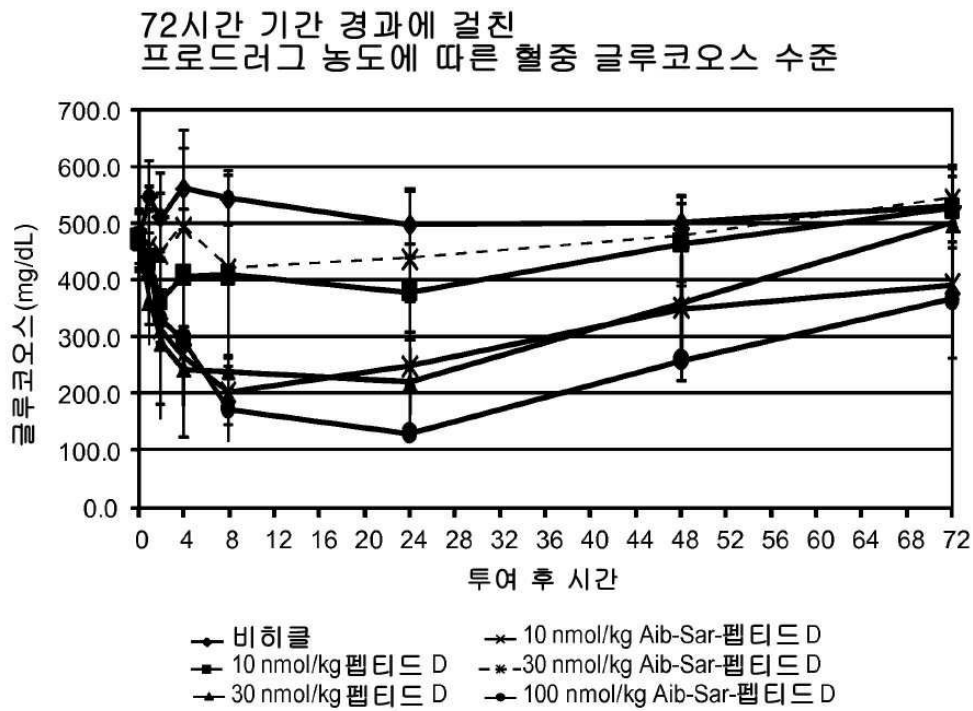
도면17c



도면17d



도면18



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DiMarchi, et al.

<120> Amide Based Glucagon and Related Peptide Prodrugs

<130> 31135/45487

<160> 1921

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at position 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at positions 22 and 24

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring formed between side chains at positions 24 and 28

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at positions 20 and 24

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring between side chains at positions 24 and 28

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Variable amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Asp or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser, Ala, Gly, N-methyl Ser or aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Cys-PEG
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Cys-PEG
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10

amino acids Exendin-4

<400> 26

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 8

amino acids of oxyntomodulin

<400> 27

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10

amino acids of Exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 29

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Asp or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cys

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cys

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 12
and 16

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><

221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16

and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at positions 20 and 24

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring between side chains at positions 24 and 28

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Gln, Glu, Lys, homoglutamic acid, cysteic acid or
homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Lys or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<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> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn, or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His or
alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, aminoisobutyric
acid (AIB) or N-methyl Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys, Citrulline, Orn or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg, Gln, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Arg, Ala, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln, Glu, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Arg, Citrulline, Orn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl
Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln, Glu, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<220><221>

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<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

20 25

<210> 57

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl- His, homo-His,

DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl

Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side changes at position 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln, Glu, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,

DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl

Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln, Glu, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB, or N-methyl
Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at position 20 and 24

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl pheylalanine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl

Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn, or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221>

> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring between side chains at position 24 and 28

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> positions 30 to 40 are present only if position 29 is Gly; see
specification as filed for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, Aib, N-methyl, Ala or
D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln or Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr-CONH₂, Cys-PEG, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG or not present

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> positions 30 to 40 are present only if position 29 is Gly; see
specification as filed for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIBO, N-methyl Ala, or
D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln or Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr-CONH₂, Cys-PEG, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG or not present

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phealanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phealanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10
amino acids of Exdendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cys-PEG

<400> 65

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 66

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at positions 20 and 24

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring between side chains at positions 24 and 28

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223>

Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

(Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223>

glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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

20 25

<210> 153

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223>

> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence	
<220><223> glucagon analog	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> Aminoisobutyric acid	
<220><221> MISC_FEATURE	
<222> (12)..(16)	
<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16	
<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> Artificial Sequence	
<220><223> glucagon analog	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> Aminoisobutyric acid	
<220><221> MISC_FEATURE	
<222> (12)..(16)	
<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16	
<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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

<210> 218

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 12
and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220>
 ><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223>
 > Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 12
and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chain at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221>
 MOD_RES
 <222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chain at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between seide chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 adn 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at position 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at position 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223>

> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chainst at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam right between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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

20 25

<210> 362

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 368

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> 369

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221

> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223>
 > (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<

223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221>
 > MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> (Des-amino)His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><

221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at postions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

 <220><221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221>
 > MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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	Pro	Ser

35

<210> 498
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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

<210> 503

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 505
 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> 506
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Cys-PEG
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223>

Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 515

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10
 <210> 516

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Cys-PEG

<400> 516

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 517

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C8 Cys 24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C8 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C14 Cys 24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C14 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C16 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-W-C18

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C18 fatty acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-W-C16 Cys24-40K

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C16

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Covalently bound to C16 fatty acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C16

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-C18

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C18 fatty acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

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

<220><

221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-C16 amide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to Glu residue comprising a C16 fatty acid
 <220><221>

> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <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
 20 25

<210> 550
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Chimera 2 truncated by one amino acid
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 truncated by two amino acids

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> aa 1-28, E16 K20 C-terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> aa 1-27 E16 K20 C-terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridging side chains at positions 16 and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 with AIB at 16

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutric Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222>

(16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via 6-aminohexanoic acid
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Leu-Leu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Pro-Pro spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu

spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223>
 > Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AA-C16 Glucagon Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2, AIB2, Lys10, Cys24-PEG

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C14 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<400> 581

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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C14)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222

> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C16 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C16)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide Chimera 2-AIB2-K10-acylated

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide Chimera 2-AIB2-K30-acylated

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<

223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> 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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223

> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 592

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> 593

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is carbamoyldiaminopropanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Acetylornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><

221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutryic Acid

<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

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutryic Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C14 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C16 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C18 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C18 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via di peptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220>

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> beta-Ala-beta-Ala - C16 Glucagon Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera-2 Aib2C24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera-2 Aib2E16K20lactamC24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of the amino acids at positions
16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2E16K20lactamC24amideMal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon DmialE16K20lactamC24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223>

AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon DmialE16K20lactamC24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with a maleimide-activated PEG

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon DmialE16K20lactamC24thioether40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at position 16 and
20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera2 Aib2E3C24-Thioether40K PEG(NOF)

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of

peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon Aib2Aib16K10(AA-C14)C24PEG40K TE amide

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
 peptide with haloacetyl-activated PEG
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(AA-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic primer
 <400> 638
 caaggtccag ggaggttgtg 20
 <210> 639
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic primer
 <400> 639
 ccaaaggtaa gctgtccata agga 24
 <210> 640
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic primer
 <400> 640
 ctctccaag agtcacatgt cc 22
 <210> 641
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic primer
 <400> 641
 caataactcg gtcccctaca ac 22
 <210> 642
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Acylated with a C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu

spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu

spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<

220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C14 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222>

> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C14)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Peptide dS2E16K20K30-C16 Gluc Amide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Peptide dS2K10(C16)E16K20-Gluc Amide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C16 fatty acyl group
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to a C18 fatty acyl group
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222>

> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223>
 > Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221>

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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			
<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<400> 707

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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<400> 709

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> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<400> 710

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 711

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400>

> 711

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Pegylation

<400> 712

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 713

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 13 amino acids

of GIP peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids
of oxyntomodulin

<400> 714

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 715

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> C-terminal amide

<400> 715

His Thr Arg Gly Thr Phe

1 5

<210> 716

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-histidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-threonine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> d-arginine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> d-threonine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> d-phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> C-terminal amidation

<400> 716

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 717

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> pegylation

<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

<213> Heloderma suspectum

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40K PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Sarcosine (N-methyl glycine)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> AMIDATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> d-lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> N-hexyl-glycine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Covalently bound to 40 kDa PEG via maleimide
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is DMIA
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains of amino acids
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223>
 > C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Phe, hydroxyl-Phe, Gly, hydroxyl-Gly, Ala, Cys, Ser, Lys, Glu, dehydro-Val, Pro, d-Pro, AIB, 1-aminocyclohexanecarboxylic acid, 1-aminocyclopropanecarboxylic acid, N-Me-AIB,

alpha-alpha-diethyl-Gly, hydroxyl-AIB, or d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro, d-Pro, N-methyl-Gly, N-hexyl-Gly, Azetidine-2-carboxylic acid, N-methyl-Ala, or N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is His, d-His, Ala, or N-methyl-His

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> C-terminal amidation

<400> 732

Xaa Xaa Xaa Ser Arg Gly Thr Phe

1 5

<210> 733

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to PEG via 40kDa maleimide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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

<210> 736

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40K PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence		
<220><223> Synthetic peptide		
<220><221> MOD_RES		
<222> (1)..(1)		
<223> d-Lys		
<220><221> MOD_RES		
<222> (2)..(2)		
<223> N-hexyl-Gly		
<220><221> MOD_RES		
<222> (3)..(3)		
<223> Xaa is DMIA		
<220><221> MISC_FEATURE		
<222> (18)..(22)		
<223> Lactam ring between side chains of amino acids		
<220><221> MOD_RES		
<222> (26)..(26)		
<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide		
<220><221> MOD_RES		
<222> (31)..(31)		
<223> C-terminal amidation		
<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> Artificial Sequence		

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223>

> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<

220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222

> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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

<210> 755

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222>

(10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222>

(24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Acylated with fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220>

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 18
and 22

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223

> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Cys, d-Lys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223>

> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221>

> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221>

> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> Acylated with fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<

222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is AIB
<220><221> MOD_RES
<222> (22)..(22)
<223> Xaa is AIB
<220><221> MOD_RES
<
222> (42)..(42)
<223> Pegylated
<220><221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C-terminal amidation
<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam bridge between side chains of amino acids at positions 18
and 22

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Acylated with fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

```

<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)
<220><221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is AIB
<220><221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Acylated with fatty acyl group via dipeptide spacer
<220><221> MOD_RES
<222>
> (22)..(22)
<223> Xaa is AIB
<220><221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> C-terminal amidation
<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>
> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)
<220><221> MOD_RES

```

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Pegylated
 <220><221> MOD_RES
 <222> (42)..(42)
 <223> C-terminal amidation
 <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	Ser
Lys			
35	40		

<210> 793
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is AIB, d-Lys, d-Cys, d-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gly(N-Hexyl), Gly(N-Methyl), Phe(N-Methyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Arg, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Lys, Arg, His, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Lys, Arg, His, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Asp or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Asp or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Lys, Arg or His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Pegylation

<220>

><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222>

(27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing carboxy terminal 10 amino acids of
Exendin-4

<400> 820

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 821

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids
of oxyntomodulin

<400> 821

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 822

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the amino 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus of SEQ ID NO: 21

<400> 822

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 823

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400> 823

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 824

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through Cys thiol group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through Cys thiol group

<400> 830

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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analog

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Asp, Glu, Lys, Arg or His

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asn, Lys, Arg, His, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Lys, Arg, His, Asp or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any amino acid

<220

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met comprises Z

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<

223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Glutamine to alanine mutation

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Pegylation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle or Leu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Glutamine to alanine mutation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Pegylation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, and Asp 28
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle27 , Asp 28, and Glu 29
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu 30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu 29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu 30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 29, and Glu 30

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, and Asp 28

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu

29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu
30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO :1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu

29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu

30

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 29, and Glu

30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Thr 16, Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28,
and Glu29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Homo sapiens

<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> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Carbamoyldiaminopropanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetylnithine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutryic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutryic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 871

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> 872

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutryic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via 6-aminohexanoic acid
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Leu-Leu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Pro-Pro spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION

<400> 906

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> 907

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<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

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>

Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Wild type glucagon

<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> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(31)

<223> GLP-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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1(7-36) amidated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Homo sapiens

<220><221> mat_peptide

<222> (1)..(42)

<223> gastric inhibitory polypeptide

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 61

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20.

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 62
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20.
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 63
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam bridge between residues 12 and 16.
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 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

<210> 1010
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 69
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 84

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 85

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (20kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 93

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Lactam bridge between residues 17 and 21

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 95
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 96
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 97
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 98
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 100

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 102

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<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

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 105

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 107

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 108

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 109

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 110

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 111

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223>

> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 113

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is 3-phenyllactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge between residues 11 and 15

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 114

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is 3-phenyllactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge between residues 11 and 15

<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>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 115

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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

<210> 1034

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 116

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 118

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 120
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 124
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 125

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 127

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 128

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 129

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 139
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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	Pro	Ser
35			

<210> 1043
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 140
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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	Pro	Ser
35			

 <210> 1044

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 141

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residuess 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 142

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 143

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 144

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 145

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 146

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 147

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 148

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 149

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 150

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 151

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 152

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 154

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is hippuric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 155

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam bridge between residues 12 and 16

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 156

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam bridge between residues 20 and 24

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 157

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam bridge between residues 24 and 28

<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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1060

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 158

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 162

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 163

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 164

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 165

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 166

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 167

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 17 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 168

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(21)

<223> Lactam bridge between residues 18 and 21

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 169
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 170
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <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> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Analog 172
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
<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> Artificial sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Analog 174

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 175

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 176

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> Analog 177

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 178
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 179
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 182
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 186

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 191

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 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

<210> 1081

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 194

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 197

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(17)

<223> Lactam bridge between residues 13 and 17

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 198

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge between residues 15 and 19

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 199

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 200

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 201

<220><221> MOD_RES

<222>

(2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 202

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 203
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 204
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 205

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 206

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 207

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 208

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 209

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(12)

<223> Lactam bridge between residues 9 and 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 1096

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1097

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1097

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 1098

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1098

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1099

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1111

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> 1112

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Orn

<220><221> MOD_RES

<222

> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is 2,4-diaminobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223>

> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 3-SH-propionic acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is 2-aminobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223

> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1156

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> 1157

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <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	Pro	Ser
35			

<210> 1160
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221>

MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223>

> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(16)

<223> Lactam bridge between residues 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1170

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys

1 5 10

<210> 1171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or a small, aliphatic or non-polar or slightly polar amino acid

<400> 1171

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys

1 5 10

<210> 1172

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gly or a small, aliphatic or non-polar or slightly polar amino acid

<400> 1172

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

1 5 10

<210> 1173

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C-terminal amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequene

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223>

> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Sythetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substitute amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substitute amino acid covalently linked to an acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to an acyl or alkyl
group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<220><221> MOD_RES			
<222> (2)..(2)			
<223> Xaa is Aib			
<220><221> MOD_RES			
<222> (20)..(20)			
<223> Xaa is Aib			
<220><221> MISC_FEATURE			
<222> (40)..(40)			
<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group			
<220><221> MISC_FEATURE			
<222> (40)..(40)			
<223> C-terminal amidation			
<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> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<220><221> MOD_RES			

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222>

(20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib

 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1222

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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequene

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser, D-Ala, Val, Gly, N-Methyl Ser, N-Methyl Ala, or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Glu, Ser, Orn, Dab, Aib or any alpha,
alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is any alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Ile, Leu, or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Ala, or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser, DAla, Val, Gly, N-Methyl Ser, N-Methyl Ala, or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Glu, Ser, Orn, Dab, Aib or any alpha,
alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is any alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Ile, Leu, or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Ala, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<220><221> DISULFID

<222> (41)..(41)

<223> Disulfide bond formed with Cys residue of a second peptide having

the same structure.

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via a
dipeptide spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via a
dipeptide spacer

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via
dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Cys residue covalently attached to 20 kDa PEG which is in turn covalently attached to a Cys residue of a second peptide having the same structure

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> PEG (5kDa) covalently bound to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Cys residue covalently attached to 5 kDa PEG which is in turn
covalently attached to a Cys residue of a second peptide having
the same structure

<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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys

35 40

<210> 1240

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is carbamoyldiaminopropanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223>

> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetylornithine

<220><221> MOD_RES

<

222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Epsilon amine of Lys is attached to Ala-Ac-Cys(PEG), wherein the
 Ac-Cys(PEG) is a Cys residue comprising an alpha amino group
 capped with an acetyl group (CH₃CO) and comprising a 40 kDa PEG
 covalently attached to its side chain

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Epsilon amine of Lys is attached to Arg-Ac-Cys(PEG), wherein the
 Ac-Cys(PEG) is a Cys residue comprising an alpha amino group
 capped with an acetyl group (CH₃CO) and comprising a 40 kDa PEG
 covalently attached to its side chain

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG covalently linked via thioether linkage

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<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

<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
 <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> Homo sapiens
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa at position 22 is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Pegylated
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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

<210> 1319

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids

of Exendin-4

<400> 1319

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1320

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids
of oxyntomodulin

<400> 1320

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 1321

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus

<400> 1321

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1322

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenyalanine

<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> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<
 220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Pegylated
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223>

> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1328

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

20 25

<210> 1329

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cysteine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cysteine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<

223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa id Thr, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<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

20

<210> 1340

<211> 24

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, glu or Asp

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 20kDa PEG group attached to Xaa at position 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 20kDa PEG group attached to Xaa at position 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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

35

<210> 1349

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met , Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223>

Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids

of Exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<400> 1353

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

1 5 10

<210> 1354

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1354

His Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1355

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1355

Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1356

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1356

Gln Gly Thr Xaa

1

<210> 1357

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1357

Gly Thr Xaa

1

<210> 1358

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1358

Thr Xaa

1

<210> 1359

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine, alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid, desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1359

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1360

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and

aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1360

Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1361

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1361

Xaa Gly Thr Xaa

1

<210> 1362

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Optional C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine in position 5 and phenyl lactic acid in position 6
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine,

alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid,

desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and
aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1368

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1369

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and
aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1369

Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1370

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1370

Xaa Thr Gly Phe

1

<210> 1371

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with an amide

<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

<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> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<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> Homo sapiens
 <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> Homo sapiens
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Ser or Glu
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Gln or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Gln or Lys

<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

<210> 1412

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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

20

<210> 1418

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(23)

<223> Lactam bridge connecting residues 19 and 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<400> 1421

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1422

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1423

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> 1424

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(24)

<223> Lactam bridge connecting residues 19 and 24

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids of oxyntomodulin

<400> 1426

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 1427

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus

<400> 1427

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1428

<211> 34

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cysteine

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cysteine

<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> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Pegylated

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<

222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<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

35

<210> 1447

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, homoglutamic acid, cysteic acid or
homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, homoglutamic acid, cysteic acid or
homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids

of Exendin-4 plus one additional amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is selected form the group consisting of Cys, Orn, Lys,

homocysteine and acetyl phenyalanine

<400> 1450

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

1 5 10

<210> 1451

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Gly or an acidic amino acid

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1452

His Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1453

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1453

Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1454

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1454

Gln Gly Thr Xaa

1

<210> 1455

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1455

Gly Thr Xaa

1

<210> 1456

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1456

Thr Xaa

1

<210> 1457

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine, alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid, desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1457

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1458

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1458

Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1459

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1459

Xaa Gly Thr Xaa

1

<210> 1460

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 to 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1468

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 Lys

20

25

<210> 1469

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connectiong residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connectiong residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(11)
 <223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(23)

<223> Lactam bridge connecting residues 19 and 23

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(11)
 <223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connection residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connecting bridges 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(17)
 <223> Lactam bridge connecting residues 13 and 17
 <220><221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(6)
 <223> Threonine in position 5 and phenyl lactic acid in position 6
 linked via ester bond
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222>
 > (15)..(19)
 <223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19
 <220><221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine at position 5 and phenyl lactic acid at position 6
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connecting residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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

 20

<210> 1489

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1490

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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Covalently attached to a C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connection residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)

<
 223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is selected from a group consisting of His, D-histidine,

alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid,
desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,

D-alanine, valine, glycine, N-methyl serine, and aminoisobutyric
acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1507

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1508

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, valine, glycine, N-methyl serine, and aminoisobutyric
acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1508

Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1509

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1509

Xaa Thr Gly Phe

1

<210> 1510

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222

> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine at position 4 and phenyl lactic acid at position 5
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine at position 5 and phenyl lactic acid at position 6

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated via spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated via rigid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate reapiaced with amide

<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

<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

<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

<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

<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

<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

<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

<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
 <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

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
<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> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is AIB
<220><221> misc_feature
<222> (16)..(16)
<223>
> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> misc_feature
<222> (20)..(20)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> C-terminal amidation

```

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C14 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C18 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221>

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222
 > (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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
 > Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is DMIA
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> des-amino-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1732

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> 1733

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223>
 > PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223

> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> Xaa is DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222

> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1751

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> 1752

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1752

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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES

<
 222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222>

> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> des-amino-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220

><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<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> Homo sapiens

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)5kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1806

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)20kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)2 40kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(9cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)
-3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)5kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)20kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> X=aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(mPEG)2 40kDa
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
 3-oxopropyl]thio}acetate)
 <220><221> MOD_RES

<

222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa=methionine sulfoxide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(mPEG)260kDa
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223>

C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=metionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa=desamino-His (deltaNH2-H)

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=mrtionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-[[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio]-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223>

Xaa=Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1825

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=0-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223>

C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=metionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(CH₂CONH₂)

<220><221> MOD_RES

<222>

(38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Xaa=1-Amino-1-cyclohexane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<

220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Abu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-abu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Nva (Aminovaleric acid)

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa= beta-cyclopropyl-alanine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=propargylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=2-Amino-2-cyclohexyl-propanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-tertbutylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Vinylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclopropane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclopentane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> X=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo

-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Ttds

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=Ttds
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa=Lys(Palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa= Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-

3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl

1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo

-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<400> 1867

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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate)

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
 1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate);
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223>

Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl

1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223>

Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-{1-[46-(cholest-5-en-3-yloxy)-3,43,46-trioxo
-7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-4,44
-diazahexatetracont-1-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl }-L-cysteine
or Cys (mal-oxal2-cholesterol)

<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

<210> 1878

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa== Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between side chains

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxa12-cholesterol)

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between side chains
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between side chains

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxa12-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxa12-cholesterol)

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223>

C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog

<
 220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[78-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,78-dioxo-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-tetracosaoxa-3-azaoctaheptacont-1-yl]-L-cysteine

or Cys (oxa24-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa=Lys(DOTA)

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=acb

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=acb

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[38-(cholest-5-en-3-yloxy)-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-undecaoxa-3-azaotatriacont-1-yl]-L-cysteine
or Cys (oxal2-0-cholesterol)

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine or Aib;

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, or O-methyl-L-homoserine

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM peptide

<400> 1904

Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1

5

<210> 1905

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine; Aib; Acb; 1-Amino-1-cyclohexane carboxylic acid
(Acx); alpha-aminobutyric acid(Abu); D- alpha-aminobutyric acid
(D-Abu); Aminovaleric acid Nva); beta-cyclopropyl-alanine (Cpa);
propargylglycine (Prg); Allylglycine (Alg);

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine (M), norleucine (Nle), methionine sulfoxide (m) or
O-methyl-L-homoserine (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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Gln or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=a methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid

(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Gln or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=optional, but when present is one or more gamma glutamic acid
residues

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> optional, but when present one or more gamma glutamic acid
residues

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser, aib, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Met, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=is optional but when present, it is gamma-glutamic acid

<

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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Xaa=D-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-D-glutamic acid
 <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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(glutamic acid-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(Arg-Arg-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(homocysteic acid-homocysteic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(D-glutamic acid-D-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-myristoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-stearoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<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