



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0116465
(43) 공개일자 2015년10월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/605 (2006.01) *C07K 19/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/605 (2013.01)
A61K 38/26 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7026403(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년02월13일
심사청구일자 2015년09월24일
- (62) 원출원 특허 10-2009-7018548
원출원일자(국제) 2008년02월13일
심사청구일자 2013년02월12일
- (85) 번역문제출일자 2015년09월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/053857
- (87) 국제공개번호 WO 2008/101017
국제공개일자 2008년08월21일
- (30) 우선권주장
60/890,087 2007년02월15일 미국(US)
60/938,565 2007년05월17일 미국(US)
- (71) 출원인
인디애나 유니버시티 리서치 앤드 테크놀로지 코퍼레이션
미합중국 인디애나주 46202 인디애나폴리스 10번
가 웨스트 351
- (72) 발명자
데이, 조나단
미국, 인디애나 47402, 블루밍تون, 사우스 아담스
스트리트 1331, 아파트먼트 11
페터슨, 제임스
미국, 인디애나 46151, 마틴스빌레, 이스트 콜롬
부스 스트리트 890
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
강명구

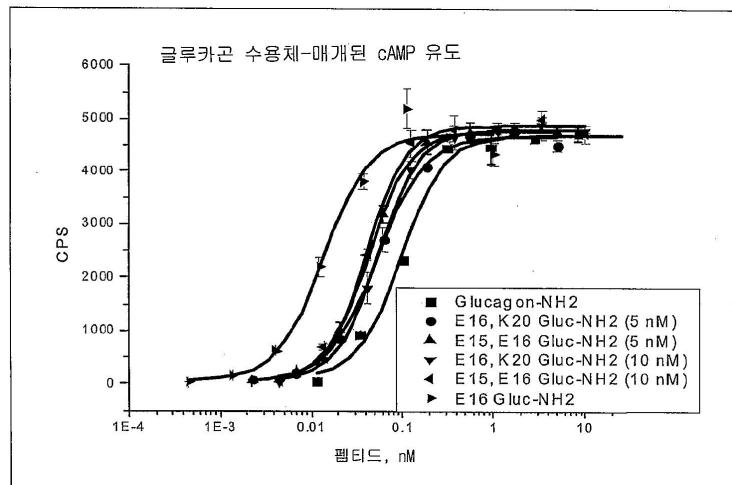
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질

(57) 요약

고유 글루카곤(Glucagon)과 비교하여 글루카곤 수용체에서 강화된 효능을 갖는 변형된 글루카곤 펩티드가 개시된다. 락탐 가교(lactam bridge)를 형성함으로써, 또는 말단 카르복실산의 아마이드 기로 치환에 의한 이들 글루카곤 펩티드의 추가적인 변형은 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질(co-agonist) 활성을 나타내는 펩티드를 산출한다. 이들 고효능 글루카곤 유사체의 용해도(solubility)와 안정성(stability)은 페길화(pegylation), 카르복시 말단 아미노산의 치환, 또는 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPS), SEQ ID NO: 27(K-RNRNNIA)과 SEQ ID NO: 28(KRN R)로 구성된 군에서 선택되는 카르복시 말단 펩티드의 부가에 의한 이들 폴리펩티드의 변형에 의해 더욱 향상될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07K 19/00 (2013.01)

(72) 발명자

차렌네, 조셉

미국, 인디애나 46037, 피셔, 이스트 114번가
13505

디마르치, 마리아

미국, 인디애나 46033, 카르멜, 월밍تون 드라이브
10890

스마일레이, 테이비드

미국, 인디애나 47401, 블루밍تون, 사우스 라우라
웨이 3823

디마르치, 리차드 디.

미국, 인디애나 46033, 카르멜, 월밍تون 드라이브
10890

명세서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO:20의 아미노산 서열을 포함하는 비-고유 글루카곤 웨티드 또는 비-고유 글루카곤 웨티드의 약학적으로 수용가능한 염에 있어서, 전술한 글루카곤 웨티드는 고유 글루카곤과 비교하여 GLP-1 수용체에서 강화된 활성을 나타내며, 글루카곤 웨티드의 위치 16과 20, 위치 12와 16, 위치 20과 24 또는 위치 24와 28에서 2개의 아미노산 측쇄는 분자내 가교에 의해 서로 연결되어, GLP-1 수용체에서 강화된 활성을 나타내는, 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 2개 아미노산의 측쇄는 공유 결합에 의해 서로 연결되는 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 분자내 가교는 락탐 가교인 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 2개 아미노산의 측쇄는 수소-결합(hydrogen-bonding) 또는 이온 상호작용(ionic interaction)을 통하여 서로 연결되는 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 분자내 가교는 염 가교(salt bridge)를 통하여 서로 연결되는 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 분자내 가교는 위치 16과 20의 아미노산 사이에 있는 측것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 분자내 가교는 위치 12와 16의 아미노산 사이에 있는 측것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 위치 16의 아미노산은 글루탐산이며, 위치 20의 아미노산은 리신이며, C-말단 카르복실기는 아마이드로 대체된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 위치 16에서 글루타민산 및 위치 20에서 리신 사이에 락탐 가교로 대체되는 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 위치 2의 아미노산은 아미노 이소부틸산으로 치환된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 위치 2의 아미노산은 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산(DMIA)로 치환된 것을 특징으로

하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 12

전술한 어느 한 항에 있어서,

- (i) 글루카곤 웨티드의 위치 17, 21 또는 24의 아미노산 또는 C-말단 아미노산은 친수성 모이어티에 공유적으로 결합되고;
- (ii) C-말단 아미노산의 카르복실산은 전하 중성 기로 대체되거나; 또는
- (iii) 상기 (i)과 (ii) 모두; 그리고

임의선택적으로 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 쇄인, 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 13

청구항 12에 있어서, C-말단 아미노산의 카르복실산은 전하 중성 기; 임의선택적으로 아마이드로 치환된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 14

청구항 1에 있어서, SEQ ID NOS:2-4와 23-25의 아미노산 서열로 구성된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 글루카곤 웨티드는 웨티드의 카르복시 말단에 추가된 추가 아미노산을 가진, SEQ ID NO:20 을 포함하며, 말단 카르복실산은 아마이드 기로 대체된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 16

전술한 임의의 한 항에 따른 비-고유 글루카곤 웨티드 2개로 된 이량체.

청구항 17

이종(heterologous) 웨티드에 연계된 전술한 임의의 한 항에 따른 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 18

면역글로불린 또는 이의 일부분에 연계된 전술한 임의의 한 항에 따른 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 19

전술한 어느 한 항에 있어서, 글루카곤 웨티드의 C-말단은 SEQ ID NOS:26-29중 임의의 하나의 아미노산 서열에 연계된 것을 특징으로 하는 비-고유 글루카곤 웨티드.

청구항 20

청구항 1-15 또는 17-19중 임의의 한 항에 따른 비-고유 글루카곤 웨티드 또는 이의 약제학적으로 수용가능한 염과, 약제학적으로 수용가능한 운반체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서, 하기에서 선택된 항-당뇨병제 또는 항-비만제를 더 포함하고, 그리고 (iii) 약학적으로 수용가능한 운반체를 더 포함하는 약학 조성물;

인슐린; 술포닐우레아(sulfonylureas), 메글리티니드(meglitinides); 비구아니드(biguanides); 티아졸리딘디온(thiazolidinediones)이외의 티아졸리딘디온 PPAR γ 저해제; 카르보하이드레이트 절단을 억제하는 알파 글루코시다제 억제제 ; 엑세나티드(Byetta) 또는 프람리니티드(pramlintide); 디펩티딜 웨티다제-4 (DPP-4) 억제제; SGLT (나트륨-의존성 포도당 전달물질 1) 억제제; 그리고 FBPase (푸락토즈 1,6-비스포파타제) 억제제로 구성된 군에서 선택된 항-당뇨병제;

이때 (i) 술포닐우레아는 틀부타미드(Orinase), 아세토헥사미드(Dymelor), 토라자미드 (Tolinase), 클로라프라파미드(Diabinese), 글리피지드(Glucotrol), 글리부리드(Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드(Amaryl), 또는 글리클라지드 (Diamicron)이며; (ii) 메글리티니드는 래파글리니드(Prandin) 또는 나테글리니드(Starlix)이며; (iii) 비구아니드는 메트로프린(Glucophage) 또는 펜포르민(phenformin)이며; (iv) 티아졸리딘디온은 로시글리타존(Avandia), 피오글리타존 (Actos), 또는 트로글리타존(Rezulin)이며; (v) 알파 글루코시다제 억제제는 미글리톨 (Glyset) 또는 아크로보스(Precose/Glucobay)이며; 또는 (vi) 디펩티딜 웨პ티다제-4 (DPP-4) 억제제는 벨다글립틴 또는 시타글립틴이며;

이때 항-비만제는 식욕 억제제, 리모나반트(Acomplia®), 리모나반트를 제외한 카나비노이드 수용체 길항제; 옥신토모듈린, 플루세틴 하이드로클로라이드(Prozac), 큐넥사(Qnexa) (토피라메이트와 펜테르민), 엑칼리아(Excalia)(부프로피온과 조니사미드), 콘트라브(Contrave)(부프로피온과 날트렉손), 리파제 억제제, 또는 GT 389-255; 그리고 임의선택적으로

이때 (i) 식욕 억제제는 펜에틸아민-유형 자극제, 펜테르민, 펜테르민과 펜플루라민의 복합, 펜테르민과 텍스펜플루라민의 복합, 디에틸프로파론(Tenuate®), 펜디메트라진(Prelu-2®, Bontril®), 벤즈페타민(Didrex®), 시부트라민(Meridia®, Reductil®)이며; 또는 (ii) 리파제 억제제는 세니칼(Orlistat) 또는 쟈틸리스타트(ATL-962).

청구항 22

당뇨병 또는 과혈당증의 치료 또는 체중 증가의 감소 또는 체중 감소를 유도하는 약물 제조에 있어서, 청구항 1-15 또는 17-19에 따른 비-고유 글루카곤 웨პ티드 또는 전술한 비-고유 글루카곤 웨პ티드의 약학적으로 수용 가능한 염, 청구항 45의 이랑체의 용도.

발명의 설명

기술 분야

관련된 출원에 대한 교차 참조

[0001] 본 출원은 2007년 2월 15일 제출된 미국 가출원 No. 60/890,087과 2007년 5월 17일 제출된 미국 가출원 No. 60/938,565에 우선권을 주장한다. 이를 가출원에서 개시된 요부(subject matter)는 본 출원에 순전히 참조로서 편입된다.

본 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 고유 글루카곤(Glucagon)과 비교하여 글루카곤 수용체에서 강화된 효능을 갖는 변형된 글루카곤 웨პ티드에 관계한다.

배경 기술

[0005] 프리-프로글루카곤(pre-proglucagon)은 상이한 조직 내에서 가공되어 글루코오스 항상성(Glucose homeostasis), 인슐린 분비(insulin secretion), 위 배출(gastric emptying), 장 성장(intestinal growth), 그리고 음식물 섭취(food intake)의 조절을 비롯한 광범위한 생리학적 기능에 관여하는, 글루카곤(Glucagon), 글루카곤-유사 웨პ티드-1(GLP-1), 글루카곤-유사 웨პ티드-2(GLP-2)와 옥신토모듈린(oxymodulin, OXM) 비롯한 다수의 상이한 프로글루카곤-유래된 웨პ티드를 형성하는 158개 아미노산 전구체 폴리펩티드이다. 글루카곤은 프리-프로글루카곤의 아미노산 33 내지 61에 해당하는 29개-아미노산 웨პ티드인 반면, GLP-1은 프리-프로글루카곤의 아미노산 72 내지 108에 해당하는 37개-아미노산 웨პ티드로서 생산된다. GLP-1(7-36) 아마이드 또는 GLP-1(7-37) 산은 GLP-1 수용체에서 본질적으로 동등한 활성을 나타내는, GLP-1의 생물학적으로 유력한 형태이다.

[0006] 저혈당증(hypoglycemia)은 혈당(blood Glucose) 수준이 너무 낮아 신체 활동을 위한 충분한 에너지를 제공하지 못할 때 발생한다. 성인 또는 열 살 이상의 어린이에서, 저혈당증은 당뇨병(diabetes) 치료의 부작용을 제외하고 드물긴 하지만, 다른 약물 치료 또는 질병, 호르몬이나 효소 결핍, 또는 종양으로 인하여 발생할 수 있다. 혈당이 떨어지기 시작하면, 췌장(pancreas)에 의해 생산되는 호르몬인 글루카곤은 간에 글리코겐(glycogen)을 분해하여 글루코오스를 방출하도록 신호하고, 혈당 수준을 정상 수준까지 끌어올린다. 따라서 글루코오스 조절에서 글루카곤의 일반적인 역할은 인슐린(insulin)의 작용을 상쇄시키고 혈당 수준을 유지하는 것이다. 하지만, 당뇨병 환자의 경우에, 저혈당증에 대한 이러한 글루카곤 반응이 손상되는데, 이는 글루코오스 수준이 정상 범

위로 복원되는 것을 더욱 어렵게 만든다.

[0007] 본 발명의 요약

본 명세서에 기술된 바와 같이, 글루카곤 수용체에서 증가된 활성을 나타내고, 다른 구체예에서, 향상된 생물물리학적 안정성(biophysical stability) 및/또는 수성 용해도(aqueous solubility)를 나타내는 고효능 글루카곤 항진물질 유사체가 제시된다. 이에 더하여, 본 발명의 다른 측면에 따라서, GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성(selectivity)을 상실하고, 따라서 이들 두 수용체의 공동-항진물질(co-agonist)을 대표하는 글루카곤 항진물질 유사체가 제시된다. 글루카곤 유사체 내에서 선택된 아미노산 변형은 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에서 상기 유사체의 상대적 활성을 제어할 수 있다. 따라서 본 발명의 다른 측면에서는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체, 양쪽 수용체에서 거의 동등한 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체, 그리고 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체를 제시한다. 공동-항진물질의 후자 부류는 글루카곤 수용체에서 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서도 고유 GLP-1과 동일하거나 더욱 우수한 효능으로 GLP-1 수용체를 활성화시키는 능력을 유지하도록 조작될 수 있다. 이들 유사체는 또한, 강화된 생물물리학적 안정성 및/또는 수성 용해도를 공여하는 변형을 포함할 수도 있다. 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 공동-항진반응(co-agonism)을 나타내는 글루카곤 유사체는 여러 적용에 유리하다. 먼저, 저혈당증을 치료하기 위한 글루카곤의 이용은 낮은 혈당 수준을 과잉보상하여 과도한 혈당 수준을 유발할 수 있다. 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 투여되면, 부가적인 GLP-1 자극이 글루카곤 항진물질 효과를 완충하여 저혈당증 치료에 기인한 과도한 혈당 수준을 예방할 수 있다.

[0009] 이에 더하여 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 단독으로, 또는 다른 항-당뇨병 또는 항-비만 치료제와 조합으로 투여될 때, 고혈당증을 제어하거나, 또는 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하는데 이용될 수 있다. 체중 감소를 유도하는 다른 화합물은 소장(small intestine)에서 발견되는 자연 발생 소화 호르몬(digestive hormone)인 옥신토모듈린이다(참조: Diabetes 2005; 54:2390-2395). 옥신토모듈린은 글루카곤의 29개 아미노산 서열(즉, SEQ ID NO: 1)과 뒤이어, SEQ ID NO: 27(KRNRNNI A)의 8개 아미노산 카르복시 말단 신장(carboxy terminal extension)을 보유하는 37개 아미노산 웨티드이다. 본 발명에서는 본 명세서에 기술된 글루카곤 유사체가 이러한 8개 아미노산 카르복시 말단 신장(SEQ ID NO: 27)에 선택적으로 결합되는 것으로 계획하지만, 일부 구체예에서 본 발명에서는 SEQ ID NO: 27의 8개 연속 카르복시 아미노산이 부재하는 유사체와 이들 유사체의 용도를 특이적으로 계획한다.

[0010] 이들 화합물은 상기 웨티드의 GLP-1 활성을 조절하기 위하여 아미노산 변형에 의해 주문 생산될 수 있고, 따라서 본 발명의 글루카곤 유사체는 특정 장애 또는 질환을 치료하기 위하여 맞춤될 수 있다. 더욱 구체적으로, 각 유사체가 개별 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 특징적인 상대적 활성 수준을 나타내는 글루카곤 유사체가 제시된다. 가령, GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 비하여 최소한 10%(최소한 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 포함) 내지 대략 200% 또는 더욱 높은 활성과 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 비하여 최소한 10%(대략 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 포함) 내지 대략 500% 또는 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 웨티드를 산출하기 위하여 각 웨티드가 변형 될 수 있다. 고유 글루카곤의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1이고, GLP-1(7-36) 아마이드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 52이고, GLP-1(7-37) 산의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 50이다. 전형적인 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 10%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 50%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 40%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 40%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 60%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 60%를 나타낸다.

[0011] GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 웨티드의 선택성은 글루카곤/GLP-1 활성의 상대적 비율(relative ratio)(GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 상대적인 상기 웨티드의 활성에 의해 나눗셈된, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 상대적인 상기 웨티드의 활성)로서 기술될 수 있다. 가령, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 60%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 60%를 나타내는 글루카곤 웨티드는 글루카곤/GLP-1 활성의 1:1 비율을 갖는다. 글루카곤/GLP-1 활성의 전형적인 비율에는 대략 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 대략 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 또는 1:1.5가 포함된다. 예로써, 10:1의 글루카곤/GLP-1 활성 비율은 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다. 유사하게, 10:1의 GLP-1/글루카곤 활성 비율은 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다.

체에 대한 10-배 선택성을 지시한다.

[0012] 한 구체예에 따라서, 강화된 효능과 선택적으로, 향상된 용해도와 안정성을 갖는 글루카곤 유사체가 제시된다. 한 구체예에서, 강화된 글루카곤 효능은 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 무제한적 실례로써, 이런 강화된 효능은 위치 16에서 자연 발생 세린(serine)을 글루타민산(glutamic acid) 또는 4개 원자의 길이를 갖는 측쇄(side chain)를 보유하는 다른 음으로 하전된 아미노산, 또는 대안으로, 글루타민(glutamine), 호모글루타민산(homoglutamic acid) 또는 호모시스테인산(homocysteic acid) 중에서 한 가지, 또는 최소한 1개의 헤테로원자(가령, N, O, S, P)를 포함하고 대략 4개(또는 3-5개) 원자의 길이를 갖는 측쇄를 보유하는 하전된 아미노산으로 치환함으로써 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 강화된 효능 글루카곤 항진물질은 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 항진물질 유사체의 웨პ티드를 포함한다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤 수용체에서 야생형 글루카곤에 비하여 강화된 효능을 갖는 글루카곤 유사체 단백질이 제시되는데, 여기서 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하고, 상기 글루카곤 웨პ티드는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성을 유지한다. 글루카곤 수용체 활성은 위치 3에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 3에서 자연 발생 글루타민의 임의의 아미노산으로 치환에 의해 감소될 수 있다. 이 위치에서 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산(글루타민산, 오르니틴, 노르류신)으로 치환은 글루카곤 수용체 활성을 실질적으로 감소시키거나 파괴하는 것으로 밝혀졌다. 일부 구체예에서, 이들 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하, 예를 들면, 대략 1-10%, 또는 대략 0.1-10%, 또는 대략 0.1% 초과 내지 대략 10% 미만과 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다. 가령, 본 명세서에 기술된 전형적인 유사체는 고유 글루카곤 활성의 대략 0.5%, 대략 1% 또는 대략 7%와 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다.

[0013] 다른 구체예에서, 고유 글루카곤 웨პ티드와 비교하여 글루카곤 수용체에서 강화된 또는 유지된 효능, 그리고 GLP-1 수용체에서 매우 강화된 활성을 갖는 글루카곤 유사체가 제시된다. 글루카곤은 정상적으로, GLP-1 수용체에서 고유-GLP-1 활성의 대략 1%를 나타내는 반면, GLP-1은 정상적으로, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 0.01% 미만을 나타낸다. GLP-1 수용체에서 강화된 활성은 C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성기(charge-neutral group), 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 치환함으로써 제공된다. 한 구체예에서, 이들 글루카곤 유사체는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하는데, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산 상에서 관찰되는 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 보유한다. 이들 글루카곤 유사체는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 강한 활성을 갖고, 따라서 양쪽 수용체에서 공동-항진물질로서 기능한다. 따라서 한 구체예에서, 글루카곤과 GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 웨პ티드는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 위치 28에서 아미노산은 Asn 또는 Lys이고, 위치 29에서 아미노산은 Thr-아마이드이다.

[0014] GLP-1 수용체에서 강화된 활성은 또한, 3개의 개입 아미노산(intervening amino acid)에 의해 분리되는 2개 아미노산의 측쇄 사이에 분자내 가교(intramolecular bridge) 형성을 통하여, 글루카곤의 C-말단 부분(아미노산 12-29 주위)에서 알파-나선 구조를 안정화시킴으로써 제공된다. 전형적인 구체예에서, 이러한 가교 또는 링커는 대략 8개(또는 대략 7-9) 원자 길이를 갖고, 위치 12와 16에서, 또는 위치 16과 20에서, 또는 위치 20과 24에서, 또는 위치 24와 28에서 아미노산의 측쇄 사이에 형성된다. 이들 아미노산의 측쇄는 수소-결합(hydrogen-bonding) 또는 이온 상호작용(ionic interaction), 예를 들면, 염 가교(salt bridge)의 형성을 통하여, 또는 공유 결합(covalent bond)에 의해 서로 연결될 수 있다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 웨პ티드를 포함하는 글루카곤 항진물질이 제시되는데, 여기서 위치 12, 20 또는 28에 배치된 리신 잔기와 위치 16에서 또는 24에 배치된 글루타민산 잔기의 측쇄 사이에 락탐 고리(lactam ring)가 형성되고, 측쇄가 락탐 고리 형성에 참여하는 글루카곤 웨პ티드의 이들 두 아미노산은 3개의 개입 아미노산에 의해 서로 이격된다. 한 구체예에 따라서, 이러한 락탐 보유 글루카곤 유사체는 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 이러한 락탐 보유 웨პ티드의 카르복시 말단 아미노산은 말단 카르복실산 대신에 아마이드 기 또는 에스테르 기를 포함한다. 한 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: 17과 SEQ ID NO: 18의 글루카곤 웨პ티드는 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 또는 SEQ ID NO: 18의 카르복시 말단에 공유 결합된 추가의 아미노산을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 글루카곤 웨პ티드가 제시되는데, 상기 글루카곤 웨პ티드는 SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68과 SEQ ID NO: 69의 카르복시 말단에 공유 결합된 추가의 아미노산을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 아스

파라긴(asparagine) 또는 리신이고, 위치 29에서 아미노산은 트레오닌(threonine)이다.

[0015] GLP-1 수용체에서 강화된 활성을 또한, 위치 20에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 한 구체예에서, 위치 20에서 글루타민은 하전되거나 수소 결합 능력을 갖는 측쇄를 보유하고 최소한 5개(또는 대략 4-6개) 원자 길이를 갖는 다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트룰린(citrulline), 아르기닌(arginine), 또는 오르니틴(ornithine)으로 치환된다.

[0016] 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 앞서 기술된 변형은 개별적으로 또는 조합으로 적용될 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 일반적으로, 이를 변형이 단독으로 수행될 때보다 더욱 높은 GLP-1 활성을 제공한다. 가령, 본 발명에서는 선택적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16, 위치 20과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 위치 16과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 선택적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16과 20에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 선택적으로, 위치 12에서 아미노산이 Arg가 아닌 조건에서, 또는 선택적으로, 위치 9에서 아미노산이 Glu가 아닌 조건에서, 위치 20과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체를 제시한다.

[0017] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 1 또는 2에서 다른 변형은 디펩티딜 웨프티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP) IV 결단에 대한 웨프티드의 내성을 증가시킬 수 있다. 가령, 위치 2에서 아미노산은 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 발린(valine), 글리신(glycine), N-메틸 세린(methyl serine), N-메틸 알라닌(methyl alanine), 또는 아미노 이소부티르산(amino isobutyric acid)으로 치환될 수 있다. 대안으로, 또는 부가적으로, 위치 1에서 아미노산은 D-히스티딘(histidine), 테스아미노히스티딘(desaminohistidine), 하이드록실-히스티딘(hydroxyl-histidine), 아세틸-히스티딘(acetyl-histidine), 호모-히스티딘(homo-histidine), N-메틸 히스티딘(methyl histidine), 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산(imidazole acetic acid), 또는 알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산(dimethyl imidazole acetic acid)(DMIA)으로 치환될 수 있다. 위치 2에서 변형(가령, 위치 2에서 AIB)과 일부 사례에서, 위치 1에서 변형은 글루카곤 활성을 때때로 현저하게 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다; 놀랍게도, 글루카곤 활성에서 이러한 감소는 위치 12와 16, 위치 16과 20, 또는 위치 20과 24에서 아미노산 사이에 공유 결합, 예를 들면, 위치 16에서 글루타민산과 위치 20에서 리신 사이에 락탐 가교에 의해 복원될 수 있다.

[0018] 또 다른 전형적인 구체예에서, 상기한 화합물은 특히, 산성 또는 알칼리성 완충액 내에서 시간의 흐름에서 상기 웨프티드의 분해(degradation)를 감소시키기 위하여 SEQ ID NO: 1의 위치 15에서 아미노산을 변형함으로써, 안정성이 향상되도록 더욱 변형될 수 있다.

[0019] 다른 구체예에서, 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨프티드의 용해도는 상기 웨프티드에 친수성 모이어티(hydrophilic moiety)의 공유 연쇄에 의해 강화된다. 한 구체예에서, 친수성 모이어티는 위치 16, 17, 21, 24, 29, 또는 C-말단 중에서 하나 이상에서 상기 웨프티드에 선택적으로 연결된 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬이다. 일부 구체예에서, 상기 위치에서 고유 아미노산은 상기 웨프티드에 친수성 모이어티의 연쇄를 용이하게 하기 위하여, 친수성 모이어티와의 가교연결(crosslinking)에 적합한 측쇄를 보유하는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, 친수성 기를 포함하도록 변형된 아미노산이 C-말단에서 상기 웨프티드에 부가된다. 한 구체예에서, 이러한 웨프티드 공동-항진물질은 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 상기 글루카곤 웨프티드의 위치 16, 17, 21 또는 24 중에서 한 곳에서 아미노산 잔기의 측쇄는 대략 500 내지 대략 40,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 10,000 내지 대략 20,000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 전형적인 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 20,000 내지 대략 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0020] 다른 구체예에서, 상기한 글루카곤 유사체의 용해도는 상기 웨프티드의 C-말단 부분으로, 바람직하게는, SEQ ID NO: 1의 위치 27에서 C-말단 위치에 하전된 아미노산을 도입하는 아미노산 치환 및/또는 부가에 의해 향상될 수 있다. 선택적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분 내에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단에 도입될 수 있다. 한 구체예에 따라서, 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산이 하전된 아미노산으로 치환되고 및/또는 다른 구체예에서, 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 상기 웨프티드의 C-말단에도 부가된다. 전형적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체가 음으로 하전된다. 글루카곤 웨프티드가 글루카곤 활성을 여전히 유지할 수 있도록 하는 추가적인 변형, 예를 들면, 보존성 치환이 상기 웨프티드에 수행

될 수 있다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 웨티드 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 17-26에서 1개 내지 2개 아미노산 치환으로 인해 SEQ ID NO: 20과 상이하고, 한 구체예에서, 상기 유사체는 위치 20에서 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 20의 웨티드와 상이하다.

[0021] 한 구체예에 따라서, 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨티드는 상기 글루카곤 웨티드의 카르복시 말단에 두 번째 웨티드, 예를 들면, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 28의 부가에 의해 변형된다. 한 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: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 웨티드 서열을 보유하는 글루카곤 웨티드 결합을 통하여 두 번째 웨티드에 공유 결합되는데, 여기서 상기 두 번째 웨티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, C-말단 신장을 포함하는 글루카곤 웨티드에서, 고유 글루카곤 웨티드의 위치 29에서 트레오닌은 글리신으로 치환된다. 위치 29에서 트레오닌에 대한 글리신 치환을 보유하고 SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 신장을 포함하는 글루카곤 유사체는 GLP-1 수용체에서, SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 신장을 포함하도록 변형된 고유 글루카곤보다 4배 강력하다. GLP-1 수용체에서 효능은 위치 18에서 고유 아르기닌에 대한 알라닌 치환에 의해 더욱 강화될 수 있다.

[0022] 따라서 본 명세서에 기술된 바와 같이, 향상된 용해도 및/또는 안정성을 나타내는 고효능 글루카곤 유사체 또는 글루카곤 공동-항진물질 유사체가 제시된다. 전형적인 고효능 글루카곤 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 200%를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%(가령, 최초 웨티드의 5% 이하가 분해되거나 절단된다)를 유지한다. 다른 실례로써, 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 대략 40% 초과 또는 대략 60% 초과의 활성(대략 1:3 내지 3:1 사이의 비율, 또는 대략 1:2 내지 2:1 사이의 비율에서)을 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 175% 이상과 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 대략 20% 이하를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 또 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 또 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하에서 0.1%, 0.5% 또는 1%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 이상을 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 일부 구체예에서, 이런 글루카곤 유사체는 고유 글루카곤 내에 상응하는 위치에서 자연 발생 아미노산의 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28을 최소한 유지한다(가령, 자연 발생 글루카곤과 비교하여 1-7, 1-5 또는 1-3 변형을 보유한다). 아래의 웨티드는 본 발명의 화합물로부터 배제되지만, 원하는 공동-항진물질 활성을 나타내는 이들 화합물의 추가적인 변형, 그리고 이들 화합물을 이용하는 제약학적 조성물, 키트와 치료 방법은 본 발명에 포함된다: [Arg12] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys20] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys24] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Glu9] 치환을 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; His1이 부재하고, [Glu9, Glu16, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Glu9, Glu16, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; 락탐 가교를 통하여 연결된 [Lys13, Glu17] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; 락탐 가교를 통하여 연결된 [Lys17, Glu21] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; His1이 부재하고, 락탐 가교를 통하여 연결된 [Glu20, Lys24] 치환을 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드.

[0023] 한 구체예에 따라서, 가급적 무균으로, 그리고 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도 수준에서 본 명세서에 기술된 신규한 글루카곤 웨티드와 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 함유하는 제약학적 조성물이 제시된다. 이들 조성물은 최소한 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 글루카곤 웨티드를 함유한다. 한 구체예에서, 이들 제약학적 조성물은 멀균되고

선택적으로, 다양한 용기 내에 보관되는 수용액을 함유한다. 본 발명의 화합물은 한 구체예에 따라서, 주사용으로 용이한 미리 조제된 용액을 제조하는데 이용될 수 있다. 다른 구체예에서, 이들 제약학적 조성물은 냉동 건조된 분말을 함유한다. 또한, 이들 제약학적 조성물은 조성물을 환자에 투여하기 위한 일회용 장치를 포함하는 키트의 일부로서 포장될 수 있다. 이들 용기 또는 키트는 실온에서 또는 냉동된 온도에서 보관용으로 표지될 수 있다.

[0024] 한 구체예에 따라서, 본 발명의 글루카곤 웨티드의 미리 조제된 수성 조성물을 이용하여 글루코오스 수준을 신속하게 증가시키거나 저혈당증을 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 본 발명의 신규한 변형된 글루카곤 웨티드를 함유하는 수용액의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 글루카곤 웨티드의 위치 21 또는 24에서 폐길화되고, PEG 사슬은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤의 분자량을 갖는다. 한 구체예에서, 변형된 글루카곤 용액은 조성물을 저혈당증 환자에 투여하는데 이용되는데 장치 내에 포장된다.

[0025] 한 구체예에 따라서, 인슐린 의존성 환자에서 혈당 수준을 조절하는 향상된 방법이 제시된다. 상기 방법은 당뇨병의 제어에 치료 효과적인 양으로 인슐린을 투여하는 단계와 저혈당증의 예방에 치료 효과적인 양으로 본 발명의 신규한 변형된 글루카곤 웨티드를 투여하는 단계를 포함하는데, 여기서 이들 투여 단계는 서로 12 시간 이내에 수행된다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드와 인슐린은 단일 조성물로서 공동-투여되는데, 여기서 글루카곤 웨티드는 대략 5,000 내지 대략 40,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 PEG 사슬로 폐길화된다.

[0026] 다른 구체예에서, 장관의 일시 마비를 유도하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨티드 중에서 한 가지 이상을 환자에 투여하는 단계를 포함한다.

[0027] 또 다른 구체예에서, 고혈당증을 치료하는 방법, 또는 체중 증가를 감소시키거나 체중 감소를 유도하는 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 발명의 글루카곤 웨티드를 함유하는 수용액의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 이러한 방법은 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 항진물질을 함유하는 조성물의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 글루카곤 항진물질을 함유하는 조성물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는데, 여기서 글루카곤 항진물질은 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: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 웨티드를 포함하고, 상기 글루카곤 웨티드의 아미노산 29는 웨티드 결합을 통하여 두 번째 웨티드에 결합되고, 상기 두 번째 웨티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 28의 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 인슐린과 본 발명의 글루카곤 웨티드의 통상적인 복용량 또는 감소된 복용량을 공동-투여하는 단계를 수반하는, 당뇨병을 치료하는 방법이 제시된다. 인슐린을 공동-투여하지 않으면서 본 발명의 글루카곤 웨티드로 당뇨병을 치료하는 방법 역시 제시된다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명에서는 고혈당증을 치료하는 신규한 방법과 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하는 신규한 방법을 제시하는데, 이들 방법은 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체를 모두 활성화시키는 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자(이들의 제약학적으로 허용되는 염 포함)의 투여를 수반한다. 항진반응(agonism), 다시 말하면, 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두의 활성화는 고혈당증을 치료함에 있어 GLP-1 항진반응 단독과 비교하여 예상치 못한 향상을 제공한다. 따라서 글루카곤 항진반응의 추가는 예상치 못한 부가적 또는 상승적 효과, 또는 다른 예상치 못한 임상적 이익을 제공한다. 통상적인 복용량의 인슐린 또는 감소된 복용량의 인슐린과 함께, 또는 인슐린 없이 투여가 이들 방법에 따라 고려된다. 글루카곤 수용체의 항진반응은 또한, 체중 감소를 촉진하거나 체중 증가를 예방함에 있어 GLP-1 항진반응 단독과 비교하여 예상치 못한 유익한 효과를 나타낸다.

[0029] 전형적인 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자에는 본 발명의 글루카곤 웨티드, GLP-1과 글루카곤 수용체 둘 모두를 활성화시키는 GLP-1 유사체, 글루카곤과 GLP-1의 융합체, 또는 글루카곤 유사체와 GLP-1 유사체의 융합체, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체가 포함된다. 대안으로, 글루카곤 수용체를 활성화시키는 화합물은 GLP-1 수용체를 활성화시키는 화합물(가령, GLP-1 유사체, 엑센틴-4 유사체, 또는 이들의 유도체)과 공동-투여될 수 있다. 본 발명에서는 또한, 글루카곤 항진물질 유사체와 GLP-1 항진물질 유사체의 공동-투여를 고려한다.

[0030] 고혈당증을 치료하고 및/또는 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하기 위한 이들 방법은 선택적으로, 위치 16 및/또는 20에서 변형과 공동으로, 위치 12에서 변형(가령, Arg12)을 보유하는 글루카곤 유사체의 투여를 포함한다. 본 발명의 방법은 또한, 3개의 개입 아미노산(intervening amino acid)에 의해 분리되는 아미노산 12와 29의 영역 내에 두 아미노산, 예를 들면, 위치 12와 16, 위치 13과 17(가령, Lys13 Glu 17 또는 Glu 13 Lys17), 위치 16과 20, 위치 17과 21(가령, Lys17 Glu 21 또는 Glu17 Lys 21), 위치 20과 24, 또는 위치 24와

28의 측쇄 사이에 분자내 가교(intramolecular bridge)를 포함하고, 선택적인 단서로써, 위치 9에서 아미노산은 Glu가 아니며, C-말단 아마이드 또는 에스테르를 선택적으로 보유하는 글루카곤 유사체의 투여를 포함한다.

[0031] 한 구체예에 따라서, 당분야에서 이런 방법에 유용한 것으로 공지된 임의의 글루카곤 유사체 또는 GLP-1 유사체는 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다. 다른 구체예에서, U.S. Patent No. 6,864,069에서 당뇨병을 치료하기 위한 GLP-1 항진물질과 글루카곤 길항물질(antagonist)로서 기능하는 것으로 기술된 웨티드 역시 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다. 다른 구체예에서, 당뇨병을 치료하기 위한 글루카곤 길항물질, 예를 들면, Unson et al., J. Biol. Chem., 264:789-794 (1989), Ahn et al., J. Med. Chem., 44:3109-3116 (2001)과 Sapse et al., Mol Med., 8(5):251-262 (2002)에 기술된 길항물질의 용도가 배제된다. 다른 구체예에서, 옥신토모듈린의 8개 C-말단 아미노산을 포함하는 옥신토모듈린 또는 글루카곤 유사체(SEQ ID NO: 27) 역시 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다.

[0032] 고혈당증을 치료하기 위한 이들 방법은 인슐린-의존성 또는 비-인슐린-의존성의 당뇨병, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병(gestational diabetes)을 비롯한 다양한 유형의 고혈당증에 유용하고, 신증(nephropathy), 망막병증(retinopathy)과 혈관 질환(vascular disease)을 비롯한 당뇨 합병증을 감소시킬 것으로 기대된다. 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하기 위한 이들 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 또는 약물-유도된 비만을 비롯한 다양한 원인의 비만을 치료하고, 혈관 질환(관상동맥 질환(coronary artery disease), 뇌졸중(stroke), 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease), 혼혈성 재판류(ischemia reperfusion) 등), 고혈압, 제II형 당뇨병의 발병, 고지혈증과 근골격계 질환을 비롯한 비만 연관된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 기대된다.

[0033] 본 명세서에 기술된 모든 치료 방법, 제약학적 조성물, 키트와 다른 유사한 구체예에서, 글루카곤 유사체 용어의 이용은 이의 모든 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 것으로 간주된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0034] 저혈당증은 즉각적인 응급처치(medical attention)를 요하는 치명적인 현상이다. 글루카곤의 투여는 급성 저혈당증을 치료하기 위한 확립된 약물 치료(established medication)이고, 투여후 수분 이내에 글루코오스의 정상 수준을 복원시킬 수 있다. 글루카곤이 저혈당증의 급성 치료에 이용될 때, 결정성 형태(crystalline form)의 글루카곤은 희석된 산 완충액으로 용해되고, 생성 용액은 근육내 주사된다. 이러한 치료가 효과적이긴 하지만, 상기 방법은 성가시고, 의식이 완전하지 않은 환자에게 위험하다. 따라서 모 분자(parent molecule)의 생물학적 효능(biological performance)을 유지하거나 초과하지만 관련된 생리학적 조건 하에 충분히 가용성이고 안정하며, 주사하기 용이한 용액으로 미리 조제될 수 있는 글루카곤 유사체가 요구된다.

[0035] 부가적으로, 당뇨병 환자는 미세혈관 합병증(microvascular complication)을 지연시키거나 예방하기 위하여 정상에 가까운 혈당 수준을 유지하도록 권장된다. 이러한 목적의 달성을 일반적으로, 집중적인 인슐린 요법(intensive insulin therapy)을 필요로 한다. 이러한 목적을 달성하기 위한 노력의 과정에서, 의사들은 그들의 당뇨병 환자에서 저혈당증의 빈도(frequency)와 심각도(severity)에서 현저한 증가에 부딪히게 된다. 따라서 현재의 인슐린 요법보다 저혈당증을 유도할 가능성이 더욱 낮은 향상된 약제와 방법이 당뇨병을 치료하기 위하여 필요하다.

[0036] GLP-1은 글루카곤과 비교하여 상이한 생물학적 활성을 갖는다. 이의 작용에는 인슐린 합성과 분비의 촉진, 글루카곤 분비의 저해, 그리고 음식물 섭취의 저해가 포함된다. GLP-1은 당뇨병 환자에서 고혈당증(hyperglycemia)(상승된 글루코오스 수준)을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. GLP-1과 대략 50% 아미노산 동일성(amino acid identity)을 공유하는 도마뱀 독액(lizard venom)으로부터 웨티드인 엑센딘(exendin)-4는 GLP-1 수용체를 활성화시키고, 당뇨병 환자에서 고혈당증을 유사하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다.

[0037] 또한, GLP-1과 엑센딘-4는 음식물 섭취를 감소시키고 체중 감소를 촉진하는 것으로 증명되고 있는데, 이러한 효과는 당뇨병 환자뿐만 아니라 비만 환자에게도 유익할 것이다. 비만 환자는 당뇨병, 고혈압(hypertension), 고지혈증(hyperlipidemia), 심혈관 질환(cardiovascular disease), 그리고 근골격계 질환(musculoskeletal disease)에 걸릴 위험이 더욱 높다.

[0038] 따라서 당뇨병과 비만을 치료하기 위한 대안적, 바람직하게는, 향상된 방법이 여전히 요구된다.

과제의 해결 수단

본 발명의 요약

본 명세서에 기술된 바와 같이, 글루카곤 수용체에서 증가된 활성을 나타내고, 다른 구체예에서, 향상된 생물물리학적 안정성(biophysical stability) 및/또는 수성 용해도(aqueous solubility)를 나타내는 고효능 글루카곤 항진물질 유사체가 제시된다. 이에 더하여, 본 발명의 다른 측면에 따라서, GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성(selectivity)을 상실하고, 따라서 이를 두 수용체의 공동-항진물질(co-agonist)을 대표하는 글루카곤 항진물질 유사체가 제시된다. 글루카곤 유사체 내에서 선택된 아미노산 변형은 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에서 상기 유사체의 상대적 활성을 제어할 수 있다. 따라서 본 발명의 다른 측면에서는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체, 양쪽 수용체에서 거의 동등한 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체, 그리고 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에서 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 공동-항진물질 유사체를 제시한다. 공동-항진물질의 후자 부류는 글루카곤 수용체에서 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않으면서도 고유 GLP-1과 동일하거나 더욱 우수한 효능으로 GLP-1 수용체를 활성화시키는 능력을 유지하도록 조작될 수 있다. 이를 유사체는 또한, 강화된 생물물리학적 안정성 및/또는 수성 용해도를 공여하는 변형을 포함할 수도 있다. 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 공동-항진반응(co-agonism)을 나타내는 글루카곤 유사체는 여러 적용에 유리하다. 먼저, 저혈당증을 치료하기 위한 글루카곤의 이용은 낮은 혈당 수준을 과잉보상하여 과도한 혈당 수준을 유발할 수 있다. 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 투여되면, 부가적인 GLP-1 자극이 글루카곤 항진물질 효과를 완충하여 저혈당증 치료에 기인한 과도한 혈당 수준을 예방할 수 있다.

이에 더하여 본 명세서에서 기술된 바와 같이, 본 발명의 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 단독으로, 또는 다른 항-당뇨병 또는 항-비만 치료제와 조합으로 투여될 때, 고혈당증을 제어하거나, 또는 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하는데 이용될 수 있다. 체중 감소를 유도하는 다른 화합물은 소장(small intestine)에서 발견되는 자연 발생 소화 호르몬(digestive hormone)인 옥신토모듈린이다(참조: Diabetes 2005; 54:2390-2395). 옥신토모듈린은 글루카곤의 29개 아미노산 서열(즉, SEQ ID NO: 1)과 뛰어어, SEQ ID NO: 27(KRNRNNI A)의 8개 아미노산 카르복시 말단 신장(carboxy terminal extension)을 보유하는 37개 아미노산 펩티드이다. 본 발명에서는 본 명세서에 기술된 글루카곤 유사체가 이러한 8개 아미노산 카르복시 말단 신장(SEQ ID NO: 27)에 선택적으로 결합되는 것으로 계획하지만, 일부 구체예에서 본 발명에서는 SEQ ID NO: 27의 8개 연속 카르복시 아미노산이 부재하는 유사체와 이를 유사체의 용도를 특이적으로 계획한다.

이들 화합물은 상기 펩티드의 GLP-1 활성을 조절하기 위하여 아미노산 변형에 의해 주문 생산될 수 있고, 따라서 본 발명의 글루카곤 유사체는 특정 장에 또는 질환을 치료하기 위하여 맞춤될 수 있다. 더욱 구체적으로, 각 유사체가 개별 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 특징적인 상대적 활성 수준을 나타내는 글루카곤 유사체가 제시된다. 가령, GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 비하여 최소한 10%(최소한 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 포함) 내지 대략 200% 또는 더욱 높은 활성과 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 비하여 최소한 10%(대략 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 포함) 내지 대략 500% 또는 더욱 높은 활성을 갖는 글루카곤 펩티드를 산출하기 위하여 각 펩티드가 변형될 수 있다. 고유 글루카곤의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 1이고, GLP-1(7-36) 아마이드의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 52이고, GLP-1(7-37) 산의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 50이다. 전형적인 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 10%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 50%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 40%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 40%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 60%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 60%를 나타낸다.

GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 펩티드의 선택성은 글루카곤/GLP-1 활성의 상대적 비율(relative ratio)(GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 상대적인 상기 펩티드의 활성에 의해 나눗셈된, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 상대적인 상기 펩티드의 활성)로서 기술될 수 있다. 가령, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 60%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 60%를 나타내는 글루카곤 펩티드는 글루카곤/GLP-1 활성의 1:1 비율을 갖는다. 글루카곤/GLP-1 활성의 전형적인 비율에는 대략 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 대략 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 또는 1:1.5가 포함된다. 예로써, 10:1의 글루카곤/GLP-1 활성 비율은 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다. 유사하게, 10:1의 GLP-1/글루카곤 활성 비율은 글루카곤 수용체에 비하여 GLP-1 수용체에 대한 10-배 선택성을 지시한다.

체에 대한 10-배 선택성을 지시한다.

[0044] 한 구체예에 따라서, 강화된 효능과 선택적으로, 향상된 용해도와 안정성을 갖는 글루카곤 유사체가 제시된다. 한 구체예에서, 강화된 글루카곤 효능은 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 무제한적 실례로써, 이런 강화된 효능은 위치 16에서 자연 발생 세린(serine)을 글루타민산(glutamic acid) 또는 4개 원자의 길이를 갖는 측쇄(side chain)를 보유하는 다른 음으로 하전된 아미노산, 또는 대안으로, 글루타민(glutamine), 호모글루타민산(homoglutamic acid) 또는 호모시스테인산(homocysteic acid) 중에서 한 가지, 또는 최소한 1개의 헤테로원자(가령, N, O, S, P)를 포함하고 대략 4개(또는 3-5개) 원자의 길이를 갖는 측쇄를 보유하는 하전된 아미노산으로 치환함으로써 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 강화된 효능 글루카곤 항진물질은 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 항진물질 유사체의 웨티드를 포함한다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤 수용체에서 야생형 글루카곤에 비하여 강화된 효능을 갖는 글루카곤 유사체 단백질이 제시되는데, 여기서 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 서열을 포함하고, 상기 글루카곤 웨티드는 GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성을 유지한다. 글루카곤 수용체 활성은 위치 3에서 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 3에서 자연 발생 글루타민의 임의의 아미노산으로 치환에 의해 감소될 수 있다. 이 위치에서 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산(글루타민산, 오르니틴, 노르류신)으로 치환은 글루카곤 수용체 활성을 실질적으로 감소시키거나 파괴하는 것으로 밝혀졌다. 일부 구체예에서, 이들 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하, 예를 들면, 대략 1-10%, 또는 대략 0.1-10%, 또는 대략 0.1% 초과 내지 대략 10% 미만과 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다. 가령, 본 명세서에 기술된 전형적인 유사체는 고유 글루카곤 활성의 대략 0.5%, 대략 1% 또는 대략 7%와 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다.

[0045] 다른 구체예에서, 고유 글루카곤 웨티드와 비교하여 글루카곤 수용체에서 강화된 또는 유지된 효능, 그리고 GLP-1 수용체에서 매우 강화된 활성을 갖는 글루카곤 유사체가 제시된다. 글루카곤은 정상적으로, GLP-1 수용체에서 고유-GLP-1 활성의 대략 1%를 나타내는 반면, GLP-1은 정상적으로, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 0.01% 미만을 나타낸다. GLP-1 수용체에서 강화된 활성은 C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성기(charge-neutral group), 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 치환함으로써 제공된다. 한 구체예에서, 이들 글루카곤 유사체는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하는데, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산 상에서 관찰되는 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 보유한다. 이들 글루카곤 유사체는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 강한 활성을 갖고, 따라서 양쪽 수용체에서 공동-항진물질로서 기능한다. 따라서 한 구체예에서, 글루카곤과 GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 웨티드는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고, 위치 28에서 아미노산은 Asn 또는 Lys이고, 위치 29에서 아미노산은 Thr-아마이드이다.

[0046] GLP-1 수용체에서 강화된 활성은 또한, 3개의 개입 아미노산(intervening amino acid)에 의해 분리되는 2개 아미노산의 측쇄 사이에 분자내 가교(intramolecular bridge) 형성을 통하여, 글루카곤의 C-말단 부분(아미노산 12-29 주위)에서 알파-나선 구조를 안정화시킴으로써 제공된다. 전형적인 구체예에서, 이러한 가교 또는 링커는 대략 8개(또는 대략 7-9) 원자 길이를 갖고, 위치 12와 16에서, 또는 위치 16과 20에서, 또는 위치 20과 24에서, 또는 위치 24와 28에서 아미노산의 측쇄 사이에 형성된다. 이들 아미노산의 측쇄는 수소-결합(hydrogen-bonding) 또는 이온 상호작용(ionic interaction), 예를 들면, 염 가교(salt bridge)의 형성을 통하여, 또는 공유 결합(covalent bond)에 의해 서로 연결될 수 있다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 웨티드를 포함하는 글루카곤 항진물질이 제시되는데, 여기서 위치 12, 20 또는 28에 배치된 리신 잔기와 위치 16에서 또는 24에 배치된 글루타민산 잔기의 측쇄 사이에 락탐 고리(lactam ring)가 형성되고, 측쇄가 락탐 고리 형성에 참여하는 글루카곤 웨티드의 이들 두 아미노산은 3개의 개입 아미노산에 의해 서로 이격된다. 한 구체예에 따라서, 이러한 락탐 보유 글루카곤 유사체는 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 이러한 락탐 보유 웨티드의 카르복시 말단 아미노산은 말단 카르복실산 대신에 아마이드 기 또는 에스테르 기를 포함한다. 한 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: 17과 SEQ ID NO: 18의 글루카곤 웨티드는 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 또는 SEQ ID NO: 18의 카르복시 말단에 공유 결합된 추가의 아미노산을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 글루카곤 웨티드가 제시되는데, 상기 글루카곤 웨티드는 SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68과 SEQ ID NO: 69의 카르복시 말단에 공유 결합된 추가의 아미노산을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 아스

파라긴(asparagine) 또는 리신이고, 위치 29에서 아미노산은 트레오닌(threonine)이다.

[0047] GLP-1 수용체에서 강화된 활성을 또한, 위치 20에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 한 구체예에서, 위치 20에서 글루타민은 하전되거나 수소 결합 능력을 갖는 측쇄를 보유하고 최소한 5개(또는 대략 4-6개) 원자 길이를 갖는 다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트룰린(citrulline), 아르기닌(arginine), 또는 오르니틴(ornithine)으로 치환된다.

[0048] 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 앞서 기술된 변형은 개별적으로 또는 조합으로 적용될 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형의 조합은 일반적으로, 이를 변형이 단독으로 수행될 때보다 더욱 높은 GLP-1 활성을 제공한다. 가령, 본 발명에서는 선택적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16, 위치 20과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 위치 16과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 선택적으로, 위치 16과 20에서 아미노산 사이에 공유 결합과 함께, 위치 16과 20에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체; 선택적으로, 위치 12에서 아미노산이 Arg가 아닌 조건에서, 또는 선택적으로, 위치 9에서 아미노산이 Glu가 아닌 조건에서, 위치 20과 C-말단 카르복실산 기에서 변형을 포함하는 글루카곤 유사체를 제시한다.

[0049] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 1 또는 2에서 다른 변형은 디펩티딜 웨프티다아제(dipeptidyl peptidase, DPP) IV 결단에 대한 웨프티드의 내성을 증가시킬 수 있다. 가령, 위치 2에서 아미노산은 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 발린(valine), 글리신(glycine), N-메틸 세린(methyl serine), N-메틸 알라닌(methyl alanine), 또는 아미노 이소부티르산(amino isobutyric acid)으로 치환될 수 있다. 대안으로, 또는 부가적으로, 위치 1에서 아미노산은 D-히스티딘(histidine), 테스아미노히스티딘(desaminohistidine), 하이드록실-히스티딘(hydroxyl-histidine), 아세틸-히스티딘(acetyl-histidine), 호모-히스티딘(homo-histidine), N-메틸 히스티딘(methyl histidine), 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산(imidazole acetic acid), 또는 알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산(dimethyl imidazole acetic acid)(DMIA)으로 치환될 수 있다. 위치 2에서 변형(가령, 위치 2에서 AIB)과 일부 사례에서, 위치 1에서 변형은 글루카곤 활성을 때때로 현저하게 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다; 놀랍게도, 글루카곤 활성에서 이러한 감소는 위치 12와 16, 위치 16과 20, 또는 위치 20과 24에서 아미노산 사이에 공유 결합, 예를 들면, 위치 16에서 글루타민산과 위치 20에서 리신 사이에 락탐 가교에 의해 복원될 수 있다.

[0050] 또 다른 전형적인 구체예에서, 상기한 화합물은 특히, 산성 또는 알칼리성 완충액 내에서 시간의 흐름에서 상기 웨프티드의 분해(degradation)를 감소시키기 위하여 SEQ ID NO: 1의 위치 15에서 아미노산을 변형함으로써, 안정성이 향상되도록 더욱 변형될 수 있다.

[0051] 다른 구체예에서, 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨프티드의 용해도는 상기 웨프티드에 친수성 모이어티(hydrophilic moiety)의 공유 연쇄에 의해 강화된다. 한 구체예에서, 친수성 모이어티는 위치 16, 17, 21, 24, 29, 또는 C-말단 중에서 하나 이상에서 상기 웨프티드에 선택적으로 연결된 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 사슬이다. 일부 구체예에서, 상기 위치에서 고유 아미노산은 상기 웨프티드에 친수성 모이어티의 연쇄를 용이하게 하기 위하여, 친수성 모이어티와의 가교연결(crosslinking)에 적합한 측쇄를 보유하는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, 친수성 기를 포함하도록 변형된 아미노산이 C-말단에서 상기 웨프티드에 부가된다. 한 구체예에서, 이러한 웨프티드 공동-항진물질은 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 상기 글루카곤 웨프티드의 위치 16, 17, 21 또는 24 중에서 한 곳에서 아미노산 잔기의 측쇄는 대략 500 내지 대략 40,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는다. 다른 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 10,000 내지 대략 20,000 달톤의 분자량을 갖는다. 또 다른 전형적인 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 20,000 내지 대략 40,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0052] 다른 구체예에서, 상기한 글루카곤 유사체의 용해도는 상기 웨프티드의 C-말단 부분으로, 바람직하게는, SEQ ID NO: 1의 위치 27에서 C-말단 위치에 하전된 아미노산을 도입하는 아미노산 치환 및/또는 부가에 의해 향상될 수 있다. 선택적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분 내에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단에 도입될 수 있다. 한 구체예에 따라서, 위치 28 및/또는 29에서 고유 아미노산이 하전된 아미노산으로 치환되고 및/또는 다른 구체예에서, 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 상기 웨프티드의 C-말단에도 부가된다. 전형적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체가 음으로 하전된다. 글루카곤 웨프티드가 글루카곤 활성을 여전히 유지할 수 있도록 하는 추가적인 변형, 예를 들면, 보존성 치환이 상기 웨프티드에 수행

될 수 있다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 웨티드 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 17-26에서 1개 내지 2개 아미노산 치환으로 인해 SEQ ID NO: 20과 상이하고, 한 구체예에서, 상기 유사체는 위치 20에서 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 20의 웨티드와 상이하다.

[0053] 한 구체예에 따라서, 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨티드는 상기 글루카곤 웨티드의 카르복시 말단에 두 번째 웨티드, 예를 들면, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 28의 부가에 의해 변형된다. 한 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: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 웨티드 서열을 보유하는 글루카곤 웨티드 결합을 통하여 두 번째 웨티드에 공유 결합되는데, 여기서 상기 두 번째 웨티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, C-말단 신장을 포함하는 글루카곤 웨티드에서, 고유 글루카곤 웨티드의 위치 29에서 트레오닌은 글리신으로 치환된다. 위치 29에서 트레오닌에 대한 글리신 치환을 보유하고 SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 신장을 포함하는 글루카곤 유사체는 GLP-1 수용체에서, SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 신장을 포함하도록 변형된 고유 글루카곤보다 4배 강력하다. GLP-1 수용체에서 효능은 위치 18에서 고유 아르기닌에 대한 알라닌 치환에 의해 더욱 강화될 수 있다.

[0054] 따라서 본 명세서에 기술된 바와 같이, 향상된 용해도 및/또는 안정성을 나타내는 고효능 글루카곤 유사체 또는 글루카곤 공동-항진물질 유사체가 제시된다. 전형적인 고효능 글루카곤 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 200%를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%(가령, 최초 웨티드의 5% 이하가 분해되거나 절단된다)를 유지한다. 다른 실례로써, 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 대략 40% 초과 또는 대략 60% 초과의 활성(대략 1:3 내지 3:1 사이의 비율, 또는 대략 1:2 내지 2:1 사이의 비율에서)을 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 175% 이상과 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 대략 20% 이하를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 또 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 또 다른 전형적인 글루카곤 공동-항진물질 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 10% 이하에서 0.1%, 0.5% 또는 1%와 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 이상을 나타내고, 선택적으로, 6 내지 8 사이의 pH(가령, pH 7)에서 최소한 1 mg/ml의 농도로 용해되고, 그리고 선택적으로, 25°C에서 24 시간후 최초 웨티드의 최소한 95%를 유지한다. 일부 구체예에서, 이런 글루카곤 유사체는 고유 글루카곤 내에 상응하는 위치에서 자연 발생 아미노산의 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28을 최소한 유지한다(가령, 자연 발생 글루카곤과 비교하여 1-7, 1-5 또는 1-3 변형을 보유한다). 아래의 웨티드는 본 발명의 화합물로부터 배제되지만, 원하는 공동-항진물질 활성을 나타내는 이들 화합물의 추가적인 변형, 그리고 이들 화합물을 이용하는 제약학적 조성물, 키트와 치료 방법은 본 발명에 포함된다: [Arg12] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys20] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys24] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Arg12, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Glu9] 치환을 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; His1이 부재하고, [Glu9, Glu16, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; [Glu9, Glu16, Lys29] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; 락탐 가교를 통하여 연결된 [Lys13, Glu17] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; 락탐 가교를 통하여 연결된 [Lys17, Glu21] 치환과 C-말단 아마이드를 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드; His1이 부재하고, 락탐 가교를 통하여 연결된 [Glu20, Lys24] 치환을 보유하는 SEQ ID NO: 1의 웨티드.

[0055] 한 구체예에 따라서, 가급적 무균으로, 그리고 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 순도 수준에서 본 명세서에 기술된 신규한 글루카곤 웨티드와 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체 또는 부형제를 함유하는 제약학적 조성물이 제시된다. 이들 조성물은 최소한 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 글루카곤 웨티드를 함유한다. 한 구체예에서, 이들 제약학적 조성물은 멀균되고

선택적으로, 다양한 용기 내에 보관되는 수용액을 함유한다. 본 발명의 화합물은 한 구체예에 따라서, 주사용으로 용이한 미리 조제된 용액을 제조하는데 이용될 수 있다. 다른 구체예에서, 이들 제약학적 조성물은 냉동 건조된 분말을 함유한다. 또한, 이들 제약학적 조성물은 조성물을 환자에 투여하기 위한 일회용 장치를 포함하는 키트의 일부로서 포장될 수 있다. 이들 용기 또는 키트는 실온에서 또는 냉동된 온도에서 보관용으로 표지될 수 있다.

[0056] 한 구체예에 따라서, 본 발명의 글루카곤 웨티드의 미리 조제된 수성 조성물을 이용하여 글루코오스 수준을 신속하게 증가시키거나 저혈당증을 치료하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 본 발명의 신규한 변형된 글루카곤 웨티드를 함유하는 수용액의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 글루카곤 웨티드의 위치 21 또는 24에서 폐길화되고, PEG 사슬은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤의 분자량을 갖는다. 한 구체예에서, 변형된 글루카곤 용액은 조성물을 저혈당증 환자에 투여하는데 이용되는데 장치 내에 포장된다.

[0057] 한 구체예에 따라서, 인슐린 의존성 환자에서 혈당 수준을 조절하는 향상된 방법이 제시된다. 상기 방법은 당뇨병의 제어에 치료 효과적인 양으로 인슐린을 투여하는 단계와 저혈당증의 예방에 치료 효과적인 양으로 본 발명의 신규한 변형된 글루카곤 웨티드를 투여하는 단계를 포함하는데, 여기서 이들 투여 단계는 서로 12 시간 이내에 수행된다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드와 인슐린은 단일 조성물로서 공동-투여되는데, 여기서 글루카곤 웨티드는 대략 5,000 내지 대략 40,000 달톤 범위에서 선택되는 분자량을 갖는 PEG 사슬로 폐길화된다.

[0058] 다른 구체예에서, 장관의 일시 마비를 유도하는 방법이 제시된다. 상기 방법은 본 명세서에 기술된 글루카곤 웨티드 중에서 한 가지 이상을 환자에 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 또 다른 구체예에서, 고혈당증을 치료하는 방법, 또는 체중 증가를 감소시키거나 체중 감소를 유도하는 방법이 제시되는데, 상기 방법은 본 발명의 글루카곤 웨티드를 함유하는 수용액의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 이러한 방법은 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 항진물질을 함유하는 조성물의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 방법은 글루카곤 항진물질을 함유하는 조성물의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는데, 여기서 글루카곤 항진물질은 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: 68과 SEQ ID NO: 69로 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 웨티드를 포함하고, 상기 글루카곤 웨티드의 아미노산 29는 웨티드 결합을 통하여 두 번째 웨티드에 결합되고, 상기 두 번째 웨티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 28의 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 인슐린과 본 발명의 글루카곤 웨티드의 통상적인 복용량 또는 감소된 복용량을 공동-투여하는 단계를 수반하는, 당뇨병을 치료하는 방법이 제시된다. 인슐린을 공동-투여하지 않으면서 본 발명의 글루카곤 웨티드로 당뇨병을 치료하는 방법 역시 제시된다.

[0060] 또 다른 측면에서, 본 발명에서는 고혈당증을 치료하는 신규한 방법과 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하는 신규한 방법을 제시하는데, 이들 방법은 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체를 모두 활성화시키는 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자(이들의 제약학적으로 허용되는 염 포함)의 투여를 수반한다. 항진반응(agonism), 다시 말하면, 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두의 활성화는 고혈당증을 치료함에 있어 GLP-1 항진반응 단독과 비교하여 예상치 못한 향상을 제공한다. 따라서 글루카곤 항진반응의 추가는 예상치 못한 부가적 또는 상승적 효과, 또는 다른 예상치 못한 임상적 이익을 제공한다. 통상적인 복용량의 인슐린 또는 감소된 복용량의 인슐린과 함께, 또는 인슐린 없이 투여가 이들 방법에 따라 고려된다. 글루카곤 수용체의 항진반응은 또한, 체중 감소를 촉진하거나 체중 증가를 예방함에 있어 GLP-1 항진반응 단독과 비교하여 예상치 못한 유익한 효과를 나타낸다.

[0061] 전형적인 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자에는 본 발명의 글루카곤 웨티드, GLP-1과 글루카곤 수용체 둘 모두를 활성화시키는 GLP-1 유사체, 글루카곤과 GLP-1의 융합체, 또는 글루카곤 유사체와 GLP-1 유사체의 융합체, 또는 이들의 화학적으로 변형된 유도체가 포함된다. 대안으로, 글루카곤 수용체를 활성화시키는 화합물은 GLP-1 수용체를 활성화시키는 화합물(가령, GLP-1 유사체, 엑센틴-4 유사체, 또는 이들의 유도체)과 공동-투여될 수 있다. 본 발명에서는 또한, 글루카곤 항진물질 유사체와 GLP-1 항진물질 유사체의 공동-투여를 고려한다.

[0062] 고혈당증을 치료하고 및/또는 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하기 위한 이들 방법은 선택적으로, 위치 16 및/또는 20에서 변형과 공동으로, 위치 12에서 변형(가령, Arg12)을 보유하는 글루카곤 유사체의 투여를 포함한다. 본 발명의 방법은 또한, 3개의 개입 아미노산(intervening amino acid)에 의해 분리되는 아미노산 12와 29의 영역 내에 두 아미노산, 예를 들면, 위치 12와 16, 위치 13과 17(가령, Lys13 Glu 17 또는 Glu 13 Lys17), 위치 16과 20, 위치 17과 21(가령, Lys17 Glu 21 또는 Glu17 Lys 21), 위치 20과 24, 또는 위치 24와

28의 측쇄 사이에 분자내 가교(intramolecular bridge)를 포함하고, 선택적인 단서로써, 위치 9에서 아미노산은 Glu가 아니며, C-말단 아마이드 또는 에스테르를 선택적으로 보유하는 글루카곤 유사체의 투여를 포함한다.

[0063] 한 구체예에 따라서, 당분야에서 이런 방법에 유용한 것으로 공지된 임의의 글루카곤 유사체 또는 GLP-1 유사체는 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다. 다른 구체예에서, U.S. Patent No. 6,864,069에서 당뇨병을 치료하기 위한 GLP-1 항진물질과 글루카곤 길항물질(antagonist)로서 기능하는 것으로 기술된 웨티드 역시 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다. 다른 구체예에서, 당뇨병을 치료하기 위한 글루카곤 길항물질, 예를 들면, Unson et al., J. Biol. Chem., 264:789-794 (1989), Ahn et al., J. Med. Chem., 44:3109-3116 (2001)과 Sapse et al., Mol Med., 8(5):251-262 (2002)에 기술된 길항물질의 용도가 배제된다. 다른 구체예에서, 옥신토모듈린의 8개 C-말단 아미노산을 포함하는 옥신토모듈린 또는 글루카곤 유사체(SEQ ID NO: 27) 역시 이런 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자로부터 배제된다.

[0064] 고혈당증을 치료하기 위한 이들 방법은 인슐린-의존성 또는 비-인슐린-의존성의 당뇨병, 제I형 당뇨병, 제II형 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병(gestational diabetes)을 비롯한 다양한 유형의 고혈당증에 유용하고, 신증(nephropathy), 망막병증(retinopathy)과 혈관 질환(vascular disease)을 비롯한 당뇨 합병증을 감소시킬 것으로 기대된다. 식욕을 감소시키거나 체중 감소를 촉진하기 위한 이들 방법은 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 또는 약물-유도된 비만을 비롯한 다양한 원인의 비만을 치료하고, 혈관 질환(관상동맥 질환(coronary artery disease), 뇌졸중(stroke), 말초 혈관 질환(peripheral vascular disease), 혼혈성 재판류(ischemia reperfusion) 등), 고혈압, 제II형 당뇨병의 발병, 고지혈증과 근골격계 질환을 비롯한 비만 연관된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 기대된다.

[0065] 본 명세서에 기술된 모든 치료 방법, 제약학적 조성물, 키트와 다른 유사한 구체예에서, 글루카곤 유사체 용어의 이용은 이의 모든 제약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 것으로 간주된다.

발명의 효과

[0066] 본원 명세서의 표 1-12 및 도면 결과에서 본원 발명의 효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0067] 도 1은 각각, 37°C에서 24, 48, 72, 96, 144와 166 시간 동안 항온 처리된 글루카곤 Cys²¹말레이미도PEG5K의 안정성을 보여주는 막대그래프이다.

도 2에서는 각각, pH 5, 37°C에서 24, 72 또는 144 시간 동안 항온 처리된 글루카곤 Cys²¹말레이미도PEG5K의 HPLC 분석으로부터 산출된 데이터를 도시한다.

도 3에서는 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시한다. 더욱 구체적으로, 도 3A에서는 글루카곤 유사체 E16, K20 ●, E15, E16 ▲, E16, K20 ▼, E15, E16 ◀, E16 ▶, Gluc-NH₂ ■에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교한다.

도 4A와 4B에서는 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시한다. 더욱 구체적으로, 도 4A에서는 고유 글루카곤 ■에 비하여, 글루카곤 유사체 Gluc-NH₂ ●, E16Gluc-NH₂ ▲, E3, E16 Gluc-NH₂ ▼, Orn3, E16 Gluc-NH₂ ◀, Nle3, E16 Gluc-NH₂ ▶에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교하는 반면, 도 4B에서는 고유 GLP-1 ■에 비하여, 글루카곤 유사체 Gluc-NH₂ ●, E16 Gluc-NH₂ ▲, E3, E16Gluc-NH₂ ▼, Orn3, E16 Gluc-NH₂ ◀, Nle3, E16 Gluc-NH₂ ▶에 의한 GLP-1 수용체의 유도를 비교한다.

도 5A와 5B에서는 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시한다. 더욱 구체적으로, 도 5A에서는 글루카곤-NH₂(■)에 비하여, 글루카곤 유사체(E16, K20 Gluc-NH₂ ●(5nM, 저장 용액(stock solution)), E15, E16 Gluc-NH₂ ▲(5nM, 저장 용액), E16, K20 Gluc-NH₂ ▼(10nM, 저장 용액), E15, E16 Gluc-NH₂ ◀(10nM, 저장 용액), E16 Gluc-NH₂ ▶)에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교하는 반면, 도 5B에서는 GLP-1(■)과 글루카곤-NH₂(□)에 비하여, 글루카곤 유사체(E16, K20 Gluc-NH₂ ●, E15, E16 Gluc-NH₂ ▲, E16 Gluc-NH₂ ▶)에 의한 GLP-1 수용체의 유도를 비교한다.

K12E16-NH₂ 락탐 ▲, E16K20-NH₂ 락탐 ▼, K20E24-NH₂ 락탐 ◀, E24K28-NH₂ 락탐 ▶)에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교하는 반면, 도 6B에서는 GLP-1(■)에 비하여, 글루카곤 유사체(Gluc-NH₂ ●, K12E16-NH₂ 락탐 A, E16K20-NH₂ 락탐 ▼, K20E24-NH₂ 락탐 ◀, E24K28-NH₂ 락탐 ▶)에 의한 GLP-1 수용체의 유도를 비교한다.

도 7A와 7B에서는 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시한다. 더욱 구체적으로, 도 7A에서는 글루카곤(■)에 비하여, 글루카곤 유사체(Gluc-NH₂ ●, E16 Gluc-NH₂, ▲, K12, E16 Gluc-NH₂ 락탐 ▼, E16, K20 Gluc-NH₂ ◀, E16, K20 Gluc-NH₂ 락탐 ▶)에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교하는 반면, 도 7B에서는 GLP-1(■)에 비하여, 글루카곤 유사체(Gluc-NH₂ ●, E16 Gluc-NH₂ ▲, K12, E16 Gluc-NH₂ 락탐 ▼, E16, K20 Gluc-NH₂ ◀, E16, K20 Gluc-NH₂ 락탐 ▶)에 의한 GLP-1 수용체의 유도를 비교한다.

도 8A-8F에서는 글루카곤 수용체(도 8A, 8C와 8E)에서 또는 GLP-1 수용체(도 8B, 8C와 8F)에서, 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시하는데, 여기서 hE = 호모글루타민산(homoglutamic acid)이고 hC = 호모시스테인산(homocysteic acid)이다.

도 9A와 9B에서는 GLP(17-26) 글루카곤 유사체에 의한 수용체 매개된 cAMP 유도를 증명하는 데이터를 도시하는데, 여기서 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1)의 아미노산 위치 17-26이 고유 GLP-1(SEQ ID NO: 50)의 아미노산 위치 17-26으로 치환된다. 더욱 구체적으로, 도 9A에서는 명시된 GLP(17-26) 글루카곤 유사체에 의한 글루카곤 수용체의 유도를 비교하고, 도 9B에서는 명시된 GLP(17-26) 글루카곤 유사체에 의한 GLP-1 수용체의 유도를 비교한다.

도 10A-E는 지정된 양의 개별 화합물이 피하 주입된 생쥐에서 체중 감소를 유도하는 본 발명의 글루카곤 웨티드의 능력을 증명하는 생체내 데이터를 제공하는 그래프이다. 도 10A-10E에 열거된 글루카곤 웨티드에 대한 서열 확인자(sequence identifier)는 아래와 같다. 도 10A의 경우에: Chimera 2 Aib2 C24 40K PEG(SEQ ID NO: 486), Aib2 C24 Chimera 2 40K 락탐(SEQ ID NO: 504)과 Aib2 E16 K20 Gluc-NH₂ Lac 40K(SEQ ID NO: 528); 도 10B: Aib2 C24 Chi 2 락탐 40K(SEQ LD NO: 504), DMIA1 C24 Chi 2 락탐 40K(SEQ ID NO: 505), Chimera 2 DMIA1 C24 40K(SEQ ID NO: 519)와 Chimera 2 Aib2 C24 40K(SEQ ID NO: 486), 여기서 서열의 단부에서 숫자는 이용된 용량(dosage), 70 또는 350 nmol/kg을 지시한다; 도 10C: AIB2 w/락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 504), AIB2 E16 K20 w/락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 528), DMIA1 E16 K20 w/락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 510), DMIA1 E16 K20 w/락탐 CEX 40K(SEQ ID NO: 513)와 DMIA1 E16 K20 w/o 락탐 CEX 40K(SEQ ID NO: 529); 도 10D: AIB2 w 락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 504), AIB2 E16 K20 w 락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 528), DMIA1 E16 K20 w 락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 510)와 DMIA1 E16 K20 w 락탐/Cex C24 40K(SEQ ID NO: 513), 여기서 서열의 단부에서 숫자는 이용된 용량, 14 또는 70 nmol/kg/wk을 지시한다; 도 10E: AIB2 w/o 락탐 C24 40K(SEQ ID NO: 486), Chi 2 AIB2 C24 CEX 40K(SEQ ID NO: 533), AIB2 E16 A18 K20 C24 40K(SEQ ID NO: 492), AIB2 w/o 락탐 CEX G29 C40 40K(SEQ ID NO: 488), AIB2 w/o 락탐 CEX C40 C41-2(SEQ ID NO: 532), AIB2 w/o 락탐 CEX C24 C40-2(SEQ ID NO: 531)와 AIB2 w/o 락탐 C24 60K(SEQ ID NO: 498), 여기서 40K 또는 60K는 글루카곤 웨티드에 부착된 폴리에틸렌 사슬의 분자량을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0068] 본 발명을 기술하고 청구항에 있어서, 아래의 용어는 아래에 열거된 정의에 따라 이용될 것이다.

[0069] [0070] 본 명세서에서, "제약학적으로 허용되는 담체"에는 임의의 표준 제약학적 담체, 예를 들면, 인산염 완충된 염수 용액, 물, 에멀젼(가령, 유/수(oil/water) 또는 수/유(water/oil) 에멀젼), 그리고 다양한 유형의 습윤제(wetting agent)가 포함된다. 상기 용어는 또한, US 연방 정부의 규제 당국에 의해 승인되거나, 또는 인간을 비롯한 동물에서 이용을 위한 US 약전에 열거된 임의의 작용제를 포함한다.

[0071] 본 명세서에서, "제약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물의 생물학적 활성을 유지하면서 생물학적으로 또는 달리 바람직한 화합물의 염을 지칭한다. 본 명세서에 기술된 대부분의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기, 또는 여기에 유사한 기의 존재에 의하여 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0072] 제약학적으로 허용되는 염기 부가 염(base addition salt)은 무기와 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염에는 예로써, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘과 마그네슘 염이 포함된다. 유기 염기로부터

터 유래된 염에는 일차, 이차와 3차 아민의 염이 포함되지만 이들에 국한되지 않는다.

[0073] 제약학적으로 허용되는 산 부가 염(acid addition salt)은 무기와 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유래된 염에는 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등이 포함된다. 유기 산으로부터 유래된 염에는 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 글리콜산(glycolic acid), 피루브산(pyruvic acid), 옥살산(oxalic acid), 말산(malic acid), 말론산(malonic acid), 숙신산(succinic acid), 말레산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 주석산(tartaric acid), 구연산(citric acid), 벤조산(benzoic acid), 신남산(cinamic acid), 만델산(mandelic acid), 메탄슬忿산(methanesulfonic acid), 에탄슬忿산(ethanesulfonic acid), p-톨루엔-슬忿산, 살리실산(salicylic acid) 등이 포함된다.

[0074] 본 명세서에서, "치료"에는 특정 질환이나 장애의 예방, 또는 특정 질환이나 장애와 연관된 증상의 완화 및/또는 이들 증상의 예방이나 제거가 포함된다. 가령, 본 명세서에서, "당뇨병 치료"는 일반적으로, 정상 수준의 방향으로 혈당 수준을 변화시키는 것을 지칭하고, 일정한 상황에 따라서 혈당 수준을 증가 또는 감소시키는 것을 포함한다.

[0075] 본 명세서에서, 글루카곤 웨პ티드의 "효과량" 또는 "치료 효과량"은 원하는 효과를 제공하는 상기 웨პ티드의 비독성이면서 충분한 양을 지칭한다. 가령, 바람직한 효과는 예로써, 혈당 수준에서 증가로 측정되는 저혈당증 예방이나 치료일 것이다. 본 발명의 공동-항진물질 유사체에 대한 다른 바람직한 효과는 예로써, 정상에 더욱 가까운 혈당 수준에서 변화로 측정되는 고혈당증 치료, 또는 예로써, 체중 감소로 측정되는 체중 감소 유도/체중 증가 예방, 또는 체중 증가 예방이나 감소, 또는 체지방 분포(body fat distribution) 정상화일 것이다. "효과적인" 양은 각개의 연령과 전반적인 상태, 투여 경로 등에 따라서, 개체마다 달라질 것이다. 따라서 정확한 "효과량"을 상술하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 하지만, 개별 사례에서 적절한 "효과량"은 일상적인 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0076] "비경구"는 소화관(alimentary canal)이 아닌 다른 경로, 예를 들면, 피하(subcutaneous), 근육내(intramuscular), 척수내(intraspinal), 또는 정맥내(intravenous)를 의미한다.

[0077] 본 명세서에서, "정제된" 및 이와 유사한 용어는 고유 또는 자연 환경에서 분자 또는 화합물과 정상적으로 연관되는 오염물질(contaminant)이 실질적으로 없는 형태로 상기 분자 또는 화합물의 분리에 관계한다.

[0078] 본 명세서에서, "정제된"은 절대 순도(absolute purity)를 요하지 않는다; 오히려, 상대적 정의로서 의도된다. 본 명세서에, "정제된 폴리웨პ티드"는 핵산 분자, 지질과 탄수화물이 포함되지만 이들에 국한되지 않는 다른 화합물로부터 분리된 폴리웨პ티드를 기술하기 위하여 이용된다.

[0079] "분리된"은 참조된 물질이 최초 환경(가령, 자연 발생하는 경우에 자연 환경)으로부터 이전될 것을 요한다. 가령, 살아있는 동물 내에 존재하는 자연-발생 폴리뉴클레오티드는 분리되지 않지만, 자연 체계(natural system) 내에서 공존하는 물질의 일부 또는 전부로부터 분리되면, 이러한 동일한 폴리뉴클레오티드가 분리된다.

[0080] 본 명세서에서, "웨პ티드"는 3개 이상의 아미노산과 전형적으로, 50개 이하의 아미노산의 서열을 포괄하는데, 여기서 이들 아미노산은 자연 발생 또는 비-자연 발생 아미노산이다. 비-자연 발생 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생하지 않지만 그럼에도 불구하고, 본 명세서에 기술된 웨პ티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다.

[0081] 본 명세서에서, "폴리웨პ티드"와 "단백질"은 중합체의 길이와 무관하게, 아미노산의 중합체를 지칭하는 동의어로서 이용된다. 전형적으로, 폴리웨პ티드와 단백질은 "웨პ티드"의 중합체 길이(polymer length)보다 큰 중합체 길이를 갖는다.

[0082] 본 명세서에서, "글루카곤 웨პ티드"는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열, 또는 상기 웨პ티드의 아미노산 치환, 부가, 결실 또는 번역후 변형[가령, 메틸화(methylation), 아실화(acylation), 유비퀴틴화(ubiquitination), 분자내 공유결합(intramolecular covalent bonding)(가령, 락탐 가교 형성), 폐길화(pegylation) 등]을 비롯한 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열의 유사체를 포함하는 임의의 웨პ티드를 포괄하는데, 여기서 상기 유사체는 예로써, 실시예 14에 기술된 분석을 이용한 cAMP 생산으로 측정되는 글루카곤 또는 GLP-1 수용체 활성을 촉진한다.

[0083] "글루카곤 항진물질"은 예로써, 실시예 14에 기술된 분석을 이용한 cAMP 생산으로 측정되는 글루카곤 수용체 활성을 촉진하는 글루카곤 웨პ티드를 포함하는 복합체를 지칭한다.

[0084] 본 명세서에서, "글루카곤 항진물질 유사체"는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14와 SEQ ID NO: 15, 또는 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28

또는 29 중에서 한 곳 이상에서 하나 이상의 보존성 아미노산 치환을 보유하도록 변형된 이런 서열의 유사체로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하는 글루카곤 웨티드이다.

[0085] 본 명세서에서, 아미노산 "변형"은 아미노산의 치환, 부가 또는 결실을 지칭하고, 인간 단백질에서 통상적으로 관찰되는 20개의 아미노산과 비정형 또는 비-자연 발생 아미노산으로 치환 또는 이들 아미노산의 부가를 포함한다. 본 명세서 전반에서, 숫자에 의한 특정 아미노산 위치에 모든 참조(가령, 위치 28)는 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1) 내에서 상기 위치, 또는 이의 유사체 내에서 상응하는 아미노산 위치에서 아미노산을 지칭한다. 가령, 본 명세서에서 "위치 28"에 참조는 SEQ ID NO: 1의 첫 번째 아미노산이 결실된 글루카곤 유사체의 경우에, 상응하는 위치 27을 의미한다. 유사하게, 본 명세서에서 "위치 28"에 참조는 SEQ ID NO: 1의 N-말단 앞에 1개의 아미노산이 부가된 글루카곤 유사체의 경우에, 상응하는 위치 29를 의미한다.

[0086] 비정형 아미노산의 상업적 출처에는 Sigma-Aldrich(Milwaukee, WI), ChemPep Inc.(Miami, FL)와 Genzyme Pharmaceuticals(Cambridge, MA)가 포함된다. 비정형 아미노산은 상업적 공급업체로부터 구입되거나, 현장(de novo)에서 합성되거나, 화학적으로 변형되거나, 또는 다른 아미노산으로부터 유도될 수 있다.

[0087] 본 명세서에서, "글루카곤 공동-항진물질"은 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 비하여 최소한 10% 내지 대략 500% 이상의 활성과 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 비하여 최소한 10% 내지 대략 200% 이상의 활성을 나타내는 글루카곤 웨티드이다.

[0088] 본 명세서에서, "글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 분자"는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 비하여 최소한 10%의 활성과 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 비하여 최소한 10%의 활성을 나타내는 분자이다.

[0089] 본 명세서에서, "고유 글루카곤"은 SEQ ID NO: 1의 서열로 구성되는 웨티드를 지칭하고, "고유 GLP-1"은 GLP-1(7-36) 아마이드(SEQ ID NO: 52의 서열로 구성됨), GLP-1(7-37) 산(SEQ ID NO: 50의 서열로 구성됨) 또는 이들 두 화합물의 혼합물을 지시하는 포괄적 용어이다.

[0090] 본 명세서에서, 임의의 다른 명칭 없이 "글루카곤" 또는 "GLP-1"에 대한 포괄적 참조는 각각, 고유 글루카곤 또는 고유 GLP-1을 의미한다.

[0091] 본 명세서에서, 아미노산 "치환"은 1개의 상이한 아미노산 잔기에 의한 1개의 아미노산 잔기의 대체를 지칭한다.

[0092] 본 명세서에서, "보존성 아미노산 치환"은 아래의 5가지 군 중에서 한 가지 내에서 교체로서 정의된다:

[0093] I. 소형 지방족, 비극성 또는 약한 극성 잔기:

[0094] Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

[0095] II. 극성, 음으로 하전된 잔기, 그리고 이들의 아마이드와 에스테르:

[0096] Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산과 호모시스테인산;

[0097] III. 극성, 양으로 하전된 잔기:

[0098] His, Arg, Lys, 오르니틴(Orn)

[0099] IV. 대형, 지방족, 비극성 잔기:

[0100] Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신(Nle), 호모시스테인(homocysteine)

[0101] V. 대형, 방향족 잔기:

[0102] Phe, Tyr, Trp, 아세틸 폐닐알라닌

[0104] 본 명세서에서, 포괄적 용어 "폴리에틸렌 글리콜 사슬" 또는 "PEG 사슬"은 화학식 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ 로 표시되는 가지형 또는 선형 사슬 내에서, 에틸렌 산화물과 물의 축합 중합체(condensation polymer)의 혼합물을 지칭하는데, 여기서 n은 최소한 9이다. 임의의 다른 특성화가 없는 상기 용어는 500 내지 40,000 달톤 범위에서 선택되는 평균 총 분자량(average total molecular weight)을 갖는 에틸렌 글리콜의 중합체를 포함하는 것으로 의도된다. "폴리에틸렌 글리콜 사슬" 또는 "PEG 사슬"은 근사 평균 분자량(approximate average molecular weight)을 지시하는 숫자 접미사(numeric suffix)와 함께 이용된다. 가령, PEG-5,000은 대략 5,000의 총 분자

량 평균을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 지칭한다.

[0105] 본 명세서에서, "폐길화된" 및 이와 유사한 용어는 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 화합물에 연결함으로써 고유 상태로부터 변형된 화합물을 지칭한다. "폐길화된 글루카곤 웨티드"는 글루카곤 웨티드에 공유 결합된 PEG 사슬을 보유하는 글루카곤 웨티드이다.

[0106] 본 명세서에서, 웨티드에 대한 포괄적 참조는 변형된 아미노와 카르복시 말단을 보유하는 웨티드를 포괄하는 것으로 의도된다. 가령, 말단 카르복실산 대신에 아마이드 기를 포함하는 아미노산 사슬은 표준 아미노산을 지시하는 아미노산 서열에 의해 포섭되는 것으로 의도된다.

[0107] 본 명세서에서, "링커(linker)"는 2개의 독립된 존재(entity)를 서로 결합시키는 결합, 문자, 또는 분자의 기(group)이다. 링커는 이들 두 존재의 최적 간격(optimal spacing)을 제공하거나, 또는 이들 두 존재가 서로間に 분리될 수 있도록 하는 불안정 연쇄(labile linkage)를 제공할 수도 있다. 불안정 연쇄에는 광절단가능 기(photocleavable group), 산-불안정 모이어티(acid-labile moiety), 염기-불안정 모이어티(base-labile moiety)와 효소-절단가능 기(enzyme-cleavable group)가 포함된다.

[0108] 본 명세서에서, "이합체(dimer)"는 링커를 통하여 서로에 공유 결합된 2개의 아단위(subunit)를 포함하는 복합체이다. 임의의 한정 언어 없이 이용되는 이합체 용어는 동종이합체(homodimer)와 이종이합체(heterodimer)를 포괄한다. 동종이합체는 2개의 동일한 아단위를 포함하는 반면, 이종이합체는 2개의 상이한 아단위를 포함하는데, 이들 2개의 아단위는 서로에 대하여 실질적으로 유사할 수도 있다.

[0109] 본 명세서에서, "하전된 아미노산"은 생리학적 pH에서 수용액 내에서 음으로 하전된(즉, 탈-양성자화된) 또는 양으로 하전된(즉, 양성자화된) 측쇄를 포함하는 아미노산을 지칭한다. 가령, 음으로 하전된 아미노산에는 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인산, 호모시스테인산과 호모글루타민산이 포함되고, 반면 양으로 하전된 아미노산에는 아르기닌, 리신과 히스티딘이 포함된다. 하전된 아미노산에는 인간 단백질에서 통상적으로 관찰되는 20개의 아미노산과 비정형 또는 비-자연 발생 아미노산 사이에서 하전된 아미노산이 포함된다.

[0110] 본 명세서에서, "산성 아미노산"은 예로써, 카르복실산 또는 세론산 기를 비롯한 두 번째 산성 모이어티(acidic moiety)를 포함하는 아미노산을 지칭한다.

구체예

[0112] 본 발명에서는 글루카곤 수용체, 또는 GLP-1 수용체, 또는 둘 모두에서 증가되거나 감소된 활성을 갖는 글루카곤 웨티드를 제시한다. 본 발명에서는 또한, GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대하여 변형된 선택성을 갖는 글루카곤 웨티드를 제시한다.

[0113] 글루카곤 수용체에서 증가된 활성은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 제공된다. 글루카곤 수용체에서 감소된 활성은 예로써, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 3에서 아미노산 변형에 의해 제공된다.

[0114] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 C-말단 아미노산의 카르복실산을 전하-중성 기(charge-neutral group), 예를 들면, 아마이드 또는 에스테르로 교체함으로써 제공된다.

[0115] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 3개의 개입 아미노산에 의해 분리되는 2개의 아미노산, 가령, 위치 12와 16, 또는 16과 20, 또는 20과 24의 측쇄 사이에 분자내 가교의 형성을 가능하게 하는 변형에 의해 제공된다.

[0116] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 20에서 아미노산 변형에 의해 제공된다.

[0117] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 SEQ ID NO: 26의 C-말단 신장을 포함하는 글루카곤 유사체에서 제공된다. SEQ ID NO: 26을 포함하는 이런 유사체에서 GLP-1 활성은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 18, 28 또는 29에서, 또는 위치 18과 29에서 아미노산을 변형함으로써 더욱 증가될 수 있다.

[0118] 위치 1과 2에서 아미노산 변형에 의해 감소된 글루카곤 활성의 복원은 본 명세서에 기술된 바와 같이, 3개의 개입 아미노산에 의해 분리되는 2개의 아미노산, 가령, 위치 12와 16, 또는 16과 20, 또는 20과 24의 측쇄 사이에 공유 결합에 의해 제공된다.

[0119] GLP-1 효능에서 더욱 적당한 증가는 위치 10에서 아미노산이 Trp가 되도록 변형함으로써 제공된다.

[0120] 글루카곤 수용체 활성을 증가시키거나 감소시키고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 앞서 기술된 임의의 변형은

개별적으로 또는 조합으로 적용될 수 있다. 앞서 기술된 임의의 변형은 또한, 다른 바람직한 특성, 예를 들면, 증가된 용해도 및/또는 안정성 및/또는 작용의 지속을 공여하는 다른 변형과 조합될 수 있다. 대안으로, 앞서 기술된 임의의 변형은 용해도 또는 안정성 또는 활성에 실질적인 영향을 주지 않는 다른 변형과 조합될 수 있다. 전형적인 변형은 아래와 같다:

[0121] (A) 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단 위치에 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 하전된 아미노산을 도입함으로써 용해도 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. 전형적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체는 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체는 양으로 하전된다. 이들 변형은 용해도를 증가시키고, 예로써 25°C에서 24 시간후 측정될 때, 대략 5.5 내지 8 사이에 일정한 pH, 예를 들면, pH 7에서 고유 글루카곤에 비하여 최소한 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 또는 그 이상의 용해도를 제공한다.

[0122] (B) 예로써, 상기 웨პ티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에서, 또는 C-말단에서 본 명세서에 기술된 바와 같이, 폴리에틸렌 글리콜 사슬과 같은 친수성 모이어티의 부가에 의한 용해도와 작용 기간 또는 순환 반감기 (half-life in circulation) 증가.

[0123] (C) 예로써, 결실, 또는 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환에 의한 위치 15에서 아스파르트산의 변형에 의한 안정성 증가. 이들 변형은 5.5 내지 8 범위 내에 pH에서 분해 또는 절단을 감소시키고, 예로써 25°C에서 24 시간후 최초 웨პ티드의 최소한 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 유지할 수 있다.

[0124] (D) 예로써, 메티오닌, 류신 또는 노르류신으로 치환에 의한 위치 27에서 아미노산의 변형에 의한 안정성 증가. 이들 변형은 산화 분해(oxidative degradation)를 감소시킬 수 있다.

[0125] (E) 본 명세서에 기술된 바와 같이, 위치 1 또는 2에서 아미노산의 변형에 의한 디웨პ티딜 웨პ티다아제 IV(DPP IV) 절단에 대한 내성 증가.

[0126] (F) 활성에 영향을 주지 않는 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 한 곳 이상에서 보존성 치환, 또는 C-말단 카르복실산 기대신에 C-말단 아마이드 또는 에스테르와 선택적으로 공동으로, 아미노산 29의 결실;

[0127] (G) 본 명세서에 기술된 바와 같이, C-말단 신장 부가;

[0128] (H) 본 명세서에 기술된 바와 같이, 동종이합화(homodimerization) 또는 이종이합화(heterodimerization). 전형적인 구체예에서, 글루카곤 웨პ티드는 고유 글루카곤 서열에 비하여 1, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개, 또는 최대 10개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0129] 본 명세서에 기술된 한 구체예는 글루카곤 수용체에서 웨პ티드 효능을 강화시키기 위하여 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)의 야생형 웨პ티드에 비하여 변형된 글루카곤 항진물질에 관계한다. 놀랍게도, 본 발명자들은 고유 글루카곤(SEQ ID NO: 1)의 위치 16에서 자연 발생 세린을 선택된 산성 아미노산으로 치환시키면, 검증된 시험관내 모형 분석에서 cAMP 합성을 촉진하는 능력의 관점에서 글루카곤의 효능을 강화시킬 수 있음을 확인하였다(실시예 14 참조). 더욱 구체적으로, 이러한 치환은 글루카곤 수용체에서 유사체의 효능을 최소한 2-배, 4-배, 5-배, 그리고 최대 10-배 이상 강화시킨다. 이러한 치환은 또한, GLP-1 수용체에서 유사체의 활성을 고유 글루카곤에 비하여 최소한 5-배, 10-배, 또는 15-배 강화시키지만, GLP-1 수용체에 비하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성은 유지된다.

[0130] 한 구체예에 따라서, 고유 글루카곤의 위치 16에서 세린 잔기는 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산, 호모시스테인산, 트레오닌 또는 글리신으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 한 구체예에 따라서, 고유 글루카곤의 위치 16에서 세린 잔기는 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환되고, 한 구체예에서, 상기 세린 잔기는 글루타민산으로 치환된다. 한 구체예에서, 글루카곤 수용체에 대한 강화된 특이성을 갖는 글루카곤 웨პ티드는 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 또는 이들의 글루카곤 항진물질 유사체의 웨პ티드를 포함하고, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 카르복실산 기를 유지한다. 한 구체예에 따라서, NH₂-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 포함하는 글루카곤 항진물질이 제공되는데, 여기서 상기 웨პ티드는 실시예 14의 시험관내 cAMP 분석에 의해 측정되는, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 비하여 대략 5배 강화된 효능을 나타낸다.

[0131] 본 발명의 글루카곤 웨პ티드는 고유 글루카곤에 비하여 높은 생물학적 활성을 유지하면서 생리학적 pH에서 수용액 내에서 웨პ티드의 용해도와 안정성을 향상시키기 위하여 더욱 변형될 수 있다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 웨პ티드의 위치 17, 21과 24에서 친수성 기의 도입은 생리학적 pH를 갖는 용액 내에서 고효능 글루카곤 유사체의 용해도와 안정성을 향상시킬 것으로 기대된다. 이를 기의 도입은 또한, 예로써 연장된 순환 반감기에 의해 측정되는 작용 기간을 증가시킨다. 적절한 친수성 모이어티에는 PEG, PEG의 동종중합체(homopolymer) 또는 공중합체(copolymer), PEG의 모노메틸-치환된 중합체(mPEG), 또는 폴리옥시에틸렌 글리콜(polyoxyethylene glycerol, POG)을 비롯한 당분야에 공지된 임의의 물 용해성 중합체가 포함된다. 한 구체예에 따라서, 이러한 친수성 기는 폴리에틸렌(PEG) 사슬을 포함한다. 더욱 구체적으로, 한 구체예에서, 글루카곤 웨პ티드는 SEQ ID NO: 6 또는 SEQ ID NO: 7의 서열을 포함하는데, 여기서 PEG 사슬이 상기 글루카곤 웨პ티드의 위치 21과 24에 존재하는 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 상기 웨პ티드의 카르복시 말단 아미노산은 카르복실산 기를 보유한다.

[0132] 본 발명에는 본 발명의 글루카곤 웨პ티드가 선택적으로 공유 결합을 통하여, 그리고 선택적으로 링커를 통하여, 배합체(conjugate)에 연결된 다른 배합체가 포함된다. 연쇄(linkage)는 공유 화학 결합(covalent chemical bond), 물리력(physical force), 예를 들면, 정전기(electrostatic), 수소, 이온, 반 데르 발스(van der Waals), 또는 소수성이나 친수성 상호작용에 의해 달성될 수 있다. 비오틴-아비딘(biotin-avidin), 리간드(ligand)/수용체, 효소/기질, 핵산(nucleic acid)/핵산 결합 단백질(nucleic acid binding protein), 지질(lipid)/지질 결합 단백질(lipid binding protein), 세포 유착 분자(cellular adhesion molecule) 상태; 또는 서로에 대하여 친화성을 갖는 임의의 결합 상태 또는 이들의 단편을 비롯한 다양한 비-공유 결합 시스템이 이용될 수 있다.

[0133] 전형적인 배합체에는 이종성 웨პ티드 또는 폴리웨პ티드(예로써, 혈장 단백질 포함), 표적화제(targeting agent), 면역글로불린 또는 이의 일부분(가령, 가변 영역, CDR, 또는 Fc 영역), 진단 라벨(가령, 방사성동위원소(radioisotope), 형광단(fluorophore) 또는 효소 라벨(enzymatic label)), 중합체(물 용해성 중합체, 또는 다른 치료 또는 진단 작용제 포함)가 포함되지만 이들에 국한되지 않는다. 한 구체예에서, 본 발명의 글루카곤 웨პ티드와 혈장 단백질을 포함하는 배합체가 제공되는데, 여기서 상기 혈장 단백질은 알부민(albumin), 트랜스페린(transferrin), 피브리노겐(fibrinogen)과 글루불린(glubulin)으로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, 배합체의 혈장 단백질 모이어티는 알부민 또는 트랜스페린이다. 일부 구체예에서, 링커는 1개 내지 대략 60개, 또는 1개 내지 30개 원자 또는 그 이상, 2개 내지 5개 원자, 2개 내지 10개 원자, 5개 내지 10개 원자, 또는 10개 내지 20개 원자 길이의 사슬 원자를 포함한다. 일부 구체예에서, 사슬 원자는 모두 탄소 원자이다. 일부 구체예에서, 링커의 골격 내에서 사슬 원자는 C, O, N과 S로 구성된 군에서 선택된다. 사슬 원자와 링커는 더욱 높은 용해성을 갖는 배합체를 제공하기 위하여 그들의 예측된 용해도(hydrophilicity)에 따라서 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 링커는 표적 조직 또는 기관 또는 세포 내에서 관찰되는 효소 또는 다른 촉매, 또는 가수분해 조건(hydrolytic condition)에 의한 절단에 종속되는 기능기(functional group)를 제공한다. 일부 구체예에서, 링커의 길이는 잠재적 입체 장애(steric hindrance)를 감소시킬 만큼 충분히 길다. 링커가 공유 결합 또는 웨პ티딜 결합(peptidyl bond)이고 배합체가 폴리웨პ티드이면, 전체 배합체는 융합 단백질일 수 있다. 이를 웨პ티딜 링커는 임의의 길이일 수도 있다. 전형적인 링커는 대략 1개 내지 50개 아미노산 길이, 5개 내지 50개, 3개 내지 5개, 5개 내지 10개, 5개 내지 15개, 또는 10개 내지 30개 아미노산 길이를 갖는다. 대안으로, 이를 융합 단백질은 당업자에게 공지된 재조합 유전자 조작 방법으로 생산될 수도 있다.

[0134] 본 발명에는 또한, 글루카곤 융합 웨პ티드 또는 단백질이 포함되는데, 여기서 두 번째 웨პ티드 또는 폴리웨პ티드가 글루카곤 웨პ티드의 말단, 예를 들면, 카르복시 말단에 융합된다. 더욱 구체적으로, 융합 글루카곤 웨პ티드는 SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 9 또는 SEQ ID NO: 10의 글루카곤 항진물질을 포함하고, 상기 글루카곤 웨პ티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28(KRNR)의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28(KRNR)의 아미노산 서열은 웨პ티드 결합을 통하여 글루카곤 웨პ티드의 아미노산 29에 결합된다. 본 발명자들은 엑센틴-4의 C-말단 신장 웨პ티드(가령, SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29)를 포함하는 글루카곤 융합 웨პ티드에서, 위치 29에서 고유 트레오닌 잔기의 글리신으로 치환은 GLP-1 수용체 활성을 극적으로 증가시킨다는 것을 확인하였다. 이러한 아미노산 치환은 GLP-1 수용체에 대한 글루카곤 유사체의 친화성을 강화시키기 위하여 본 명

세서에 기술된 다른 변형과 함께 이용될 수 있다. 가령, T29G 치환은 선택적으로 아미노산 16과 20 사이에 락탐 가교와 함께, 그리고 선택적으로 본 명세서에 기술된 바와 같은 PEG 사슬의 부가와 함께, S16E와 N20K 아미노산 치환과 합동될 수 있다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 64의 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시된다. 한 구체예에서, 글루카곤 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4와 SEQ ID NO: 5로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 위치 17, 21, 24, 또는 C-말단 아미노산에서, 또는 21과 24 둘 모두에 존재하는 PEG 사슬은 500 내지 40,000 달톤 범위에서 선택된다. 더욱 구체적으로, 한 구체예에서, 글루카곤 펩티드 부분은 SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8과 SEQ ID NO: 63으로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 PEG 사슬은 500 내지 5,000 범위에서 선택된다. 한 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55와 SEQ ID NO: 65의 서열을 포함하는 융합 펩티드인데, 여기서 SEQ ID NO: 65의 펩티드가 SEQ ID NO: 55의 카르복시 말단에 연결된다.

[0135] 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 10의 글루카곤 펩티드의 부가적인 화학적 변형은 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 상대적 활성이 사실상 동등한 정도까지 증가된 GLP-1 수용체 효능을 부여한다. 따라서 한 구체예에서, 본 발명의 글루카곤 펩티드의 말단 아미노산이 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 보유하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시된다. 개별 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 글루카곤 유사체의 상대적 활성은 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 대략 40% 내지 대략 500% 이상과 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 대략 20% 내지 대략 200% 이상, 예를 들면, GLP-1 수용체에서 글루카곤의 정상 활성에 비하여 50-배, 100-배 또는 그 이상의 증가를 나타내는 유사체를 생산하기 위한, 글루카곤 펩티드에 대한 추가 변형에 의해 조정될 수 있다.

[0136] 다른 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질 활성을 나타내는 글루카곤 유사체가 제공되는데, 여기서 상기 펩티드의 카르복시 말단의 3차원 구조를 안정화시키기 위하여 두 아미노산 측쇄 사이에 분자내 가교가 형성된다. 더욱 구체적으로, 아미노산 쌍 12와 16, 16과 20, 20과 24, 또는 24와 28의 측쇄는 서로 연결되어 글루카곤 알파 나선을 안정화시킨다. 이들 두 측쇄는 수소 결합, 이온 상호작용, 예를 들면, 염 가교의 형성, 또는 공유 결합을 통하여 서로 연결될 수 있다. 일부 구체예에서, 고리 또는 링커의 크기는 대략 8개 원자, 또는 대략 7-9개 원자이다.

[0137] 공유 결합하여 7-원자 연결 가교(seven-atom linking bridge)를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 실례에는 Orn-Glu(락탐 고리); Lys-Asp(락탐); 또는 Homoser-Homoglu(락톤(lactone))가 포함된다. 8-원자 링커를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 실례에는 Lys-Glu(락탐); Homolys-Asp(락탐); Orn-Homoglu(락탐); 4-아미노Phe-Asp(락탐); 또는 Tyr-Asp(락톤)가 포함된다. 9-원자 링커를 형성할 수 있는 아미노산 쌍의 실례에는 Homolys-Glu(락탐); Lys-Homoglu(락탐); 4-아미노Phe-Glu(락탐), 또는 Tyr-Glu(락톤)이 포함된다. 이들 아미노산에서 임의의 측쇄는 알파-나선의 3차원구조가 파괴되지 않는다면, 부가적인 화학적 기로 추가 치환될 수 있다. 당업자는 유사한 크기와 소요 효과의 안정화 구조(stabilizing structure)를 산출하는, 화학적으로 변형된 유도체를 비롯한 대안적 쌍 또는 대안적 아미노산 유사체를 계획할 수 있다. 가령, 호모시스테인-호모시스테인 이황화 가교(disulfide bridge)는 6 원자 길이이고, 원하는 효과를 제공하기 위하여 더욱 변형될 수 있다. 공유 연쇄가 없는 경우에도, 앞서 기술된 아미노산 쌍, 또는 당업자가 계획할 수 있는 유사한 쌍은 비-공유 결합, 가령, 염 가교의 형성 또는 수소-결합 상호작용을 통하여 알파-나선에 부가된 안정성을 제공할 수 있다.

[0138] 다른 전형적인 구체예에는 선택적으로 락탐 가교를 보유하는 아래의 쌍이 포함된다: 위치 12에서 Glu와 위치 16에서 Lys; 위치 12에서 고유 Lys와 위치 16에서 Glu; 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.

[0139] 한 구체예에 따라서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질 활성을 나타내는 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 SEQ ID NO: 11, 47, 48과 49로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 측쇄가 서로에 공유 결합되고, 한 구체예에서, 두 아미노산이 서로 결합하여 락탐 고리를 형성한다. 락탐 고리의 크기는 아미노산 측쇄의 길이에 따라 달라질 수 있고, 한 구체예에서, 락탐은 리신 아미노산의 측쇄를 글루타민산 측쇄에 연결함으로써 형성된다.

[0140] 락탐 고리 내에서 아마이드 결합의 순서는 교정될 수 있다(가령, 락탐 고리는 Lys12와 Glu16의 측쇄 사이에, 또는 대안으로, Glu12와 Lys16 사이에 형성될 수 있다). 한 구체예에 따라서, 최소한 하나의 락탐 고리가 아미노산 쌍 12와 16, 16과 20, 20과 24, 또는 24와 28로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 쌍의 측쇄 사이에 형성되는 SEQ ID NO: 45의 글루카곤 유사체가 제시된다. 한 구체예에서, 공동-항진물질이 SEQ ID NO: 20의 글루카곤

펩티드 유사체를 포함하고, 펩티드가 아미노산 위치 12와 16 사이에, 또는 아미노산 위치 16과 20 사이에 형성된 분자내 락탐 가교를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시된다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 분자내 락탐 가교가 아미노산 위치 12와 16 사이에, 아미노산 위치 16과 20 사이에, 또는 아미노산 위치 20과 24 사이에 형성되고, 위치 29에서 아미노산은 글리신이고, SEQ ID NO: 29의 서열이 SEQ ID NO: 20의 C-말단 아미노산에 연결된다. 다른 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 아스파르트산이다.

[0141] SEQ ID NO: 20의 글루카곤 펩티드의 용해도는 예로써, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단 위치에 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 하전된 아미노산을 도입함으로써 더욱 향상될 수 있다. 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. 전형적인 구체예에서, 이들 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체는 음으로 하전된다. 대안으로, 용해도는 친수성 모이어티, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜을 펩티드에 공유 연결함으로써 강화될 수 있다.

[0142] 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 55의 서열을 포함하는 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28과 29에서 선택되는 1개 내지 3개 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 55와 상이하고, 상기 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다.

[0143] 한 구체예에 따라서, 서열: NH₂-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)을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 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, R은 COOH 또는 CONH₂이고, 단서로써, 위치 16이 세린이면 위치 20이 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린이면 위치 24가 Glu이고 위치 20 또는 위치 28이 Lys이다. 한 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 위치 28에서 아미노산이 아스파르트산이고 위치 29에서 아미노산이 글루타민산인 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 위치 28에서 아미노산은 고유 아스파라긴이고, 위치 29에서 아미노산은 글리신이고, SEQ ID NO: 29 또는 SEQ ID NO: 65의 아미노산 서열은 SEQ ID NO: 33의 카르복시 말단에 공유 연결된다.

[0144] 한 구체예에서, 펩티드의 카르복시 말단에 부가적 산성 아미노산이 부가된 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하는 공동-항진물질이 제시된다. 다른 구체예에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 자연 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아마이드를 보유한다. 한 구체예에서, 글루카곤 유사체는 SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 43과 SEQ ID NO: 44로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다.

[0145] 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33의 글루카곤 펩티드 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21과 27에서 선택되는 1개 내지 3개 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하고, 단서로써, 위치 16에서 아미노산이 세린이면 위치 20이 리신이거나, 또는 위치 24에서 아미노산과 위치 20에서 또는 위치 28에서 아미노산 사이에 락탐 가교가 형성된다. 한 구체예에 따라서, 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 21과 27에서 선택되는 1개 내지 3개 아미노산에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 한 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 아미노산에 의해, 또는 한 구체예에서, 단일 아미노산에 의해 상기 서열과 상이하고, 단서로써, 위치 16에서 아미노산이 세린이면 위치 20이 리신이거나, 또는 위치 24에서 아미노산과 위치 20 또는 위치 28에서 아미노산 사이에 락탐 가교가 형성된다.

[0146] 다른 구체예에 따라서, 서열 NH₂-His-Ser-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R(SEQ ID NO: 53)을 포함하는 상대적으로 선택적인 GLP-1 수용체 항진물질이 제시되는데, 여기서 위치 3에서 Xaa는 Glu, Orn 또는 Nle로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 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, R은 COOH, CONH₂, SEQ ID NO:

26 또는 SEQ ID NO: 29이고, 단서로써, 위치 16이 세린이면 위치 20이 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린이면 위치 24가 Glu이고 위치 20 또는 위치 28이 Lys이다. 한 구체예에서, 위치 3에서 아미노산은 글루타민산이다. 한 구체예에서, 위치 28 및/또는 29에서 치환된 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다. 한 구체예에서, 공동-항진물질 웹티드를 보유하는 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함하고, 상기 웹티드의 카르복시 말단에 부가된 부가적 산성 아미노산을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 자연 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아마이드를 보유한다.

[0147]

한 구체예에 따라서, 서열: NH₂-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)로 구성되는 변형된 글루카곤 웹티드를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 20에서 Xaa는 Gln 또는 Lys이고, 위치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Asp 또는 Lys이고, R은 COOH 또는 CONH₂이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 Gly이고, R은 COOH, CONH₂, SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29이고, 단서로써, 위치 16이 세린이면 위치 20이 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린이면 위치 24가 Glu이고 위치 20 또는 위치 28이 Lys이다. 한 구체예에서, R은 CONH₂이고, 위치 15에서 Xaa는 Asp이고, 위치 16에서 Xaa는 Glu, Gln, 호모글루타민산과 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군에서 선택되고, 위치 20과 24에서 Xaa는 각각, Gln이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn 또는 Asp이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr이다. 한 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.

[0148]

고유 글루카곤 웹티드의 특정 위치는 모 웹티드의 활성 중에서 최소한 일부를 유지하면서 변형될 수 있는 것으로 보고되었다. 따라서 본 발명자들은 SEQ ID NO: 11의 웹티드의 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 배치된 하나 이상의 아미노산이 글루카곤 수용체에서 활성을 여전히 유지하면서 고유 글루카곤 웹티드 내에 존재하는 것과 상이한 아미노산으로 치환될 수 있을 것으로 기대한다. 한 구체예에서, 고유 웹티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기는 상기 웹티드의 산화 분해(oxidative degradation)를 예방하기 위하여 류신 또는 노르류신으로 치환된다. 다른 구체예에서, 위치 20에서 아미노산이 Lys, Arg, Orn 또는 시트룰렌(citrullene)으로 치환되고 및/또는 위치 21이 Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산으로 치환된다.

[0149]

한 구체예에서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 27, 28 또는 29에서 선택되는 1개 내지 6개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하고, 단서로써, 위치 16에서 아미노산이 세린이면 위치 20이 Lys이고, 또는 대안으로, 위치 16이 세린이면 위치 24가 Glu이고 위치 20 또는 위치 28이 Lys이다. 다른 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 20의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 상기 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28 또는 29에서 선택되는 1개 내지 3개 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 제시되는데, 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, 다른 구체예에서, 1개 내지 2개의 상이한 아미노산이 고유 글루카곤 서열(SEQ ID NO: 1) 내에 존재하는 아미노산과 비교하여 보존성 아미노산 치환을 나타낸다. 한 구체예에서, 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 포함하는, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15의 글루카곤 웹티드가 제시된다. 한 구체예에서, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27 또는 29에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다.

[0150]

한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체(variant)를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 변이체의 위치 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28과 29에서 각각 선택되는 1개 내지 10개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체가 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27과 Gly29로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 변이체의 위치 17-26에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하다. 한 구체예

에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체가 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23과 Ala24로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체가 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 위치 18에서 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하고, 치환된 아미노산은 Ala, Ser, Thr, Pro과 Gly로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체가 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 위치 18에서 Ala의 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 이런 변화는 SEQ ID NO: 55에 의해 포함된다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 33 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 변이체의 위치 17-22에서 선택되는 1개 내지 2개의 아미노산이 SEQ ID NO: 1의 상응하는 아미노산과 상이하고, 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 33의 변이체가 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 위치 20과 21에서 1개 또는 2개 아미노산 치환에 의해 SEQ ID NO: 33과 상이하다. 한 구체예에 따라서, 서열: 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)을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 위치 15에서 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이고, 위치 16에서 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이고, 위치 20에서 Xaa는 Gln, Lys, Arg, Orn 또는 시트룰린이고, 위치 21에서 Xaa는 Asp, Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이고, 위치 24에서 Xaa는 Gln 또는 Glu이고, 위치 28에서 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 산성 아미노산이고, R은 COOH 또는 CONH₂이다. 한 구체예에서, R은 CONH₂이다. 한 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-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 변이체는 위치 20에서 아미노산 치환에 의해 상기 서열과 상이하다. 한 구체예에서, 아미노산 치환은 위치 20의 경우에 Lys, Arg, Orn 또는 시트룰린으로 구성되는 군에서 선택된다.

[0151] 한 구체예에서, SEQ ID NO: 34의 유사체 웨티드를 포함하는 글루카곤 항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 2에서 세린 이외의 아미노산을 보유함으로써 SEQ ID NO: 34와 상이하다. 한 구체예에서, 세린 잔기는 아미노이소부티르산 또는 알라닌으로 치환되고, 한 구체예에서, 세린 잔기는 아미노이소부티르산으로 치환된다. 이런 변형은 모 화합물의 고유 효능(가령, 모 화합물 효능의 최소한 75, 80, 85, 90, 95% 또는 그 이상)을 유지하면서 디펩티딜 웨티다아제 IV에 의한 절단을 억제한다. 한 구체예에서, 유사체의 용해도가 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단 위치에 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 하전된 아미노산을 도입함으로써 증가된다. 전형적인 구체예에서, 이를 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체가 음으로 하전된다. 다른 구체예에서, 유사체는 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대하여 치환된 산성 아미노산, 또는 SEQ ID NO: 34의 웨티드의 카르복시 말단에 부가된 산성 아미노산을 더욱 포함한다.

[0152] 한 구체예에서, 본 명세서에 기술된 글루카곤 유사체는 디펩티딜 웨티다아제 IV에 의한 절단에 대한 감수성을 감소시키기 위하여 위치 1 또는 2에서 더욱 변형된다. 한 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 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 2에서 치환에 의해 모 분자와 상이하고 디펩티딜 웨티다아제 IV에 의한 절단에 감소된 감수성(즉, 내성)을 나타낸다. 더욱 구체적으로, 한 구체예에서, 유사체 웨티드의 위치 2는 d-세린, 알라닌, 발린, 아미노 n-부티르산, 글리신, N-메틸 세린과 아미노이소부티르산으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 한 구체예에서, 유사체 웨티드의 위치 2는 d-세린, 알라닌, 글리신, N-메틸 세린과 아미노이소부티르산으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, 유사체 웨티드의 위치 2는 d-세린 글리신, N-메틸 세린과 아미노부티르산으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 SEQ ID NO: 21 또는 SEQ ID NO: 22의 서열을 포함한다.

[0153] 한 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 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 치환에 의해 모 분자와 상이하고 디펩티딜 웨티다아제 IV에 의한 절단에 감소된 감수성(즉, 내성)을 나타낸다. 더욱 구체적으로, 유사체 웨티드의 위치 1은 d-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산(DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘과 호모-히스티딘으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 치환된다. 다른 구체예에서, SEQ ID NO: 34의 유사체 웨티드를 포함하는 글루카곤 항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 유사체는 위치 1에서 히스티딘 이외에 다른 아미노산을 보유함으로써 SEQ ID NO: 34와 상이하다. 한 구체예에서, 유사체의 용해도가 예로써, 고유 글루카곤의 C-말단 부분에, 바람직하게는, 위치 27에서 C-말단 위치에 1개, 2개, 3개 또는 그 이상의 하전된 아미노산을 도입함으로써 증가된다. 전형적인 구체예에서, 이를 하전된 아미노산 중에서 1개, 2개, 3개 또는 전체가 음으로 하전된다. 다른 구체예에서,

유사체는 위치 28 또는 29에서 고유 아미노산에 대하여 치환된 산성 아미노산, 또는 SEQ ID NO: 34의 펩티드의 카르복시 말단에 부가된 산성 아미노산을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다.

[0154] 한 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하고 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 또는 펩티드의 부가적 카르복시 말단 신장을 더욱 포함한다. 단일 아미노산이 SEQ ID NO: 20의 카르복시 말단에 부가되는 구체예에서, 아미노산은 전형적으로, 20개의 공동 아미노산 중에서 하나로부터 선택되고, 한 구체예에서, 부가적 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아마이드 기를 보유한다. 한 구체예에서, 추가의 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산과 글리신으로 구성된 군에서 선택된다.

[0155] 대안적 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질이 제시되는데, 여기서 상기 펩티드는 글루타민산 잔기와 리신 잔기의 측쇄 사이에 형성된 최소한 하나의 락탐 고리를 포함하고, 상기 글루타민산 잔기와 리신 잔기는 3개의 아미노산에 의해 분리된다. 한 구체예에서, 락탐 보유 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아마이드 기를 보유한다. 더욱 구체적으로, 한 구체예에서, 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤과 GLP-1 공동-항진물질이 제시된다:

[0156] NH₂-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),

[0157] NH₂-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),

[0158] NH₂-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),

[0159] NH₂-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),

[0160] NH₂-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),

[0161] NH₂-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),

[0162] NH₂-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)

[0164] 여기서 위치 28에서 Xaa는 Asp, 또는 Asn이고, 위치 29에서 Xaa는 Thr 또는 Gly이고, R은 COOH, CONH₂, 글루타민산, 아스파르트산, 글리신, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되고, SEQ ID NO: 66의 경우에 위치 12에서 Lys와 위치 16에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 67의 경우에 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys 사이에, SEQ ID NO: 68의 경우에 위치 20에서 Lys와 위치 24에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 69의 경우에 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에, SEQ ID NO: 16의 경우에 위치 12에서 Lys와 위치 16에서 Glu 사이에, 그리고 위치 20에서 Lys와 위치 24에서 Glu 사이에, SEQ ID NO: 17의 경우에 위치 12에서 Lys와 위치 16에서 Glu 사이에, 그리고 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에, SEQ ID NO: 18의 경우에 위치 16에서 Glu와 위치 20에서 Lys 사이에, 그리고 위치 24에서 Glu와 위치 28에서 Lys 사이에 락탐 가교가 형성된다. 한 구체예에서, R은 COOH, CONH₂, 글루타민산, 아스파르트산과 글리신으로 구성된 군에서 선택되고, 위치 28에서 아미노산은 Asn이고, 위치 29에서 아미노산은 트레오닌이다. 한 구체예에서, R은 CONH₂이고, 위치 28에서 아미노산은 Asn이고, 위치 29에서 아미노산은 트레오닌이다. 다른 구체예에서, R은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29와 SEQ ID NO: 65로 구성된 군에서 선택되고, 위치 29에서 아미노산은 글리신이다. 다른 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택되는데, 여기서 상기 펩티드는

SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되는 아미노산 또는 웨프티드의 부가적 카르복시 말단 신장을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 말단 신장은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 29 또는 SEQ ID NO: 65의 서열을 포함하고, 글루카곤 웨프티드는 SEQ ID NO: 55의 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 위치 16에서 아미노산이 글루타민산이고, 위치 20에서 아미노산이 리신이고, 위치 28에서 아미노산이 아스파라긴이고, SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열이 SEQ ID NO: 33의 카르복시 말단에 연결된 SEQ ID NO: 33의 서열을 포함한다.

[0165] 단일 아미노산이 SEQ ID NO: 20의 카르복시 말단에 부가되는 구체예에서, 아미노산은 전형적으로, 20개의 공통 아미노산 중에서 하나로부터 선택되고, 한 구체예에서, 상기 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 대신에 아마이드 기를 보유한다. 한 구체예에서, 추가의 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산과 글리신으로 구성된 군에서 선택된다. 글루카곤 항진물질 유사체가 카르복시 말단 신장을 더욱 포함하는 구체예에서, 이러한 신장의 카르복시 말단 아미노산은 한 구체예에서, 카르복실산이 아닌 아마이드 기 또는 에스테르 기로 종결된다.

[0166] 다른 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 서열: NH₂-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-COH₂(SEQ ID NO: 19)를 포함하는데, 여기서 위치 30에서 Xaa는 임의의 아미노산을 나타낸다. 한 구체예에서, Xaa는 20개의 공통 아미노산 중에서 하나로부터 선택되고, 한 구체예에서, 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산 또는 글리신이다. 이러한 웨프티드의 용해도는 SEQ ID NO: 19의 위치 17, 21, 24 또는 30에서 아미노산의 측쇄에 PEG 사슬을 공유 연결함으로써 더욱 향상될 수 있다. 다른 구체예에서, 웨프티드는 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27과 SEQ ID NO: 28로 구성된 군에서 선택되는 웨프티드의 부가적 카르복시 말단 신장을 포함한다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31과 SEQ ID NO: 32의 서열을 포함한다.

[0167] 다양한 수준의 GLP-1 항진반응을 유지하는 일단의 글루카곤 항진물질을 산출하기 위하여 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: 19와 SEQ ID NO: 64의 글루카곤 서열 내부에 추가의 부위 특이적 변형이 수행될 수 있다. 따라서 각 수용체에서 사실상 동일한 시험관내 효능을 유지하는 웨프티드가 제조되고 특성화되었다. 유사하게, 두 수용체 각각에서 10배의 선택적으로 강화된 효능을 갖는 웨프티드가 확인되고 특성화되었다. 앞서 언급된 바와 같이, 위치 16에서 세린 잔기의 글루타민산으로 치환은 글루카곤과 GLP-1 수용체 둘 모두에서 고유 글루카곤의 효능을 강화시키면서 글루카곤 수용체에 대한 대략 10배의 선택성을 유지한다. 이에 더하여, 위치 3에서 고유 글루타민을 글루타민산으로 치환(SEQ ID NO: 22)함으로써, GLP-1 수용체에 대한 대략 10배의 선택성을 나타내는 글루카곤 유사체가 산출된다.

[0168] 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 웨프티드의 용해도는 상기 웨프티드의 위치 16, 17, 21과 24에서 친수성 기의 도입에 의해, 또는 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질 웨프티드의 카르복시 말단에서 단일 변형된 아미노산(즉, 친수성 기를 포함하도록 변형된 아미노산)의 부가에 의해, 고유 글루카곤에 비하여 높은 생물학적 활성을 유지하면서 생리학적 pH에서 수용액 내에서 더욱 강화될 수 있다. 한 구체예에 따라서, 친수성 기는 폴리에틸렌(PEG) 사슬을 포함한다. 더욱 구체적으로, 한 구체예에서, 글루카곤 웨프티드는 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 포함하는데, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 웨프티드의 위치 16, 17, 21, 24, 29, 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 단서로써, 상기 웨프티드가 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 또는 SEQ ID NO: 13을 포함하면 폴리에틸렌 글리콜 사슬이 위치 17, 21 또는 24에서 아미노산 잔기에 공유 결합되고, 상기 웨프티드가 SEQ ID NO: 14 또는 SEQ ID NO: 15를 포함하면 폴리에틸렌 글리콜 사슬이 위치 16, 17 또는 21에서 아미노산 잔기에 공유 결합되고, 상기 웨프티드가 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17 또는 SEQ ID NO: 18을 포함하면 폴리에틸렌 글리콜 사슬이 위치 17 또는 21에서 아미노산 잔기에 공유 결합된다.

[0169] 한 구체예에서, 글루카곤 웨프티드는 SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12 또는 SEQ ID NO: 13의 서열을 포함하는데, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 웨프티드의 위치 17, 21, 24, 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 상기 웨프티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 기 대신에 아마이드 기를 보유한다. 한 구체예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질 웨프티드는 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 웨프티드의 SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13과 SEQ ID NO: 19의 위치 17, 21 또는 24에서, 또는 SEQ ID NO: 14와 SEQ ID NO: 15의 위치 16, 17 또는 21에서, 또는 SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17과 SEQ ID NO: 18의 위치 17 또는 21에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다. 다른 구체

예에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질 펩티드는 SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 19의 서열을 포함하는데, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 펩티드의 위치 17, 21, 24, 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다.

[0170] 한 구체예에 따라서, 그리고 상기 단락에 기술된 단서 조건 하에, 글루카곤 공동-항진물질 펩티드는 위치 16, 17, 21, 24, 29 또는 C-말단 아미노산에서 하나 이상의 아미노산 치환을 보유하도록 변형되는데, 여기서 고유 아미노산은 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교연결(crosslinking)에 적합한 측쇄를 보유하는 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 명세서에 기술된 펩티드 구조 내로 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다. 대안으로, 예로써, PEG를 비롯한 친수성 모이어티와의 가교연결에 적합한 측쇄를 보유하는 아미노산이 본 명세서에 기술된 임의의 글루카곤 유사체의 카르복시 말단에 부가될 수 있다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질 펩티드 내에 16, 17, 21, 24, 또는 29로 구성된 군에서 선택되는 위치에서, 고유 아미노산을 리신, 시스테인, 오르니틴, 호모시스테인과 아세틸 페닐알라닌으로 구성된 군에서 선택되는 아미노산으로 교체하는 아미노산 치환이 수행되는데, 여기서 치환 아미노산(substituting amino acid)은 상기 아미노산의 측쇄에 공유 결합된 PEG 사슬을 더욱 포함한다. 한 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: 18과 SEQ ID NO: 19로 구성된 군에서 선택되는 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드의 위치 17 또는 21에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 PEG 사슬을 포함하도록 더욱 변형된다. 한 구체예에서, 폐길화된 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진물질은 SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27 또는 SEQ ID NO: 29의 서열을 더욱 포함한다.

[0171] 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 신장을 더욱 포함하고, 상기 펩티드의 위치 17, 18, 21, 24, 29 또는 C-말단 아미노산에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결된 PEG 사슬을 선택적으로 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55 또는 SEQ ID NO: 56의 서열을 포함하고, 여기서 PEG 사슬이 글루카곤 펩티드의 위치 21 또는 24에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 C-말단 신장을 더욱 포함한다.

[0172] 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 55, 또는 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 34의 서열을 포함하는데, 여기서 추가의 아미노산이 SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 34의 카르복시 말단에 부가되고, PEG 사슬이 상기 부가된 아미노산의 측쇄에 공유 연결된다. 다른 구체예에서, 폐길화된 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 신장을 더욱 포함한다. 다른 구체예에서, 글루카곤 펩티드는 SEQ ID NO: 19의 서열을 포함하는데, 여기서 PEG 사슬이 상기 글루카곤 펩티드의 위치 30에서 아미노산의 측쇄에 공유 연결되고, 상기 펩티드는 SEQ ID NO: 19의 C-말단 아미노산에 연결된 SEQ ID NO: 26 또는 SEQ ID NO: 29의 C-말단 신장을 더욱 포함한다.

[0173] 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 선형 사슬 형태이거나, 또는 가지형일 수 있다. 한 구체예에 따라서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 500 내지 대략 10,000 달톤 범위에서 선택되는 평균 분자량(average molecular weight)을 갖는다. 한 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 1,000 내지 대략 5,000 달톤 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 대안적 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 10,000 내지 대략 20,000 달톤 범위에서 선택되는 평균 분자량을 갖는다. 한 구체예에 따라서, 폐길화된 글루카곤 펩티드는 상기 글루카곤 펩티드에 공유 결합된 2개 이상의 폴리에틸렌 사슬을 포함하는데, 여기서 이들 글루카곤 사슬의 총 분자량은 대략 1,000 내지 대략 5,000 달톤이다. 한 구체예에서, 폐길화된 글루카곤 항진물질은 SEQ ID NO: 5, 또는 SEQ ID NO: 5의 글루카곤 항진물질 유사체로 구성되는 펩티드를 포함하고, 여기서 PEG 사슬이 위치 21과 24에서 아미노산 잔기에 공유 연결되고, 이들 두 PEG 사슬의 통합 분자량은 대략 1,000 내지 대략 5,000 달톤이다.

[0174] 실시예에서 상세하게 기술된 바와 같이, 본 발명의 글루카곤 항진물질은 고유 펩티드에 비하여 강화된 생물활성을 나타내면서 강화된 생물물리학적 안정성과 수성 용해도를 갖는다. 따라서 본 발명의 글루카곤 항진물질은 고유 글루카곤 펩티드에 대하여 앞서 기술된 임의의 용도에 적합할 것으로 생각된다. 따라서 본 명세서에 기술된 변형된 글루카곤 펩티드는 저혈당증을 치료하거나 혈당 수준을 증가시키고, 방사선 이용(radiological use)을 이용한 장의 일시 마비를 유도하고, 또는 글루카곤의 낮은 혈액 수준에 기인하는 다른 대사 질환(metabolic disease)을 치료하는데 이용될 수 있다. 본 명세서에 기술된 글루카곤 펩티드는 또한, 체중을 감소시키거나 유지하고, 또는 고혈당증을 치료하고, 또는 혈당 수준을 감소시키고, 또는 혈당 수준을 정상화시키는데 이용될 수

있을 것으로 기대된다.

[0175] 본 발명의 글루카곤 웨티드는 단독으로, 다른 항-당뇨병제 또는 항-비만제와 조합으로 투여될 수 있다. 당분야에 공지되거나 현재 연구 중인 항-당뇨병제에는 인슐린(insulin), 설포닐우레아(sulfonylurea), 예를 들면, 톨부타미드(tolbutamide)(Orinase), 아세토헥사미드(acetohexamide)(Dymelor), 톨라자미드(tolazamide)(Tolinase), 클로르프로파미드(chlorpropamide)(Diabinese), 글리피지드(glipizide)(Glucotrol), 글리부리드(glyburide)(Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드(glimepiride)(Amaryl), 또는 글리클라지드(gliclazide)(Diamicron); 메글리티니드(meglitinide), 예를 들면, 레파글리니드(repaglinide)(Prandin) 또는 나테글리니드(nateglinide)(Starlix); 바이구아니드(biguanide), 예를 들면, 메트포르민(metformin)(Glucophage) 또는 펜포르민(phenformin); 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 예를 들면, 로시글리타존(rosiglitazone)(Avandia), 피오글리타존(pioglitazone)(Actos), 또는 트로글리타존(troglitazone)(Rezulm); 또는 다른 PPAR γ 저해물질; 탄수화물 소화(carbohydrate digestion)를 저해하는 알파 글루코시다아제 저해물질, 예를 들면, 미글리톨(miglitol)(Glyset), 아카르보스(acarbose)(Precose/Glucobay); 엑세나티드(exenatide)(Byetta) 또는 프라밀린티드(pramlintide); 디웨티딜 웨티다아제-4(DPP-4) 저해물질, 예를 들면, 빌다글립틴(vildagliptin) 또는 시타글립틴(sitagliptin); SGLT(sodium-dependent glucose transporter 1) 저해물질; 또는 FBPase(fructose 1,6-bisphosphatase) 저해물질이 포함된다.

[0176] 당분야에 공지되거나 현재 연구 중인 항-비만제에는 펜에틸아민(phenethylamine) 타입 흥분제(stimulant), 펜테르민(phentermine)(선택적으로, 펜플루라민(fenfluramine) 또는 덱스펜플루라민(dexfenfluramine)과 함께), 디에틸프로피온(diethylpropion)(Tenuate®), 펜디메트라진(phendimetrazine)(Prelu-2®, Bontril®), 벤즈페타민(benzphetamine)(Didrex®), 시부트라민(sibutramine)(Meridia®, Reductil®); 리모나반트(rimonabant)(Acompha®), 다른 칸나비노이드(cannabinoid) 수용체 길항물질, 옥신토모듈린(oxyntomodulin), 플루옥세틴 염산염(fluoxetine hydrochloride)(Prozac)을 비롯한 식욕 억제제(appetite suppressant); 큐넥사(Qnexa)(토피라메이트(topiramate)와 펜테르민), 엑칼리아(Excalia)(부프로피온(bupropion)과 조니사미드(zonisamide)) 또는 콘트라브(Contrave)(부프로피온(bupropion)과 날트렉손(naltrexone)); 또는 제니칼(xenical)(Orlistat) 또는 세틸리스타트(Cetilistat)(일명, ATL-962), 또는 GT 389-255와 유사한 리파아제 저해물질이 포함된다.

[0177] 본 발명의 한 측면은 저혈당증을 치료하는데 이용되는, 본 발명에서 개시된 글루카곤 항진물질의 미리 조제된 수용액에 관계한다. 본 명세서에 기술된 항진물질 조성물의 향상된 안정성과 용해도는 신속한 투여와 저혈당증 치료를 위한 글루카곤의 미리 조제된 수용액의 제조를 가능하게 한다. 한 구체예에서, 폐길화된 글루카곤 항진 물질을 함유하는 용액은 저혈당증 환자에 투여용으로 제공되고, 여기서 상기 폐길화된 글루카곤 항진물질에 연결된 PEG 사슬의 총 분자량은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤이다. 한 구체예에서, 폐길화된 글루카곤 항진물질은 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24와 SEQ ID NO: 25, 그리고 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24와 SEQ ID NO: 25의 글루카곤 항진물질 유사체, 또는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하는 글루카곤의 폐길화된 락탐 유도체로 구성된 군에서 선택되는 웨티드를 포함하는데, 여기서 상기 글루카곤 웨티드의 아미노산 잔기의 측쇄는 폴리에틸렌 글리콜 사슬에 공유 결합된다.

[0178] 본 발명에 따라서 저혈당증을 치료하는 방법은 비경구, 예를 들면, 정맥내, 복강내, 피하 또는 근육내; 척수강내, 경피, 직장, 구강, 비강 또는 흡입(inhalation)을 비롯한 임의의 표준 투여 경로를 이용하여, 본 발명에 개시된 글루카곤 항진물질을 환자에 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 조성물은 피하 또는 근육내 투여된다. 한 구체예에서, 조성물은 비경구 투여되고, 이러한 글루카곤 조성물은 주사기 내에 미리 포장된다.

[0179] 놀랍게도, 본 발명자들은 모 웨티드의 생물활성과 특이성을 유지하는 폐길화된 글루카곤 웨티드가 제조될 수 있음을 확인하였다. 하지만, PEG 사슬의 길이를 증가시키거나, 또는 복수의 PEG 사슬을 웨티드에 부착하면, 연결된 PEG의 총 분자량이 5,000 달톤을 초과하고, 변형된 글루카곤의 작용 시간을 지연시키기 시작한다. 한 구체예에 따라서, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24와 SEQ ID NO: 25의 글루카곤 웨티드, 또는 이의 글루카곤 항진물질 유사체, 또는 SEQ ID NO: 20의 서열을 포함하는 글루카곤의 폐길화된 락탐 유도체가 제시되는데, 여기서 상기 웨티드는 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하고, 연결된 PEG의 총 분자량은 5,000 달톤 초과이고, 한 구체예에서, 10,000 달톤 초과 내지 40,000 미만 달톤이다. 이를 변형된 글루카곤 웨티드는 생물활성의 상실 없이, 지연되거나 연장된 활성 시간을 갖는다. 따라서 이를 화합물을 투여된 글루카곤 웨티드의 효과를 연장하기 위하여 투여될 수 있다.

[0180]

10,000 달톤 초과의 분자량을 갖는 PEG 사슬에 공유 결합되도록 변형된 글루카곤 웨티드는 인슐린의 작용을 완충하고 당뇨병 환자에서 안정적인 혈당 수준을 유지하는데 도움이 되도록 인슐린과 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 변형된 글루카곤 웨티드는 단일 조성물로서 인슐린과 공동-투여되거나, 개별 용액으로서 동시에 투여되거나, 또는 대안으로, 인슐린과 변형된 글루카곤 웨티드는 서로에 대하여 상이한 시점에서 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 인슐린을 함유하는 조성물과 변형된 글루카곤 웨티드를 함유하는 조성물은 서로에 대하여 12 시간 이내에 투여된다. 투여된 인슐린에 대한 변형된 글루카곤 웨티드의 정확한 비율은 부분적으로, 환자의 글루카곤 수준을 결정하는 것에 좌우될 것이고, 일상적인 실험을 통하여 결정될 수 있다.

[0181]

한 구체예에 따라서, 인슐린, 그리고 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5와 이들의 글루카곤 항진물질 유사체로 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 웨티드를 함유하는 조성물이 제시되는데, 여기서 변형된 글루카곤 웨티드는 위치 17, 21, 24, 또는 21과 24에서 아미노산 측쇄에 공유 결합된 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 조성물은 인슐린과 글루카곤 유사체를 함유하는 수용액이다. 글루카곤 웨티드가 SEQ ID NO: 24 또는 SEQ ID NO: 25의 서열을 포함하는 구체예에서, PEG 사슬은 상기 글루카곤 웨티드의 위치 21 또는 24에서 공유 결합된다. 한 구체예에서, 폴리에틸렌 글리콜 사슬은 대략 10,000 내지 대략 40,000의 분자량을 갖는다.

[0182]

한 구체예에 따라서, 본 명세서에 기술된 변형된 글루카곤 웨티드는 장관의 일시 마비를 유도하는데 이용된다. 이러한 방법은 방사선학 목적에 유용하고, 폐길화된 글루카곤 웨티드, c-말단 신장을 포함하는 글루카곤 웨티드, 이들 웨티드의 이합체를 함유하는 제약학적 조성물의 효과량을 투여하는 단계를 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14와 SEQ ID NO: 15로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 위치 21 또는 24에서 아미노산 잔기에 공유 결합된, 대략 1,000 내지 40,000 달톤의 PEG 사슬을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 글루카곤 웨티드는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14와 SEQ ID NO: 15로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, PEG 사슬은 대략 500 내지 대략 5,000 달톤의 분자량을 갖는다.

[0183]

다른 구체예에서, 장관의 일시 마비를 유도하는데 이용되는 조성물은 첫 번째 변형된 글루카곤 웨티드와 두 번째 변형된 글루카곤 웨티드를 포함한다. 첫 번째 변형된 웨티드는 대략 500 내지 대략 5,000 달톤의 PEG 사슬에 공유 연결된 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24와 SEQ ID NO: 25로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 두 번째 웨티드는 대략 10,000 내지 대략 40,000 달톤의 PEG 사슬에 공유 연결된 SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24와 SEQ ID NO: 25로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다. 상기 구체예에서, 각 웨티드의 PEG 사슬은 개별 웨티드의 위치 17, 21 또는 24에서, 그리고 서로 독립적으로 아미노산 잔기에 공유 결합된다.

[0184]

소장(small intestine)에서 발견되는 자연 발생 소화 호르몬(digestive hormone)인 옥신토모듈린은 쥐 또는 인간에 투여될 때 체중 감소를 유도하는 것으로 보고되었다(참조: Diabetes 2005;54:2390-2395). 옥신토모듈린은 글루카곤의 29개 아미노산 서열(즉, SEQ ID NO: 1)과 뒤이어, SEQ ID NO: 27의 8개 아미노산 카르복시 말단 신장(KRNRNNIA)을 보유하는 37개 아미노산 웨티드이다. 따라서 본 발명자들은 옥신토모듈린의 글루카곤 웨티드 부분을 본 명세서에 기술된 변형된 글루카곤 웨티드로 치환함으로써, 화합물의 용해도와 안정성을 향상시키고 약물동태를 향상시키면서 옥신토모듈린의 생물활성(즉, 식욕 억제와 유도된 체중 감소/체중 유지)이 유지될 수 있음을 확신한다. 이에 더하여, 본 발명자들은 옥신토모듈린의 말단에서 4개의 아미노산이 제거된 본 발명의 글루카곤 웨티드를 포함하는 절두된 옥신토모듈린분자 역시 식욕을 억제하고 체중 감소/체중 유지를 유도하는데 효과적일 것임을 확신한다.

[0185]

따라서 본 발명에는 SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 카르복시 말단 신장을 보유하는 변형된 본 발명의 글루카곤 웨티드 역시 포함된다. 이들 화합물은 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위하여 개체에 투여될 수 있다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤 웨티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 더욱 포함하는, SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 20의 글루카곤 항진물질 유사체가 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위하여 개체에 투여된다. 더욱 구체적으로, 글루카곤 웨티드는 SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14와 SEQ ID NO: 15로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 상기 글루카곤 웨티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28의 아미노산 서열을 더욱 포함한다.

[0186]

엑센딘-4는 39개 아미노산으로 구성되는 웨티드이다. 이는 GLP-1로 알려져 있는 수용체의 강력한 자극물질이다.

상기 웹티드는 또한, 식욕을 억제하고 체중 감소를 유도하는 것으로 보고되었다. 본 발명자들은 글루카곤의 카르복시 말단에서 부가된 엑센딘-4의 말단 서열이 글루카곤의 생물활성을 약화시키지 않으면서 글루카곤의 용해도와 안정성을 향상시킨다는 것을 확인하였다. 한 구체예에서, 엑센딘-4의 말단에서 10개의 아미노산(즉, SEQ ID NO: 26의 서열(GPSSGAPPPS))이 본 발명의 글루카곤 웹티드의 카르복시 말단에 연결된다. 이들 용합 단백질은 식욕을 억제하고 체중 감소/체중 유지를 유도하는 액티브 활성을 가질 것으로 기대된다. 한 구체예에 따라서, 글루카곤 웹티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS) 또는 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 더욱 포함하는, SEQ ID NO: 33 또는 SEQ ID NO: 20의 글루카곤 항진물질 유사체가 체중 감소를 유도하거나 체중 증가를 예방하기 위하여 개체에 투여된다. 더욱 구체적으로, 글루카곤 웹티드는 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: 55와 SEQ ID NO: 56로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 상기 글루카곤 웹티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS) 또는 SEQ ID NO: 29의 아미노산 서열을 더욱 포함한다. 한 구체예에서, 투여된 글루카곤 웹티드 유사체는 SEQ ID NO: 64의 서열을 포함한다.

[0187] 본 발명에는 본 명세서에 기술된 변형된 글루카곤 웹티드의 다합체(multimer) 역시 포함된다. 2개 이상의 변형된 글루카곤 웹티드는 당업자에게 공지된 표준 연결제(linking agent)와 절차를 이용하여 서로 연결될 수 있다. 가령, 시스테인, 리신 오르니틴, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌 잔기로 치환된 글루카곤 웹티드(가령, SEQ ID NO: 3과 SEQ ID NO: 4)의 경우에, 이중기능성 티올 가교제(bifunctional thiol crosslinker)와 이중기능성 아민 가교제(bi-functional amine crosslinker)의 이용을 통하여 2개의 변형된 글루카곤 웹티드 사이에 이합체(dimer)가 형성될 수 있다. 이합체는 동종이합체(homodimer)이거나, 또는 대안으로, 이종이합체(heterodimer)일 수 있다. 한 구체예에서, 이합체는 글루카곤 용합 웹티드의 동종이합체를 포함하는데, 여기서 글루카곤 웹티드 부분은 SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 20, 그리고 상기 글루카곤 웹티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28(KRNR)의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 구체예에서, 이합체는 SEQ ID NO: 11의 글루카곤 항진물질 유사체의 동종이합체를 포함하는데, 여기서 글루카곤 웹티드는 상기 글루카곤 웹티드의 위치 21 또는 24에 공유 결합된 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 더욱 포함한다.

[0188] 한 구체예에 따라서, 링커를 통하여 두 번째 글루카곤 웹티드에 결합된 첫 번째 글루카곤 웹티드를 포함하는 이합체가 제시되는데, 여기서 첫 번째 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10과 SEQ ID NO: 11로 구성된 군에서 선택되는 웹티드를 포함하고, 두 번째 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 20을 포함한다. 다른 구체예에 따라서, 링커를 통하여 두 번째 글루카곤 웹티드에 결합된 첫 번째 글루카곤 웹티드를 포함하는 이합체, 그리고 이들 글루카곤 폴리웹티드의 제약학적으로 허용되는 염이 제시되는데, 여기서 첫 번째 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10과 SEQ ID NO: 11로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함하고, 두 번째 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 11을 포함한다. 다른 구체예에 따라서, 링커를 통하여 두 번째 글루카곤 웹티드에 결합된 첫 번째 글루카곤 웹티드를 포함하는 이합체, 그리고 이들 글루카곤 폴리웹티드의 제약학적으로 허용되는 염이 제시되는데, 여기서 첫 번째 글루카곤 웹티드는 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택되고, 두 번째 글루카곤 웹티드는 독립적으로, 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, 첫 번째 글루카곤 웹티드는 SEQ ID NO: 20으로 구성된 군에서 선택되고, 두 번째 글루카곤 웹티드는 독립적으로, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9와 SEQ ID NO: 11로 구성된 군에서 선택된다. 한 구체예에서, SEQ ID NO: 11의 아미노산 서열을 각각 포함하는 2개의 웹티드 사이에 이합체가 형성된다.

[0189] 한 구체예에 따라서, 키트(kit)의 일부로서 본 발명의 변형된 글루카곤 웹티드가 제공될 수 있다. 한 구체예에서, 글루카곤 항진물질을 필요 환자에 투여하기 위한 키트가 제시되는데, 상기 키트는 아래와 같이 구성된 군에서 선택되는 변형된 글루카곤 웹티드를 포함한다: 1) SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 또는 SEQ ID NO: 11의 서열을 포함하는 글루카곤 웹티드; 2) SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 20 또는 SEQ ID NO: 55의 글루카곤 항진물질 유사체, 그리고 상기 글루카곤 웹티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28(KRNR)의 아미노산 서열을 포함하는 글루카곤 용합 웹티드; 3) 글루카곤 웹티드의 아미노산 29에 연결된 SEQ ID NO: 26(GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 27(KRNRNNIA) 또는 SEQ ID NO: 28(KRNR)의 아미노산 서열을 더욱 포함하는 SEQ ID NO: 11 또는 SEQ ID NO: 51의 폐길화된 글루카곤 웹티드, 여기서 위치 17, 21 또는 24에 공유 결합된 PEG 사슬은 대략 500 내지 대략 40,000 달톤의 분자량을 갖는다. 한

구체예에서, 키트는 글루카곤/GLP-1 공동-항진물질을 포함하는데, 여기서 상기 웹티드는 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: 17과 SEQ ID NO: 18로 구성된 군에서 선택되는 서열을 포함한다.

[0190] 한 구체예에서, 글루카곤 조성물을 환자에 투여하기 위한 장치, 예를 들면, 주사기 바늘, 펜(pen) 장치, 제트 주입기(jet injector) 또는 다른 무침 주입기가 키트에 제공된다. 대안으로 또는 부가적으로, 키트는 동결 건조된 형태에서 또는 수용액에서 글루카곤 웹티드를 선택적으로 내포하는, 하나이상의 용기, 예를 들면, 바이알(vial),튜브(tube), 병(bottle), 단일 또는 복수 챔버가 있는 미리-충전된 주사기, 카트리지(cartridge), 주입 펌프(infusion pump)(외부 또는 삽입형), 제트 주입기, 미리 충전된 펜 장치 등을 포함한다. 적절하게는, 이들 키트는 사용 설명서를 또한 포함할 것이다. 한 구체예에 따라서, 키트에서 이러한 장치는 에어로졸 투약 장치(aerosol dispensing device)인데, 여기서 조성물은 에어로졸 장치 내에 미리 포장된다. 다른 구체예에서, 키트는 주사기와 바늘을 포함하고, 한 구체예에서, 무균 글루카곤 조성물이 주사기 내에 미리 포장된다.

[0191] 본 발명의 화합물은 표준 합성 방법, 재조합 DNA 기술, 또는 웹티드와 융합 단백질을 제조하는 임의의 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정한 비-자연 아미노산이 표준 재조합 DNA 기술에 의해 발현될 수 없긴 하지만, 이들의 제조를 위한 기술은 당분야에 공지되어 있다. 비-웹티드 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 가능하면, 표준 웹티드 화학 반응 이외에, 표준 유기 화학 반응에 의해 합성될 수도 있다.

[0192] [실시예]

[0193] 전반적인 합성 프로토콜:

[0194] 글루카곤 유사체는 변형된 Applied Biosystem 430 A 웹티드 합성기에서 0.2 mmole의 Boc Thr(Obz1)Pam 수지를 출발 물질로 하여 HBTU-활성화된 "Fast Boc" 단일 결합을 이용하여 합성하였다. Boc 아미노산과 HBTU는 Midwest Biotech(Fishers, IN)로부터 구입하였다. 이용된 측쇄 보호기(protecting group)는 아래와 같았다: Arg(Tos), Asn(Xan), Asp(OcHex), Cys(pMeBzl), His(Bom), Lys(2Cl-Z), Ser(Obz1), Thr(Obz1), Tyr(2Br-Z), 그리고 Trp(CHO). N-말단 His에서 측쇄 보호기는 Boc이었다.

[0195] 각 완결된 웹티딜 수지는 디메틸포름아마이드에 녹인 20% 피페리딘 용액으로 처리하여 트립토판(tryptophan)으로부터 포르밀 기(formyl group)를 제거하였다. p-크레졸(cresol)과 디메틸 설피아이드(dimethyl sulfide)의 혼재에서 액상 불화수소 절단(liquid hydrogen fluoride cleavage)을 수행하였다. 절단은 HF 기구(Penninsula Labs)를 이용하여 얼음 중탕(ice bath)에서 1시간 동안 진행시켰다. HF의 증발 이후에, 잔류물은 디에틸 에테르(diethyl ether)에 혼탁시키고, 고형 물질은 여과하였다. 각 웹티드는 30-70ml 수성 아세트산 내로 추출하고, 회색된 분량(aliquot)을 HPLC[Beckman System Gold, 0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 ml/min, 45C, 214nm, A 완충액 = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/90% 아세토니트릴, 10분간 10% 내지 80%B의 농도구배]로 분석하였다.

[0196] 214nm에서 UV를 모니터하고 5분 분획물(fraction)을 회수하면서, FPLC에서 2.2 x 25 cm Kromasil C18 칼럼 위에서 정제를 수행하였다. 균질한 분획물은 합치고 냉동 건조시켜 >95% 순도의 산물을 제공하였다. 정확한 분자 질량과 순도는 MALDI-질량 스펙트럼 분석을 이용하여 확증하였다.

[0197] 전반적인 폐길화 프로토콜(Cys-말레이미도)

[0198] 전형적으로, 글루카곤 Cys 유사체는 인산염 완충된 염수(phosphate buffered saline)(5-10 mg/ml)에 용해시키고 0.01M 에틸렌디아민 테트라아세트산(전체 용적의 10-15%)을 첨가한다. 과량(2-배)의 말레이미도 메톡시PEG 시약(Nektar)을 첨가하고, 반응물은 HPLC로 반응 진행(reaction progress)을 모니터하면서 실온에서 교반한다. 8-24 시간후, 반응 혼합물을 산성화시키고 0.1% TFA/아세토니트릴 농도구배를 이용한 정제를 위하여 예비 역상 칼럼(preparative reverse phase column)에 적하한다. 적절한 분획물은 합치고 냉동 건조시켜 원하는 폐길화된 유사체를 수득한다.

[0199] 실시예 1

[0200] 글루카곤 Cys¹⁷(1-29)과 유사한 MonoCys 유사체의 합성

[0201] 0.2 mmole Boc Thr(Obz1) Pam 수지(SynChem Inc)를 60ml 반응 용기에 위치시키고, 아래의 서열을 집어넣고, FastBoc HBTU-활성화된 단일 결합을 이용하여 변형된 Applied Biosystems 430A 웹티드 합성기에서 처리하였다.

[0202] HSQGTFTSDYSKYLDSCRAQDFVQWLMNT(SEQ ID NO: 35)

[0203] 아래의 측쇄 보호기가 이용되었다: Arg(Tos), Asp(OcHex), Asn(Xan), Cys(pMeBzl), Glu(OcHex), His(Boc),

Lys(2Cl-Z), Ser(Bz1), Thr(Bz1), Trp(CHO), 그리고 Tyr(Br-Z). 완결된 웨티딜 수지는 20% 피페리딘/디메틸포름아마이드로 처리하여 Trp 포르밀 보호를 제거하고, 이후 HF 반응 용기로 이전하고 진공에서 건조시켰다. 자석 교반 막대(magnetic stir bar)와 함께, 1.0 mL p-크레졸과 0.5 mL 디메틸 살파이드를 첨가하였다. 상기 용기는 HF 기구(Penninsula Labs)에 부착하고, 드라이아이스/메탄을 진탕에서 냉각시키고, 공기를 제거하고, 대략 10 mL 액상 불화수소(liquid hydrogen fluoride)를 용기 내에 농축하였다. 반응물은 열음 진탕에서 1 시간 동안 교반하고, 이후 HF를 진공 하에 제거하였다. 잔류물은 에틸 에테르에서 혼탁시켰다; 고체는 여과하고, 에테르로 세척하고, 웨티드를 50 mL 수성 아세트산 내로 추출하였다. 절단 추출물의 소량 샘플로 분석 HPLC[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/min, 45°C, 214nm, A 완충액 = 0.1% TFA, B 완충액 = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]를 진행하였다. 남아있는 잔류물은 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하고, Pharmacia FPLC 시스템을 이용하여 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 5 분 분획물을 회수하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% 아세토니트릴. 농도구배 = 450분간 30%B 내지 100%B.

[0204] 최고 순도 산물을 포함하는 분획물(48-52)은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 30.1 mg을 수득하였다. 산물의 HPLC 분석으로, >90%의 순도가 확인되고, MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 3429.7의 원하는 질량이 확인되었다. 글루카곤 Cys²¹, 글루카곤 Cys²⁴, 그리고 글루카곤 Cys²⁹는 유사하게 제조되었다.

실시예 2

[0206] 글루카곤-Cex와 다른 C-말단 연장된 유사체의 합성.

[0207] 285 mg(0.2 mmole) 메톡시벤즈하이드릴아민 수지(Midwest Biotech)를 60mL 반응 용기에 위치시키고, 아래의 서열을 집어넣고, FastBoc HBTU-활성화된 단일 결합을 이용하여 변형된 Applied Biosystems 430A 웨티드 합성기에서 처리하였다.

[0208] HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 36)

[0209] 아래의 측쇄 보호기가 이용되었다: Arg(Tos), Asp(OcHex), Asn(Xan), Cys(pMeBz1), Glu(OcHex), His(Boc), Lys(2Cl-Z), Ser(Bz1), Thr(Bz1), Trp(CHO), 그리고 Tyr(Br-Z). 완결된 웨티딜 수지는 20% 피페리딘/디메틸포름아마이드로 처리하여 Trp 포르밀 보호를 제거하고, 이후 HF 반응 용기로 이전하고 진공에서 건조시켰다. 자석 교반 막대(magnetic stir bar)와 함께, 1.0 mL p-크레졸과 0.5 mL 디메틸 살파이드를 첨가하였다. 상기 용기는 HF 기구(Penninsula Labs)에 부착하고, 드라이아이스/메탄을 진탕에서 냉각시키고, 공기를 제거하고, 대략 10 mL 액상 불화수소(liquid hydrogen fluoride)를 용기 내에 농축하였다. 반응물은 열음 진탕에서 1 시간 동안 교반하고, 이후 HF를 진공 하에 제거하였다. 잔류물은 에틸 에테르에서 혼탁시켰다; 고체는 여과하고, 에테르로 세척하고, 웨티드를 50 mL 수성 아세트산 내로 추출하였다. 절단 추출물의 분량에서 분석 HPLC[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/min, 45°C, 214nm, A 완충액 = 0.1% TFA, B 완충액 = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]를 진행하였다. 추출물은 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하고, Pharmacia FPLC 시스템을 이용한 용출(elution)을 위하여 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 5분 분획물을 회수하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% 아세토니트릴. 농도구배 = 450분간 30%B 내지 100%. 분획물 58-65는 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 198.1 mg을 수득하였다.

[0210] 산물의 HPLC 분석으로, 95% 초과의 순도가 확인되었다. MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, C-말단 아마이드로서 상기 산물의 4316.7의 원하는 이론적 질량의 존재가 확인되었다. 옥신토모듈린과 옥신토모듈린-KRNR은 적절하게 적하된 PAM-수지를 출발 물질로 하는 C-말단 카르복실산으로서 유사하게 제조되었다.

실시예 3

[0212] 글루카곤 Cys¹⁷ Mal-PEG-5K

[0213] 15.1 mg 글루카곤 Cys¹⁷(1-29)과 27.3 mg 메톡시 폴리(에틸렌글리콜) 말레이미드 평균 M.W.5000(mPEG-Mal-5000, Nektar Therapeutics)을 3.5 mL 인산염 완충된 염수(PBS)에 용해시키고 0.5 mL 0.01M 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)을 첨가하였다. 반응물은 실온에서 교반하고, 반응의 진행은 HPLC 분석[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/mm, 45°C, 214nm(0.5A), A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]로 모니터하였다.

[0214] 5 시간후, 반응 혼합물을 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하였다. 214nm에서 UV 파장을 모니

터하고 5분 분획물(fraction)을 회수하면서, Pharmacia FPLC에서 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% 아세토니트릴, 농도구배 = 450분간 30%B 내지 100%B. 산물에 상응하는 분획물은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 25.9 mg을 수득하였다. 상기 산물은 HPLC[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/min, 45°C, 214nm(0.5A), A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]에서 분석하였는데, 여기서 대략 90%의 순도가 확인되었다. MALDI(matrix assisted laser desorption ionization) 질량 스펙트럼 분석으로, 8700 내지 9500의 넓은 질량 범위(PEG 유도체에서 전형적)가 확인되었다. 이는 출발 글루카곤 웨티드(3429)의 질량에 대략 5,000 a.m.u의 추가를 증명한다.

[0215] 실시예 4

[0216] 글루카곤 Cys²¹ Mal-PEG-5K

[0217] 21.6 mg 글루카곤 Cys²¹(1-29)과 24 mg mPEG-MAL-5000(Nektar Therapeutics)을 3.5 mL 인산염 완충된 염수(PBS)에 용해시키고 0.5 mL 0.01M 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)을 첨가하였다. 반응물은 실온에서 교반하였다. 2 시간후, 12.7 mg의 mPEG-MAL-5000을 추가로 첨가하였다. 8 시간후, 반응 혼합물은 2.2 x 25 cm Vydac C18 예비 역상 칼럼에 적하하고, 5분 분획물(fraction)을 회수하면서, Pharmacia FPLC에서 4 mL/min으로 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% ACN. 농도구배 = 450분간 20% 내지 80%B.

[0218] 산물의 양상에 상응하는 분획물은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 34 mg을 수득하였다. 분석 HPLC[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/min, 45°C, 214nm(0.5A), A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]에 의한 상기 산물의 분석으로, 출발 글루카곤 웨티드와 상이한 균질성 산물이 확인되었다. MALDI(matrix assisted laser desorption ionization) 질량 스펙트럼 분석으로, 8700 내지 9700의 넓은 질량 범위(PEG 유도체에서 전형적)가 확인되었다. 이는 출발 글루카곤 웨티드(3470)의 질량에 대략 5,000 a.m.u의 추가를 증명한다.

[0219] 실시예 5

[0220] 글루카곤 Cys²⁴ Mal-PEG-5K

[0221] 20.1 mg 글루카곤 C²⁴(1-29)와 39.5 mg mPEG-Mal-5000(Nektar Therapeutics)을 교반하면서 3.5 mL 인산염 완충된 염수(PBS)에 용해시키고 0.5 mL 0.01M 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)을 첨가하였다. 반응물은 실온에서 7 시간 동안 교반하고, 이후 40 mg의 mPEG-MAL-5000을 추가로 첨가하였다. 대략 15 시간후, 반응 혼합물은 2.2 x 25 cm Vydac C18 예비 역상 칼럼에 적하하고 Pharmacia FPLC를 이용하여 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 5분 분획물(fraction)을 회수하였다. A 완충액 = 0.1% TFA, B 완충액 = 0.1% TFA/50% ACN. 농도구배 = 450분간 30%B 내지 100%B. 산물에 상응하는 분획물은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 45.8 mg을 수득하였다. MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 글루카곤 C²⁴(3457.8)보다 대략 5,000 a.m.u. 많은 9175.2에서 최대치를 갖는 전형적인 PEG 광역 신호가 확인되었다.

[0222] 실시예 6

[0223] 글루카곤 Cys²⁴ Mal-PEG-20K

[0224] 실온에서 교반하면서 25.7 mg 글루카곤 Cys²⁴(1-29)와 40.7 mg mPEG-Mal-20K(Nektar Therapeutics)를 3.5 mL PBS에 용해시키고, 0.5 mL 0.01M EDTA를 첨가하였다. 6 시간후, 산물에 대한 출발 물질의 비율은 HPLC에 의한 측정에서 대략 60:40이었다. 25.1 mg의 mPEG-Mal-20K를 추가로 첨가하고, 반응물은 추가로 16 시간 동안 교반하였다. 산물 비율이 별로 향상되지 않았기 때문에, 반응 혼합물은 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하고 Pharmacia FPLC에서 450분간 30%B 내지 100%B의 농도구배를 이용하여 정제하였다. A 완충액 = 0.1% TFA, B 완충액 = 0.1% TFA/50% ACN. 유속 = 4 mL/min. 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 5분 분획물(fraction)을 회수하였다. 균질성 산물을 포함하는 분획물은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 25.7 mg을 수득하였다. 분석 HPLC에 의해 측정된 순도는 ~90%이었다. MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 출발 글루카곤 C²⁴(3457.8)보다 대략 20,000 a.m.u. 많은 23,000 내지 27,000의 광역 피크가 확인되었다.

[0225] 실시예 7

[0226] 글루카곤 Cys²⁹ Mal-PEG-5K

[0227] 실온에서 교반하면서 20.0 mg 글루카곤 Cys²⁹(1-29)와 24.7 mg mPEG-Mal-5000(Nektar Therapeutics)을 3.5 mL PBS에 용해시키고, 0.5 mL 0.01M EDTA를 첨가하였다. 4 시간후, 15.6 mg의 mPEG-Mal-5000을 추가로 첨가하여 반응을 완결시켰다. 8 시간후, 반응 혼합물은 2.2 x 25 cm Vydac C18 예비 역상 칼럼에 적하하고 Pharmacia FPLC 시스템에서 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 5분 분획물(fraction)을 회수하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% ACN. 분획물 75-97은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 HPLC에서 회복된 출발 물질(분획물 58-63)과 상이한 40.0 mg의 산물을 수득하였다. 분석 HPLC[0.46 x 5 cm Zorbax C8, 1 mL/min, 45°C, 214nm(0.5A), A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/90% ACN, 농도구배 = 10분간 10%B 내지 80%B]에 의한 상기 산물의 분석으로, 95% 초과의 순도가 확인되었다. MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 출발 물질(3484.8)보다 5,540 a.m.u. 많은 8,000 내지 10,000의 질량 범위(9025.3에서 최대치)를 갖는 PEG 성분의 존재가 확인되었다.

[0228]

실시예 8

[0229] 글루카곤 Cys²⁴(2-부티로락톤)

[0230] 24.7 mg 글루카곤 Cys²⁴(1-29)에 4mL 0.05M 중탄산암모늄(ammonium bicarbonate)/50% 아세토니트릴과 5.5 μL의 2-브로모-4-하이드록시부티르산-γ-락톤 용액(900 μL 아세토니트릴에서 100 μL)을 첨가하였다. 실온에서 3 시간 동안 교반한 이후, 반응 혼합물은 105 μL의 락톤 용액을 추가로 첨가하고, 15 시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 혼합물은 10% 수성 아세트산으로 10 mL로 희석하고, 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하였다. 5분 분획물을 회수하고 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 Pharmacia FPLC에서 아세토니트릴 농도 구배(450분간 20%B 내지 80%B)를 진행하였다. 유속 = 4 mL/min, A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% ACN. 분획물 74-77은 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 7.5 mg을 수득하였다. HPLC 분석으로, 95%의 순도가 확인되고, MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 3540.7의 질량 또는 출발 물질보다 84 많은 질량단위(mass unit)가 확인되었다. 이러한 결과는 단일 부티롤락톤 모이어티의 부가와 일치한다.



[0231]

[0232] 분자량 = 3541.91

[0233] 정밀 질량(Exact Mass) = 3538

[0234] 분자식 = C155H226N42050S2

실시예 9

[0236] 글루카곤 Cys²⁴(S-카르복시메틸)

[0237] 18.1 mg 글루카곤 Cys²⁴(1-29)를 9.4mL 0.1M 인산나트륨 완충액(pH=9.2)에 용해시키고, 0.6mL 브로모아세트산 용액(아세토니트릴에서 1.3 mg/mL)을 첨가하였다. 반응물은 실온에서 교반하고, 반응 진행은 분석 HPLC로 추적하였다. 1 시간후, 0.1mL 브로모아세트산 용액을 추가로 첨가하였다. 반응물을 추가로 60분 동안 교반하고, 이후 수성 아세트산으로 산성화시키고 정제를 위하여 2.2 x 25 cm Kromasil C18 예비 역상 칼럼에 적하하였다. 5분 분획물을 회수하고 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 Pharmacia FPLC(유속 = 4 mL/min)에서 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% ACN. 분획물 26-29는 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 수 mg의 산물을 수득하였다. 분석 HPLC로, 90%의 순도가 확인되고, MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 원하는 산물에 대한 3515의 질량이 확인되었다.



[0238]

[0239] 분자량 = 3515.87

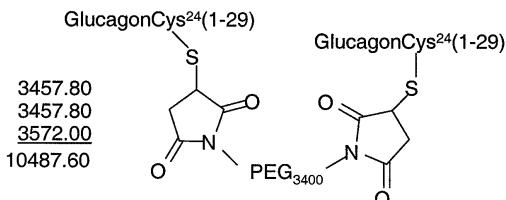
[0240] 정밀 중량 = 3512

[0241] 분자식 = C153H224N42050S2

[0242] 실시예 10

[0243] 글루카곤 Cys²⁴ 말레이미도, PEG-3.4K-이 합체

[0244] 16 mg 글루카곤 Cys²⁴와 1.02 mg Mal-PEG-Mal-3400, 폴리(에틸렌글리콜)-비스-말레이미드 평균 M.W. 3400(Nektar Therapeutics)을 3.5 인산염 완충된 염수와 0.5ml 0.01M EDTA에 용해시키고, 반응물은 실온에서 교반하였다. 16 시간후, 16 mg 글루카곤 Cys²⁴를 추가로 첨가하고, 교반을 지속하였다. 대략 40 시간후, 반응 혼합물은 Pharmacia PepRPC 16/10 칼럼에 적하하고, 2분 분획물을 회수하고 214nm(2.0A)에서 UV를 모니터하면서 Pharmacia FPLC에서 아세토니트릴 농도구배를 진행하였다. 유속 = 2 ml/min, A = 0.1% TFA, B = 0.1% TFA/50% ACN. 분획물 69-74는 합치고, 동결시키고, 냉동 건조시켜 10.4 mg을 수득하였다. 분석 HPLC로, 90%의 순도가 확인되고, MALDI 질량 스펙트럼 분석으로, 원하는 이합체와 일치하는 9500-11,000 범위에서 성분이 확인되었다.



[0245]

[0246] 실시예 11

[0247] 글루카곤 락탐의 합성

[0248] 285 mg(0.2 mmole) 메톡시벤즈하이드릴아민 수지(Midwest Biotech)를 60 ml 반응 용기에 첨가하고, Boc DEPBT-활성화된 단일 결합을 이용하여 변형된 Applied Biosystems 430A 펩티드 합성기에서 아래의 서열을 조합하였다.

[0249] HSQGTFTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNT-NH₂(12-16 락탐; SEQ ID NO: 12)

[0250] 아래의 측쇄 보호기가 이용되었다: Arg(Tos), Asp(OcHx), Asn(Xan), Glu(OFm), His(BOM), Lys(Fmoc), Ser(Bz1), Thr(Bz1), Trp(CHO), Tyr(Br-Z). Lys(Cl-Z)는 락탐이 16-20, 20-24, 또는 24-28로부터 삭제되면 위치 12에서 이용되었다. 완결된 펩티딜 수지는 Trp 포르밀 기, 그리고 Lys12와 Glu16으로부터 Fmoc와 OFm 보호를 제거하기 위하여 회전시키면서 1 시간 동안 20% 피페리딘/디메틸포름아마이드로 처리하였다. 양성 닌히드린(ninhydrin) 검사에 의한 제거의 확증 이후에, 수지는 디메틸포름아마이드와 디클로로메탄으로 순차적으로 세척하고, 이후 디메틸포름아마이드로 다시 세척하였다. 수지는 디메틸포름아마이드와 디이소프로필에틸아민(DIEA)에 녹인 520 mg(1 mmole) 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-파롤리디노-포스포늄 혼사플루오로포스페이트(PyBOP)로 처리하였다. 상기 반응은 8-10 시간 동안 진행시키고, 음성 닌히드린 반응(negative ninhydrin reaction)으로 고리화(cyclization)를 확증하였다. 수자는 디메틸포름아마이드와 디클로로메탄으로 순차적으로 세척하고, 이후 트리플루오로아세트산으로 10분 동안 처리하였다. Boc 기의 제거는 양성 닌히드린 반응으로 확증하였다. 수자는 디메틸포름아마이드과 디클로로메탄으로 세척하고 전조시키고, 이후 플루오르화수소산(HF) 반응 용기로 이전하였다. 자석 교반 막대와 함께, 500 μl p-크레졸을 첨가하였다. 상기 용기는 HF 기구(Peninsula Labs)에 부착하고, 드라이아이스/메탄을 진탕에서 냉각시키고, 공기를 제거하고, 대략 10 ml 액상 플루오르화수소산을 용기 내에 농축하였다. 반응물은 얼음 진탕에서 1 시간 동안 교반하고, 이후 HF를 진공 하에 제거하였다. 잔류 물은 에틸 에테르에서 혼탁시켰다; 고체는 여과하고, 에테르로 세척하고, 펩티드를 150 ml 20% 아세토니트릴/1% 아세트산으로 용해시켰다.

[0251] 정제되지 않은 용해된 펩티드의 분석 HPLC 조건은 [4.6 X 30 mm Xterra C8, 1.50 ml/min, 220 nm, A 완충액 0.1% TFA/10% ACN, B 완충액 0.1% TFA/100% ACN, 15분간 농도구배 5-95% B] 하에 수행하였다. 추출물은 물로 2배 회석하고, 2.2 X 25 cm Vydac C4 예비 역상 칼럼에 적하하고, Waters HPLC 시스템에서 아세토니트릴 농도구배(A 완충액 = 0.1% TFA/10% ACN, B 완충액 = 0.1% TFA/10% CAN, 15.00 ml/min의 유속에서 120분간 0-100% B의 농도구배)를 이용하여 용출하였다. 정제된 펩티드의 HPLC 분석으로, 95% 초과의 순도가 확인되고, 전

기분무 이온화(electrospray ionization) 질량 스펙트럼 분석으로, 12-16 락탐에 대한 3506 Da의 질량이 확증되었다. 16-20, 20-24와 24-28로부터 락탐은 유사하게 제조되었다.

[0252] 실시예 12

[0253] 글루카곤 용해도 분석:

[0254] 글루카곤(또는 유사체)의 용액(1 mg/ml 또는 3 mg/ml)은 0.01N HCl에서 제조한다. 100 μl 의 저장 용액(stock solution)은 0.01N HCl로 1 ml로 희석하고, UV 흡광도(absorbance)(276nm)를 측정한다. 남아있는 저장 용액의 pH는 200-250 μl 0.1M Na₂HPO₄(pH9.2)를 이용하여 pH7로 조정한다. 상기 용액은 4°C에서 하룻밤동안 방치하고, 이후 원심분리한다. 그 다음, 100 μl 의 상층액을 0.01N HCl로 1 ml로 희석하고, UV 흡광도를 측정한다(이중).

[0255] 최초 흡광도 시도(absorbance reading)는 용적에서 증가에 대하여 보상되고, 용해도 비율(percent solubility)을 확립하기 위하여 아래의 계산법이 이용된다:

$$(\text{최종 흡광도}/\text{최초 흡광도}) \times 100 = \text{용해 비율}$$

[0258] 결과는 표 1에 제시되는데, 여기서 글루카곤-Cex는 야생형 글루카곤(SEQ ID NO: 1) + SEQ ID NO: 26의 카르복시 말단 부가를 나타내고, 글루카곤-Cex R¹²는 SEQ ID NO: 39를 나타낸다.

표 1

[0260] 글루카곤 유사체에 대한 용해도 데이터

유사체	용해 비율
글루카곤	16
글루카곤-Cex, R12	104
글루카곤-Cex	87
옥신토모듈린	104
글루카곤, Cys17PEG5K	94
글루카곤, Cys21PEG5K	105
글루카곤, Cys24PEG5K	133

[0262] 실시예 13

[0263] 글루카곤 수용체 결합 분석

[0264] 글루카곤 수용체에 대한 웨티드의 친화성은 신틸레이션 근접(scintillation proximity) 측정 기술을 이용한 경쟁 결합(competition binding) 분석에서 측정하였다. 신틸레이션 근접 측정 완충액(0.05 M Tris-HCl, pH 7.5, 0.15 M NaCl, 0.1% w/v 소 혈청 알부민)에서 만들어진 웨티드의 일련의 3-배 희석액은 96 웰 백색/투명 바닥 평판(Corning Inc., Acton, MA)에서, 0.05 nM(3-[¹²⁵I]-요오도티로실) Tyr10 글루카곤(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ), 인간 글루카곤 수용체를 과다 발현하는 세포로부터 준비된 웰당 1-6 $\mu\text{g}(\text{microgram})$ 원형질 막(plasma membrane) 단편, 그리고 1 mg/웰 폴리에틸렌이민-처리된 윷점(wheat germ) 응집소 타입 A 신틸레이션 근접 측정 비드(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)와 혼합하였다. 회전 진탕기(rotary shaker)에서 800 rpm으로 5분간 진탕한 이후, 평판은 실온에서 12 시간 동안 배양하고, 이후 MicroBeta1450 액상 신틸레이션 카운터(liquid scintillation counter)(Perkin-Elmer, Wellesley, MA)에서 판독하였다. 비-특이적으로 결합된(NSB) 방사성은 검사 샘플에서 최대 농도보다 4배 높은 농도의 "차가운" 고유 리간드를 보유하는 웰에서 측정하고, 총 결합된 방사성(total bound radioactivity)은 경쟁물질 없는 웰에서 검출하였다. 특이적 결합 비율은 아래와 같이 계산하였다: 특이적인 결합 % = ((결합된-NSB)/(총 결합된-NSB)) X 100. IC₅₀ 수치는 Origin 소프트웨어(OriginLab, Northampton, MA)를 이용하여 측정하였다.

[0265] 실시예 14

[0266]

기능적 분석-cAMP 합성

[0267]

cAMP를 유도하는 글루카곤 유사체의 능력은 개똥벌레 루시페라아제(luciferase)-기초된 리포터 분석에서 측정하였다. 글루카곤- 또는 GLP-1 수용체, 그리고 cAMP 반응성(responsive element)에 연결된 루시페라아제 유전자로 공동-형질감염된 HEK293 세포는 0.25% 소 성장 혈청(Bovine Growth Serum)(HyClone, Logan, UT)으로 보충된 DMEM(Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 16 시간 동안 배양함으로써 혈청 고갈시키고, 이후 96 웰 폴리-D-리신-코팅된 "바이오코트(Biocoat)" 평판(BD Biosciences, San Jose, CA)에서 37°C, 5% CO₂에서 5 시간 동안 글루카곤, GLP-1 또는 신규한 글루카곤 유사체의 일련의 희석액과 함께 배양하였다. 배양의 종결 시점에, 100 μl(microliter)의 LucLite 발광 기질 시약(luminescence substrate reagent)(Perkin-Elmer, Wellesley, MA)을 각 웰에 첨가하였다. 평판은 짧게 진탕하고, 어둠에서 10분 동안 배양하고, MicroBeta-1450 액상 신틸레이션 카운터(Perkin-Elmer, Wellesley, MA)에서 광 출력(light output)을 측정하였다. 효과적인 50% 농도는 Origin 소프트웨어(OriginLab, Northampton, MA)를 이용하여 계산하였다. 결과는 도 3-9, 그리고 표 2-10에 제시된다.

표 2

c-말단 신장을 보유하는 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

펩티드	cAMP 유도			
	글루카곤 수용체		GLP-1 수용체	
	EC ₅₀ , nM	N*	EC ₅₀ , nM	N
글루카곤	0.22 ± 0.09	14	3.85 ± 1.64	10
GLP-1	2214.00 ± 182.43	2	0.04 ± 0.01	14
글루카곤 Cex	0.25 ± 0.15	6	2.75 ± 2.03	7
옥신토모들린	3.25 ± 1.65	5	2.53 ± 1.74	5
옥신토모들린 KRN	2.77 ± 1.74	4	3.21 ± 0.49	2
글루카곤 R12	0.41 ± 0.17	6	0.48 ± 0.11	5
글루카곤 R12 Cex	0.35 ± 0.23	10	1.25 ± 0.63	10
글루카곤 R12 K20	0.84 ± 0.40	5	0.82 ± 0.49	5
글루카곤 R12 K24	1.00 ± 0.39	4	1.25 ± 0.97	5
글루카곤 R12 K29	0.81 ± 0.49	5	0.41 ± 0.24	6
글루카곤 아마이드	0.26 ± 0.15	3	1.90 ± 0.35	2
옥신토모들린 C24	2.54 ± 0.63	2	5.27 ± 0.26	2
옥신토모들린 C24 PEG 20K	0.97 ± 0.04	1	1.29 ± 0.11	1

* 실험 횟수

[0268]

표 3

폐길화된 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

펩티드	cAMP 유도			
	글루카gon 수용체		GLP-1 수용체	
	EC ₅₀ , nM	N*	EC ₅₀ , nM	N
글루카곤	0.33 ± 0.23	18	12.71 ± 3.74	2
글루카곤 C17 PEG 5K	0.82 ± 0.15	4	55.86 ± 1.13	2
글루카곤 C21 PEG 5K	0.37 ± 0.16	6	11.52 ± 3.68	2
글루카곤 C24 PEG 5K	0.22 ± 0.10	12	13.65 ± 2.95	4
글루카곤 C29 PEG 5K	0.96 ± 0.07	2	12.71 ± 3.74	2
글루카곤 C24 PEG 20K	0.08 ± 0.05	3	결정되지 않음	
글루카곤 C24 Dimer	0.10 ± 0.05	3	결정되지 않음	
GLP-1	> 1000		0.05 ± 0.02	4

* 실험 횟수

[0269]

표 4

E16 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

고유 리간드에 대비한 효능 비율		
펩티드	GRec	GLP-1Rec
E16 Gluc-NH2	187.2	17.8
글루카곤	100.0	0.8
Gluc-NH2	43.2	4.0
NLeu3, E16 Gluc-NH2	7.6	20.6
E3, E16 Gluc-NH2	1.6	28.8
Om3, E16 Gluc-NH2	0.5	0.1
GLP-1	<0.1	100

[0270]

표 5

E16 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

고유 리간드에 대비한 효능 비율		
펩티드	GRec	GLP-1Rec
E16 Gluc-NH2	187.2	17.8
E15, E16 Gluc-NH2	147.0	9.2
E16, K20 Gluc-NH2	130.1	41.5
Gluc-NH2	43.2	4.0

[0271]

표 6

E16 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도에 대한 EC50 수치

	글루카곤 수용체			GLP-1 수용체		
펩티드	EC50 (nM)	StDev	n	EC50 (nM)	StDev	n
글루카곤	0.28	0.14	10	4.51	N/A	1
글루카곤-NH2	0.53	0.33	8	1.82	0.96	5
E16 Gluc-NH2	0.07	0.07	10	0.16	0.14	10
E16, G30 Gluc-NH2	0.41	0.36	5	0.24	0.10	5
E16, G30 Gluc-Cex	0.51	0.46	5	1.19	0.86	5
GLP-1	2214	N/A	1	0.03	0.02	9

[0272]

표 7

E16 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도에 대한 EC50 수치

	글루카곤 수용체			GLP-1 수용체		
펩티드	EC50 (nM)	StDev	n	EC50 (nM)	StDev	n
E16 글루카곤-NH2	0.07	0.07	10	0.16	0.14	10
hCSO ₃ 16 글루카곤-NH2	0.25	0.12	2	0.19	0.02	2
hE16 글루카곤-NH2	0.17	0.08	2	0.25	0.03	2
H16 글루카곤-NH2	0.45	0.3	2	0.38	0.11	2
Q16 글루카곤-NH2	0.22	0.1	2	0.39	0.08	2
D16 글루카곤-NH2	0.56	0.15	2	0.93	0.28	2
(S16) 글루카곤-NH2	0.53	0.33	8	1.82	0.96	5

[0273]

표 8

E16 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도에 대한 EC50 수치

	글루카곤 수용체			GLP-1 수용체		
펩티드	EC50 (nM)	StD	n	EC50 (nM)	StDev	n
E16 글루카곤-NH ₂	0.07	0.07	10	0.16	0.14	10
T16 글루카곤 NH ₂	0.10	0.02	3	1.99	0.48	3
G16 글루카곤 NH ₂	0.10	0.01	3	2.46	0.60	3
글루카곤 NH ₂	0.53	0.33	4	1.82	0.96	5
GLP-1	2214	N/A	1	0.03	0.02	9

[0274]

E16 Glue NH₂는 G16-COOH와 T16 Glue NH₂와 비교하여, 이들 화합물을 나란히 조사할 때, 글루카곤 수용체에서 4 배 강력하였다.

표 9

E16/락탐 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

고유 리간드에 대비한 효능 비율		
펩티드	GRec	GLP-1Rec
E24K28 Gluc-NH2 Lac	196.4	12.5
E16K20 Gluc-NH2 Lac	180.8	63.0
K12E16 Gluc-NH2 Lac	154.2	63.3
K20E24 Gluc-NH2 Lac	120.2	8.1
E16 Gluc-NH ₂	187.2	17.8
E16, K20 Gluc-NH ₂	130.1	41.5
글루카곤	100.0	0.8
Gluc-NH ₂	43.2	4.0

[0276]

표 10

GLP-1 17-26 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

	글루카gon 수용체		GLP-1 수용체	
펩티드	EC50(nM)	StD	EC50(nM)	StD
GLP-1			0.023	0.002
Gluc-NH ₂	0.159	0.023	0.009	0.000
E16 GLP-1				
E16 글루카곤 NH ₂	0.072	0.007		
E16 GLP(17-26)Glu(27-29)-NH ₂	0.076	0.004	0.014	0.001
E16 GLP(17-29)-NH ₂	0.46	0.023	0.010	0.000
E16 GLP(17-29)-NH ₂ E24, K28	0.23	0.020	0.007	
E16 GLP(17-29)-NH ₂ E24, K28 Lactam	0.16	0.017	0.007	0.000

[0277]

실시예 15

글루카곤 Cys-말레이미도 PEG 유사체에 대한 안정성 분석

각 글루카곤 유사체를 물 또는 PBS에 용해시키고, 최초 HPLC 분석을 수행하였다. pH(4, 5, 6, 7)를 조정한 이후, 이들 샘플은 37°C에서 특정된 기간 동안 항온처리하고, 상기 웨პ티드의 완전성(integrity)을 결정하기 위하여 HPLC로 재-분석하였다. 목적하는 특정 웨პ티드의 농도를 결정하고, 본래 잔존 비율(percent remaining intact)을 최초 분석과 비교하여 산정하였다. 글루카곤 Cys²¹-말레이미도PEG_{5k}에 대한 결과는 도 1과 2에 도시된다.

실시예 16

[0283] 아래의 글루카곤 웨티드는 일반적으로, 실시예 1-11에서 앞서 기술된 바와 같이 작제된다:

[0284] 아래의 모든 서열에서, "a"는 C-말단 아미드를 의미한다.

[0285] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 70)

[0286] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 71)

[0287] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 72)

[0288] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 73)

[0289] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 74)

[0290] HSQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 75)

[0291] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 76)

[0292] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 77)

[0293] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 78)

[0294] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 79)

[0295] HSQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 80)

[0296] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 81)

[0297] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 82)

[0298] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 83)

[0299] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 84)

[0300] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 85)

[0301] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 86)

[0303] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 87)

[0304] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 88)

[0305] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 89)

[0306] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 90)

[0307] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 91)

[0308] X1SQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 92)

[0309] X1 SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 93)

[0310] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 94)

[0311] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 95)

[0312] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 96)

[0313] X1SQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 97)

[0314] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 98)

[0315] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 99)

[0316] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 100)

[0317] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 101)

- [0318] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 102)
- [0319] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 103),
- [0320] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His
- [0322] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 104)
- [0323] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 105)
- [0324] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 106)
- [0325] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 107)
- [0326] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 108)
- [0327] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 109)
- [0328] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 110)
- [0329] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 111)
- [0330] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 112)
- [0331] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 113)
- [0332] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 114)
- [0333] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (SEQ ID NO: 115)
- [0334] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 116)
- [0335] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 117)
- [0336] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (SEQ ID NO: 118)
- [0337] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 119)
- [0338] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 120)
- [0339] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산
- [0341] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 121)
- [0342] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 122)
- [0343] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 123)
- [0344] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 124)
- [0345] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 125)
- [0346] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 126)
- [0347] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 127)
- [0348] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 128)
- [0349] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 129)
- [0350] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 130)
- [0351] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 131)
- [0352] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (SEQ ID NO: 132)
- [0353] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 133)

- [0354] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 134)
- [0355] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 135)
- [0356] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 136)
- [0357] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 137)
- [0358] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-Ala)
- [0360] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 138)
- [0361] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 139)
- [0362] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 140)
- [0363] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 141)
- [0364] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 142)
- [0365] HSEGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 143)
- [0366] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 144)
- [0367] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 145)
- [0368] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 146)
- [0369] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 147)
- [0370] HSEGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 148)
- [0371] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 149)
- [0372] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 150)
- [0373] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 151)
- [0374] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 152)
- [0375] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 153)
- [0376] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 154)
- [0377] X1SEGFT SDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 155)
- [0378] X1SEGFT SDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 156)
- [0379] X1SEGFT SDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 157)
- [0380] X1SEGFT SDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 158)
- [0381] X1SEGFT SDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 159)
- [0382] X1SEGFT SDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 160)
- [0383] X1SEGFT SDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 161)
- [0384] X1SEGFT SDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 162)
- [0385] X1SEGFT SDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 163)
- [0386] X1SEGFT SDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 164)
- [0387] X1SEGFT SDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 165)
- [0388] X1SEGFT SDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 166)
- [0389] X1SEGFT SDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 167)

- [0390] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 168)
- [0391] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (SEQ ID NO: 169)
- [0392] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 170)
- [0393] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 171)
- [0394] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His
- [0396] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 172)
- [0397] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 173)
- [0398] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 174)
- [0399] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 175)
- [0400] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 176)
- [0401] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 177)
- [0402] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 178)
- [0403] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 179)
- [0404] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 180)
- [0405] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 181)
- [0406] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 182)
- [0407] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (SEQ ID NO: 183)
- [0408] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 184)
- [0409] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 185)
- [0410] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (SEQ ID NO: 186)
- [0411] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 187)
- [0412] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 188)
- [0413] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산
- [0415] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 189)
- [0416] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 190)
- [0417] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 191)
- [0418] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 192)
- [0419] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 193)
- [0420] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 194)
- [0421] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 195)
- [0422] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 196)
- [0423] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 197)
- [0424] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 198)
- [0425] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 199)

- [0426] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (SEQ ID NO: 200)
- [0427] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 201)
- [0428] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 202)
- [0429] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (SEQ ID NO: 203)
- [0430] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 204)
- [0431] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 205)
- [0432] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-Ala)
- [0434] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 206)
- [0435] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 207)
- [0436] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 208)
- [0437] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 209)
- [0438] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 210)
- [0439] HSQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 211)
- [0440] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 212)
- [0441] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 213)
- [0442] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 214)
- [0443] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 215)
- [0444] HSQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 216)
- [0445] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 217)
- [0446] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 218)
- [0447] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 219)
- [0448] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 220)
- [0449] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 221)
- [0450] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 222)
- [0452] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 223)
- [0453] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 224)
- [0454] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 225)
- [0455] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 226)
- [0456] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 227)
- [0457] X1SQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 228)
- [0458] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 229)
- [0459] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 230)
- [0460] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 231)
- [0461] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 232)

- [0462] X1SQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 233)
- [0463] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 234)
- [0464] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 235)
- [0465] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 236)
- [0466] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 237)
- [0467] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 238)
- [0468] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 239)
- [0469] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0471] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 240)
- [0472] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 241)
- [0473] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 242)
- [0474] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 243)
- [0475] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 244)
- [0476] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 245)
- [0477] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 246)
- [0478] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 247)
- [0479] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 248)
- [0480] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 249)
- [0481] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 250)
- [0482] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 251)
- [0483] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 252)
- [0484] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 253)
- [0485] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 254)
- [0486] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 255)
- [0487] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 256)
- [0488] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0490] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 257)
- [0491] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 258)
- [0492] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 259)
- [0493] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 260)
- [0494] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 261)

- [0495] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 262)
- [0496] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 263)
- [0497] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 264)
- [0498] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 265)
- [0499] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 266)
- [0500] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 267)
- [0501] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 268)
- [0502] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 269)
- [0503] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 270)
- [0504] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 271)
- [0505] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 272)
- [0506] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 273)

[0508] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-Ala); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

- [0510] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 274)
- [0511] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 275)
- [0512] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 276)
- [0513] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 277)
- [0514] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 278)
- [0515] HSEGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 279)
- [0516] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 280)
- [0517] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 281)
- [0518] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 282)
- [0519] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 283)
- [0520] HSEGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 284)
- [0521] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 285)
- [0522] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 286)
- [0523] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 287)
- [0524] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 288)
- [0525] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 289)
- [0526] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 290)
- [0528] X1SEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 291)

- [0529] X1SEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 292)
- [0530] X1SEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 293)
- [0531] X1SEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 294)
- [0532] X1SEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 295)
- [0533] X1SEGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 296)
- [0534] X1SEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 297)
- [0535] X1SEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 298)
- [0536] X1SEGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 299)
- [0537] X1SEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 300)
- [0538] X1SEGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 301)
- [0539] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 302)
- [0540] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 303)
- [0541] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 304)
- [0542] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 305)
- [0543] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 306)
- [0544] X1SEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 307)
- [0545] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0547] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 308)
- [0548] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 309)
- [0549] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 310)
- [0550] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 311)
- [0551] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 312)
- [0552] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 313)
- [0553] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 314)
- [0554] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 315)
- [0555] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 316)
- [0556] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 317)
- [0557] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 318)
- [0558] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 319)
- [0559] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 320)
- [0560] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 321)
- [0561] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 322)
- [0562] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 323)

- [0563] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 324)
- [0564] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0566] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 325)
- [0567] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 326)
- [0568] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 327)
- [0569] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 328)
- [0570] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 329)
- [0571] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 330)
- [0572] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 331)
- [0573] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 332)
- [0574] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 333)
- [0575] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 334)
- [0576] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 335)
- [0577] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 336)
- [0578] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 337)
- [0579] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 338)
- [0580] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (SEQ ID NO: 339)
- [0581] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 340)
- [0582] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LVKGa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 341)
- [0583] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-A1a); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0585] HSQGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 342)
- [0586] HSQGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 343)
- [0587] HSQGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 344)
- [0588] HSQGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 345)
- [0589] X1SQGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 346)
- [0590] X1SQGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 347)
- [0591] X1SQGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 348)
- [0592] X1SQGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 349)
- [0593] 여기서 X1 = (데스-아미노)His; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

- [0595] HX2QGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 350)
- [0596] HX2QGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 351)
- [0597] HX2QGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LMNTa (SEQ ID NO: 352)
- [0598] HX2QGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LVKGa (SEQ ID NO: 353)
- [0599] 여기서 X2 = 아미노이소부티르산; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0601] HX2QGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 354)
- [0602] HX2QGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 355)
- [0603] HX2QGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LMNTa (SEQ ID NO: 356)
- [0604] HX2QGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LVKGa (SEQ ID NO: 357)
- [0605] 여기서 X2 = (D-Ala); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0607] HSEGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 358)
- [0608] HSEGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 359)
- [0609] HSEGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LMNTa (SEQ ID NO: 360)
- [0610] HSEGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LVKGa (SEQ ID NO: 361)
- [0611] X1SEGt FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 362)
- [0612] X1SEGt FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 363)
- [0613] X1SEGt FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LMNTa (SEQ ID NO: 364)
- [0614] X1SEGt FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LVKGa (SEQ ID NO: 365)
- [0615] 여기서 X1 = (데스-아미노)His; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0617] HX2EGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 366)
- [0618] HX2EGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 367)
- [0619] HX2EGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LMNTa (SEQ ID NO: 368)
- [0620] HX2EGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGAW LVKGa (SEQ ID NO: 369)
- [0621] 여기서 X2 = (D-Ala); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0623] HX2EGT FTSDY SKYLD C*RRAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 370)

- [0624] HX2EGT FTSDY SKYLD C*RAAK DFVQW LMNTa (SEQ ID NO: 371)
- [0625] HX2EGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LMNTa (SEQ ID NO: 372)
- [0626] HX2EGT FTSDY SKYLD C*QAAK EFIGW LVKGa (SEQ ID NO: 373)
- [0627] 여기서 X2 = (D-Ala); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0629] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 374)
- [0630] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 375)
- [0631] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 376)
- [0632] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 377)
- [0633] HSQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 378)
- [0634] HSQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 379)
- [0635] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 380)
- [0636] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 381)
- [0637] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 382)
- [0638] HSQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 383)
- [0639] HSQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 384)
- [0640] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (SEQ ID NO: 385)
- [0641] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 386)
- [0642] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 387)
- [0644] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 388)
- [0645] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 389)
- [0646] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 390)
- [0647] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 391)
- [0648] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 392)
- [0649] X1SQGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 393)
- [0650] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 394)
- [0651] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 395)
- [0652] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 396)
- [0653] X1SQGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 397)
- [0654] X1SQGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 398)
- [0655] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (SEQ ID NO: 399)
- [0656] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 400)
- [0657] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 401)

[0658] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His

[0660] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 402)

[0661] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 403)

[0662] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 404)

[0663] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 405)

[0664] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 406)

[0665] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 407)

[0666] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 408)

[0667] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 409)

[0668] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 410)

[0669] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 411)

[0670] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 412)

[0671] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (SEQ ID NO: 413)

[0672] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 414)

[0673] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 415)

[0674] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산

[0676] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 416)

[0677] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 417)

[0678] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 418)

[0679] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 419)

[0680] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 420)

[0681] HX2QGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 421)

[0682] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 422)

[0683] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 423)

[0684] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 424)

[0685] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 425)

[0686] HX2QGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 426)

[0687] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (SEQ ID NO: 427)

[0688] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 428)

[0689] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 429)

[0690] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-A1a)

[0692] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 430)

[0693] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 431)

- [0694] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 432)
- [0695] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 433)
- [0696] HSEGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 434)
- [0697] HSEGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 435)
- [0698] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 436)
- [0699] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 437)
- [0700] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 438)
- [0701] HSEGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 439)
- [0702] HSEGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 440)
- [0703] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (SEQ ID NO: 441)
- [0704] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 442)
- [0705] HSEGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 443)
-
- [0707] X1SEGت FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 444)
- [0708] X1SEGت FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 445)
- [0709] X1SEGت FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 446)
- [0710] X1SEGت FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 447)
- [0711] X1SEGت FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 448)
- [0712] X1SEGت FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 449)
- [0713] X1SEGت FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 450)
- [0714] X1SEGت FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 451)
- [0715] X1SEGت FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 452)
- [0716] X1SEGت FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 453)
- [0717] X1SEGت FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 454)
- [0718] X1SEGت FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (SEQ ID NO: 455)
- [0719] X1SEGت FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 456)
- [0720] X1SEGت FTSDY SKYLD EQAAK EFIAW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 457)
- [0721] 여기서 상기한 서열에서, X1 = (데스-아미노)His
-
- [0723] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 458)
- [0724] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 459)
- [0725] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 460)
- [0726] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 461)
- [0727] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMDTa (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 462)
- [0728] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LMDTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 463)
- [0729] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMDTa (SEQ ID NO: 464)

[0730] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 465)
 [0731] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 466)
 [0732] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 467)
 [0733] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 468)
 [0734] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (SEQ ID NO: 469)
 [0735] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 470)
 [0736] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 471)
 [0737] 여기서 상기한 서열에서, X2 = 아미노이소부티르산

[0739] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LM**D**Ta (SEQ ID NO: 472)
 [0740] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LM**D**Ta (SEQ ID NO: 473)
 [0741] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 474)
 [0742] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAQ DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 475)
 [0743] HX2EGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 476)
 [0744] HX2EGT FTSDY SKYLD KRRAE DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 477)
 [0745] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LM**D**Ta (SEQ ID NO: 478)
 [0746] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 479)
 [0747] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAQ DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 480)
 [0748] HX2EGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 481)
 [0749] HX2EGT FTSDY SKYLD KRAAE DFVQW LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 482)
 [0750] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (SEQ ID NO: 483)
 [0751] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (락탐 @ 12-16; SEQ ID NO: 484)
 [0752] HX2EGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LM**D**Ta (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 485)
 [0753] 여기서 상기한 서열에서, X2 = (D-Ala)

[0755] 대략 5 이상의 GLP-1/글루카곤 활성 비율을 갖는 아래의 글루카곤 펩티드 역시 실시예 1-11에서 앞서 기술된 바와 같이, 작제된다. 일반적으로, 이들 펩티드에서, 위치 2에서 AIB는 DPP IV 내성을 제공하지만 글루카곤 활성을 현저하게 감소시킨다.
 [0756] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LM**N**Ta (SEQ ID NO: 486)
 [0757] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LMNC*a (SEQ ID NO: 487)
 [0758] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LMNGG PSSGA PPPSC*a (SEQ ID NO: 488)
 [0759] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK E**F**I**A**W LMNGG PSSGA PPPSC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 489)
 [0760] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNGG PSSGA PPPSa (SEQ ID NO: 490)
 [0761] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNGG PSSGA PPPSa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 491)
 [0762] 여기서 상기한 서열에서, X2 = AIB; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

- [0764] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 492)
- [0765] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNC*a (SEQ ID NO: 493)
- [0766] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNGG PSSGA PPPSC*a (SEQ ID NO: 494)
- [0767] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVQW LMNGG PSSGA PPPSC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 495)
- [0768] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (SEQ ID NO: 496)
- [0769] HX2QGT FTSDY SKYLD ERAAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 497)
- [0770] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 498)
- [0771] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNC*a (SEQ ID NO: 499)
- [0772] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNGG PSSGA PPPSC*a (SEQ ID NO: 500)
- [0773] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNGG PSSGA PPPSC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 501)
- [0774] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (SEQ ID NO: 502)
- [0775] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 503)
- [0776] 여기서 상기한 서열에서, X2 = ADB; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0778] GLP-1/글루카곤 공동-항진물질(co-agonist)인 아래의 글루카곤 웨티드 역시 실시예 1-11에서 앞서 기술된 바와 같이 작제된다. 아미노산 16과 20 사이에 락탐 가교(lactam bridge)의 형성은 위치 2에서 치환에 의해 유발된 글루카곤 활성에서 감소를 복구한다.
- [0779] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 504)
- [0780] 여기서 상기한 서열에서, X2 = AIB; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0781] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 505)
- [0782] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 506)
- [0783] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIGW LMNGG PSSGA PPPSC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 507)
- [0784] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNGG PSSGA PPPSC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 508)
- [0785] X1SQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNGG PSSGA PPPSa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 509)
- [0786] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 510)
- [0787] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 511)
- [0788] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVQW LMNC*a (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 512)
- [0789] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 513)
- [0790] 여기서 상기한 서열에서, X1 = DMIA(알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.
- [0792] HSQGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (선택적으로, 락탐 @ 16-20과 함께; SEQ ID NO: 514)

[0793] 여기서 C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

[0795] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 517)

[0796] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (락탐 @ 16-20; SEQ ID NO: 528)

[0797] HX2QGT FTSDY SKYLD ERRAK EFIC*W LMNGG PSSGA PPPSC*a (SEQ ID NO: 531)

[0798] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFAIWF LMNGG PSSGA PPPSC*C*a (SEQ ID NO: 532)

[0799] HX2QGT FTSDY SKYLD EQAAK EFIC*W LMNGG PSSGA PPPSa (SEQ ID NO: 533)

[0800] 여기서 상기한 서열에서, X2 = AIB; C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

[0802] HSQGT FTSDYSKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 518)

[0803] X1SQGT FTSDYSKYLD EQAAK EFIC*W LMNTa (SEQ ID NO: 519)

[0804] X1SQGT FTSDYSKYLD EQAAK EFAIWF LMNC*a (SEQ ID NO: 520)

[0805] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNGG PSSGA PPPSa (SEQ ID NO: 529)

[0806] X1SQGT FTSDY SKYLD ERRAK DFVC*W LMNTa (SEQ ID NO: 530)

[0807] 여기서 상기한 서열에서, X1 = DMIA(알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산); C*는 Cys, 또는 친수성 중합체에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 20 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys, 또는 대안으로, C*는 대략 40 kD 평균 중량의 폴리에틸렌 글리콜에 부착된 Cys이다.

[0809] HSQGT FTSDYSKYLD SRRAQ DFVQW LMNTGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 521)

[0810] HSQGT FTSDYSKYLD SRRAQ DFVQW LMNGGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 522)

[0811] HSQGT FTSDYSKYLD SRRAQ DFVQW LMKGGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 523)

[0812] HSQGT FTSDYSKYLD SRRAQ DFVQW LVKGGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 524)

[0813] HSQGT FTSDYSKYLD SRRAQ DFVQW LMDGGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 525)

[0814] HSQGT FTSDYSKYLD ERRAK DFVQW LMDGGPSSGAPPPSa (SEQ ID NO: 526)

[0815] HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIWF LVKGGa (SEQ ID NO: 527)

[0816] X1X2QGT FTSDY SKYLD ERX5AK DFVX3W LMNX4 (SEQ ID NO: 61) 여기서

[0817] X1 = His, D-히스티딘, 데스아미노히스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘, 호모-히스티딘 또는 알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산(DMIA) N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 또는 이미다졸 아세트산;

[0818] X2 = Ser, D-세린, Ala, Val, 글리신, N-메틸 세린 또는 아미노이소부티르산 (AIB), N-메틸 알라닌과 D-알라닌;

[0819] X3 = Ala, Gln 또는 Cys-PEG;

[0820] X4 = Thr-CONH₂ 또는 Cys-PEG 또는 GGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 515) 또는 GGPSSGAPPPSC-PEG (SEQ ID NO: 516);

[0821] 단서로써, X3이 Cys-PEG이면, X4는 Cys-PEG 또는 GGPSSGAPPPSC-PEG(SEQ ID NO: 516)가 아니고, X2 = Ser이면, X1은 His가 아니다;

[0822]

X5 = Ala 또는 Arg.

[0824]

X1X2QGT FTSDY SKYLD EQ X5AK EFI X3W LMNX4 (SEQ ID NO: 62) 여기서

[0825]

X1 = His, D-히스티딘, 데스아미노히스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘, 호모-히스티딘 또는 알파, 알파-디메틸 이미디아졸 아세트산(DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 또는 이미다졸 아세트산;

[0826]

X2 = Ser, D-세린, Ala, Val, 글리신, N-메틸 세린 또는 아미노이소부티르산(AIB), N-메틸 알라닌과 D-알라닌;

[0827]

X3 = Ala, Gln 또는 Cys-PEG;

[0828]

X4 = Thr-CONH₂ 또는 Cys-PEG 또는 GGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 515) 또는 GGPSSGAPPPSC-PEG (SEQ ID NO: 516);

[0829]

단서로써, X3이 Cys-PEG이면, X4가 Cys-PEG 또는 GGPSSGAPPPSC-PEG(SEQ ID NO: 516)가 아니고, X2 = Ser이면, X1은 His가 아니다;

[0830]

X5 = Ala 또는 Arg.

[0832]

상기한 임의의 서열은 효능을 강화시키는데 이용될 수 있는 W10 또는 R20 치환이 포함되지만 이들에 국한되지 않는, 활성을 파괴하지 않는 추가의 변형, 예를 들면, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 변형을 포함할 수 있다. 상기한 임의의 서열은 또한, DPP IV 내성을 공여하는 변형, 다시 말하면, 고유 His가 위치 1에 존재하고 고유 Ser이 위치 2에 존재하는 변형 없이 산출될 수 있다. 이에 더하여, 상기한 임의의 화합물은 선택적으로, 배합체(conjugate), 예를 들면, 이종성 폴리펩ти드(이종성 polypeptide), 면역글로불린 또는 이의 일부분(가령, Fc 영역), 표적화제(targeting agent), 진단 라벨(diagnostic label), 또는 진단이나 치료 작용제에 선택적으로 결합될 수도 있다.

[0833]

실시예 17

[0834]

글루카곤 웨პ티드의 카르복시 말단에 연결된 SEQ ID NO: 26의 c-말단 신장을 포함하도록 변형된 아래의 글루카곤 웨პ티드는 실시예 1-11에서 앞서 기술된 바와 같이 작제하고, 실시예 14에 기술된 시험관내 분석법을 이용하여 GLP-1과 글루카곤 수용체에서 활성을 대하여 분석하였다.

[0835]

표 11에서는 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 다양한 글루카곤 유사체의 활성을 나타낸다. 상기 데이터는 SEQ ID NO: 26의 c-말단 신장을 포함하는 글루카곤 유사체의 경우에, 위치 16, 20, 28과 29에서 아미노산 치환이 GLP-1 수용체에서 유사체 활성에 영향을 줄 수 있음을 증명한다.

표 11

글루카곤-Cex 구조 활성 상관관계

글루카곤 펩티드	글루카gon 수용체		GLP-1 수용체	
	ECSO (nM)	상대적 효능 (%)	ECSO (nM)	상대적 효능 (%)
-MNT ²⁹ (SEQ ID NO: 1)	0.086	100		
-MNTG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 521)	0.14	61	1.19	2
-MNCG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 522)	0.28	30	0.31	8
-MKGG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 523)	0.61	14	0.80	3
-VKGG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 524)	1.16	7	0.21	12
-MDGG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 525)	0.12	72	0.13	19
B ¹⁴ K ²⁰ -MDGG ³⁰ PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 526)	0.22	39	0.020	125
GLP-1-VKG ³⁰ (SEQ ID NO: 527)			0.025	100

[0836]

실시예 18

표 12에서는 글루카곤과 GLP-1 수용체에서 상대적 활성을 비교하는, 다양한 글루카곤 펩티드에 대하여 측정된 시험관내 데이터를 나타낸다.

[0838]

[0839]

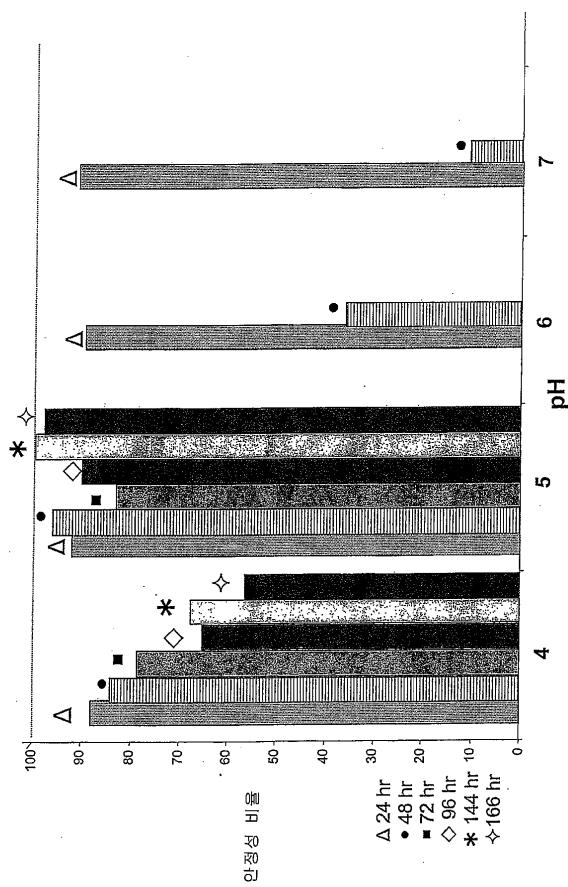
표 12

향진물질과 공동-향진물질 w/o 과 w/o PEG의 비교

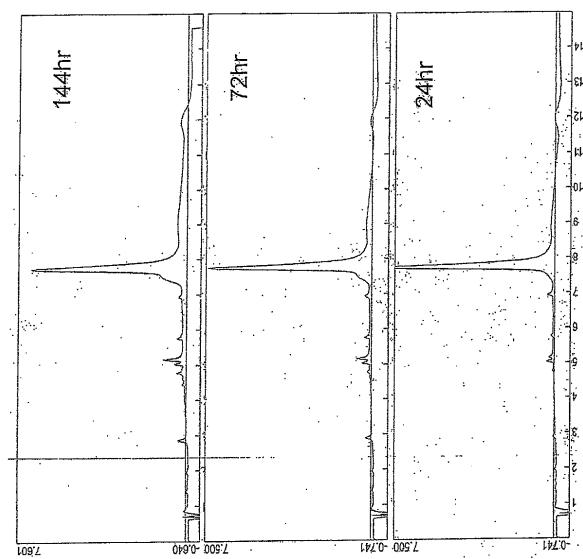
대조	고유에 대비한 효능 %			
	GR	GLP-1R		
글루카곤	100	0.78		
GLP-1	<0.01	100		
부모 w/o PEG				
고유에 대비한		고유에 대비한		
효능 %		효능 %		
향진물질	GR	GLP-1R	GR	GLP-1R
Chimera AIB2, Cys24 (SEQ ID NO: 486)	15.4	160.6	2.6	82.5
Chimera AIB2, Cys29 (SEQ ID NO: 487)	20.1	124.6	5.6	54.3
Chimera AIB2, Gly29,30 Cys40 Cex (SEQ ID NO: 488)	2.2	359.1	0.3	68.8
Chimera AIB2, Gly29,30 Cys40 Cex Lactam (SEQ ID NO: 489)	14.2	169.6	3.2	63.6
Chimera AIB2, Gly29,30 Cys24 Cex (SEQ ID NO: 490)	2.5	457.8	0.2	95.4
Chimera AIB2, Gly29,30 Cys24 Cex Lactam (SEQ ID NO: 491)	25.2	381.5	1.4	96.4
E16, K20AIB2, A18 Cys24 (SEQ ID NO: 492)	--	--	1.1	73.5
E16, K20AIB2, A18 Gly29,30 Cys24 Cex (SEQ ID NO: 496)	--	--	0.1	88.5
공동-향진물질			GR	GLP-1R
Chimera DMIA1, Cys24 Lactam (SEQ ID NO: 505)	160.7	82.5	19.1	12.5
Chimera AIB2, Cys24 Lactam (SEQ ID NO: 504)	114.2	230.4	9.2	38.0
Chimera DMIA1, Cys29 Lactam (SEQ ID NO: 506)	--	--	--	--
Chimera DMIA1, Gly29,30 Cys40 Cex Lactam (SEQ ID NO: 507)	--	--	--	--
E16, K20 DMIA1, Gly29,30 Cys40 Cex Lactam (SEQ ID NO: 508)	--	--	--	--
Chimera DMIA1, Gly29,30 Cys24 Cex Lactam (SEQ ID NO: 509)	--	--	--	--
E16, K20 DMIA1, Cys24 Lactam (SEQ ID NO: 510)	--	--	64.1	9.3
E16, K20 AIB2, Cys24 Lactam (SEQ ID NO: 517)	108.3	96.9	15.8	31.0
Chimera Cys24 (SEQ ID NO: 518)	--	--	19.8	29.3
E16, K20 DMIA1, Gly29,30 Cys24 Cex Lactam (SEQ ID NO: 513)	116.0	78.3	12.6	11.3
Chimera DMIA1, Cys29 (SEQ ID NO: 520)	--	--	5.3	27.3
Chimera DMIA1, Cys24 (SEQ ID NO: 519)	28.9	64.5	6.9	19.3

도면

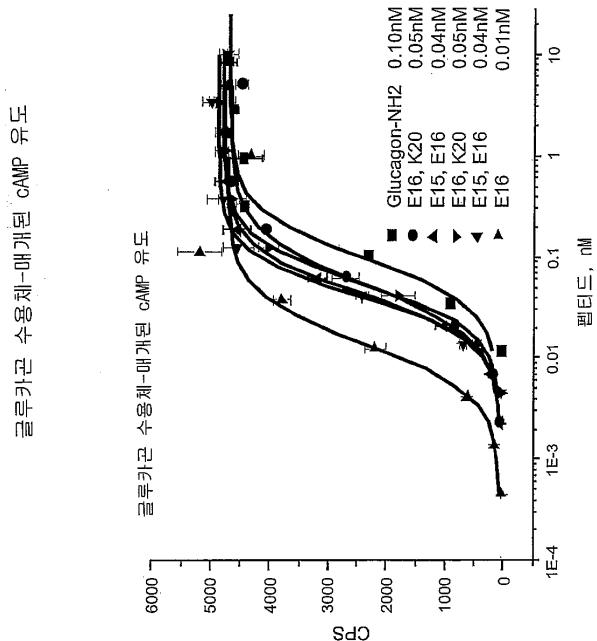
도면1

글루카곤 Cys²¹-말레이이미도PEG_{6k}(37°C)의 안정성

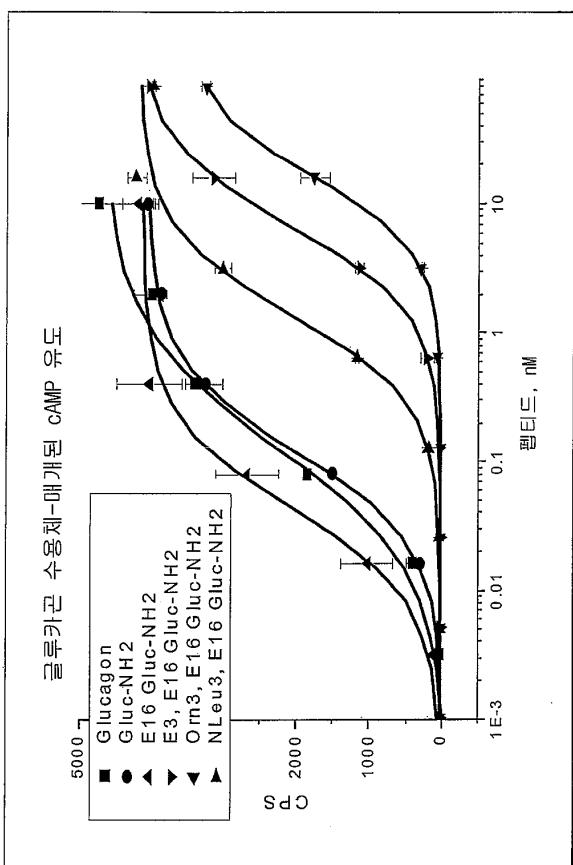
도면2

pH 5(37°C)에서 글루카곤 Cys²¹-말레이이미도PEG_{6k}의 HPLC 분석

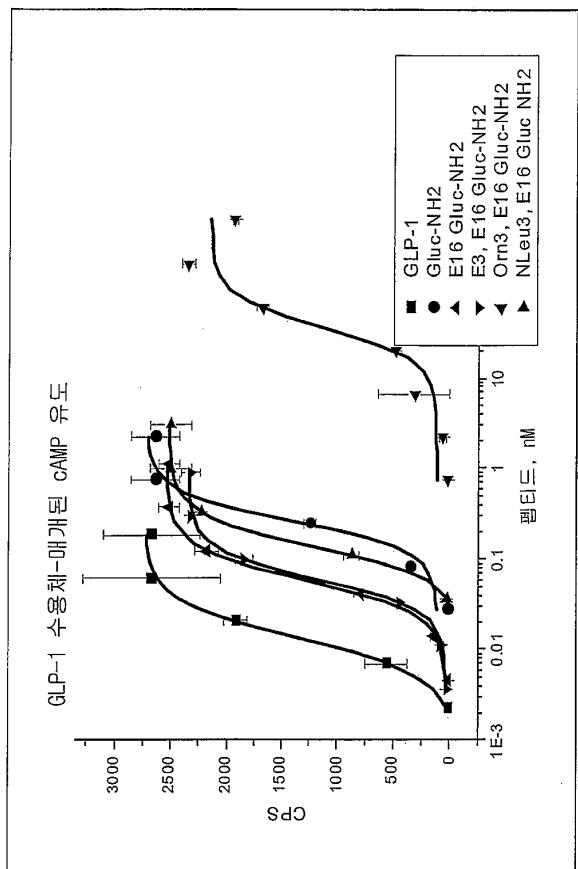
도면3



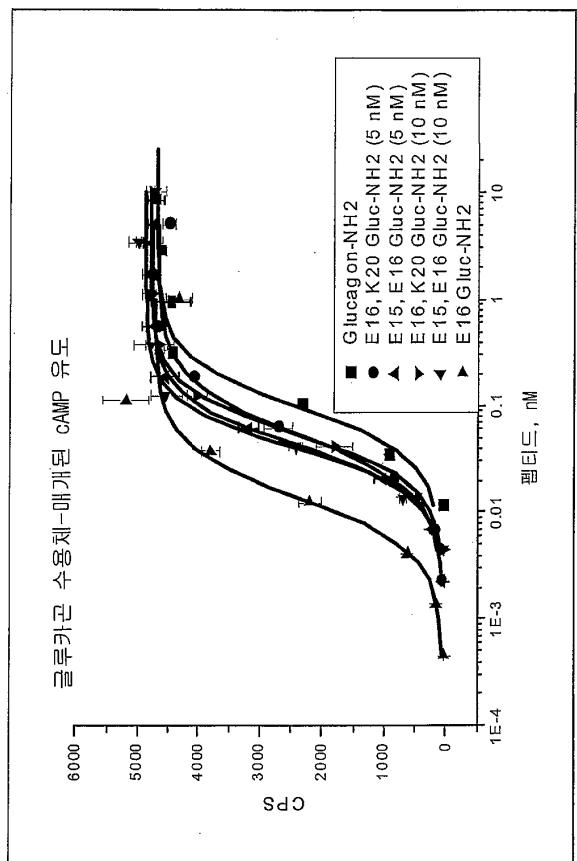
도면4a



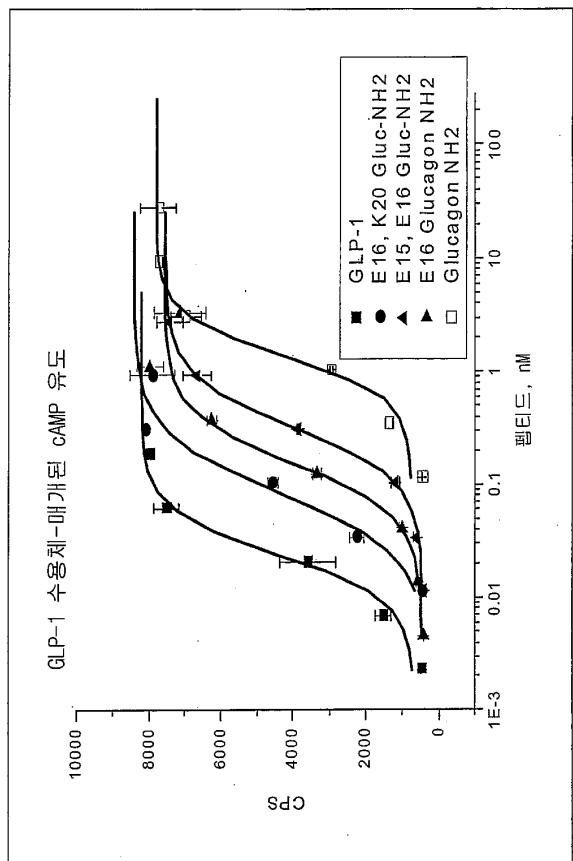
도면4b



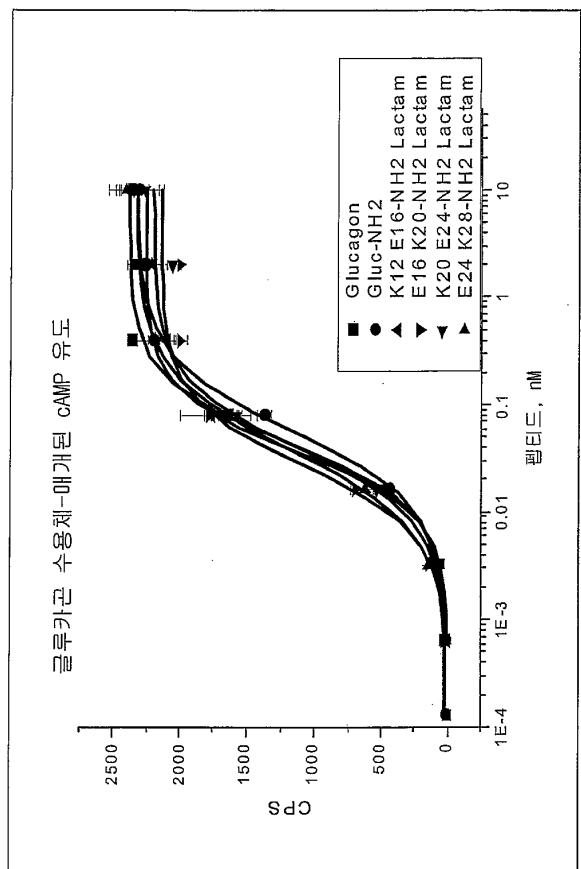
도면5a



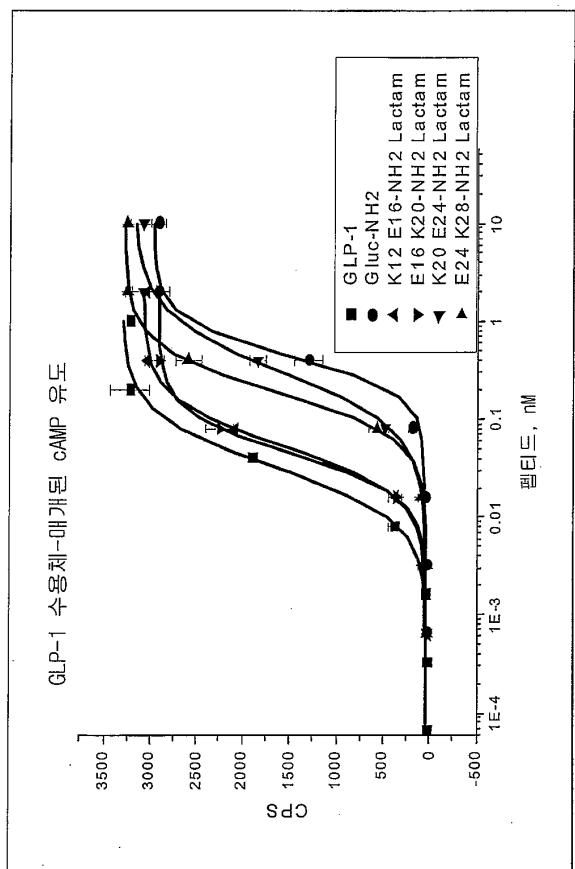
도면5b



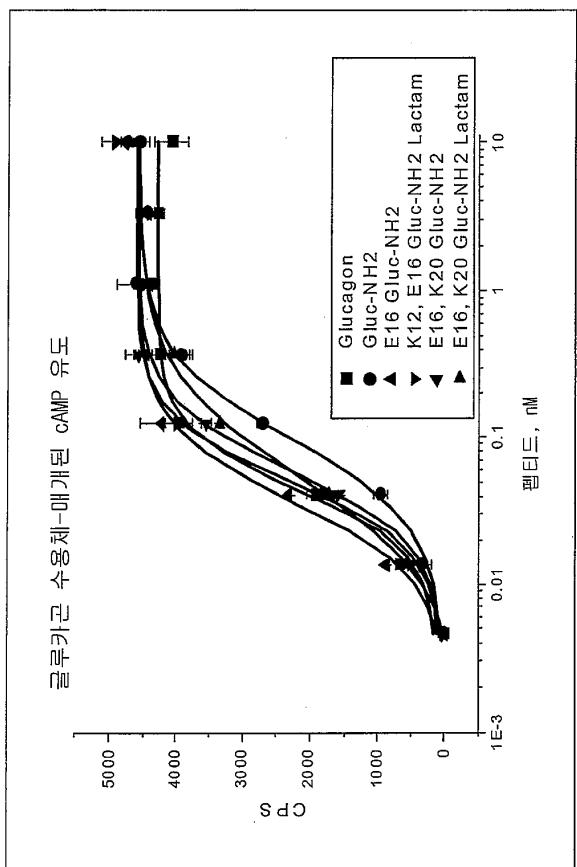
도면6a



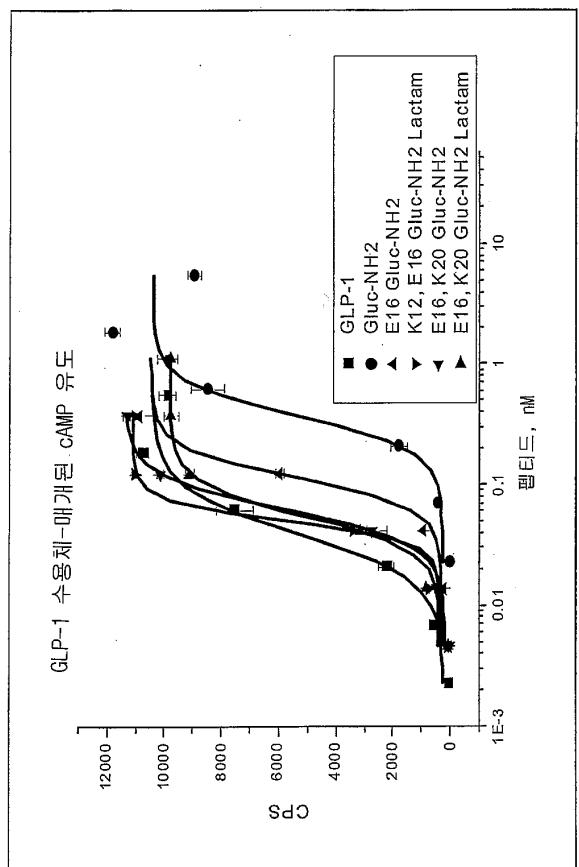
도면6b



도면7a

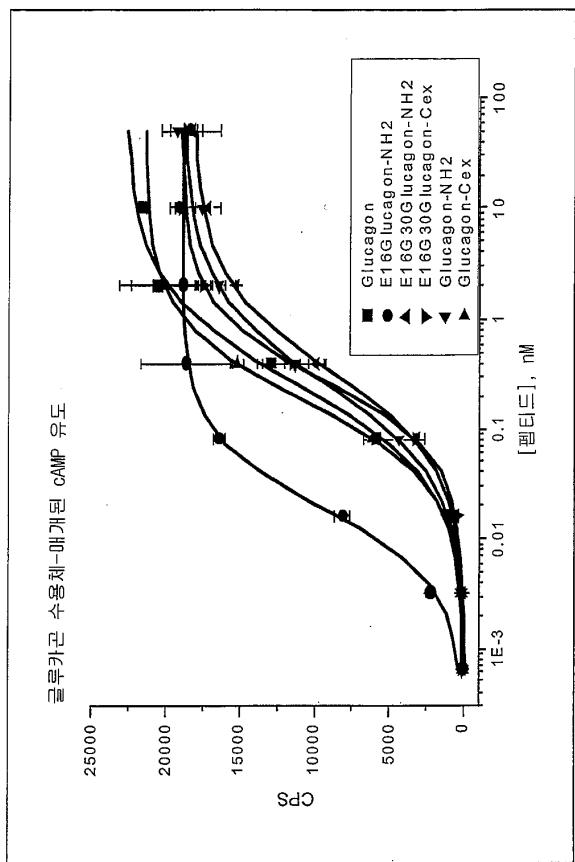


도면 7b



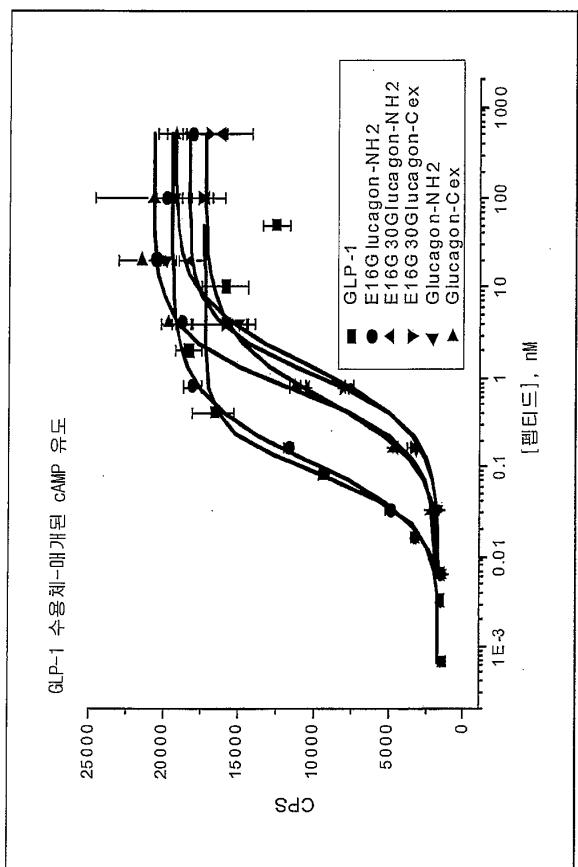
도면8a

글루카곤의 위치 16과 C-말단 변형



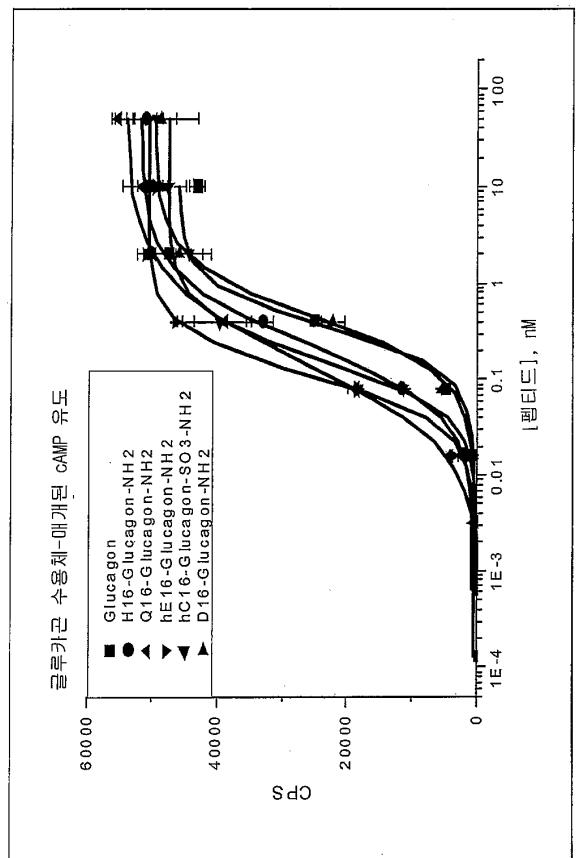
도면8b

글루카곤의 위치 16과 C-말단 변형



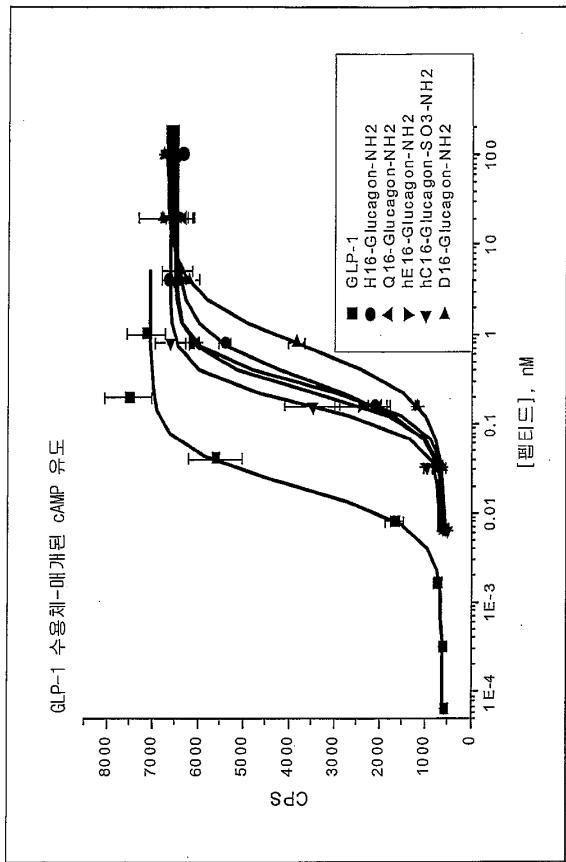
도면8c

글루카곤의 위치 16에서 치환



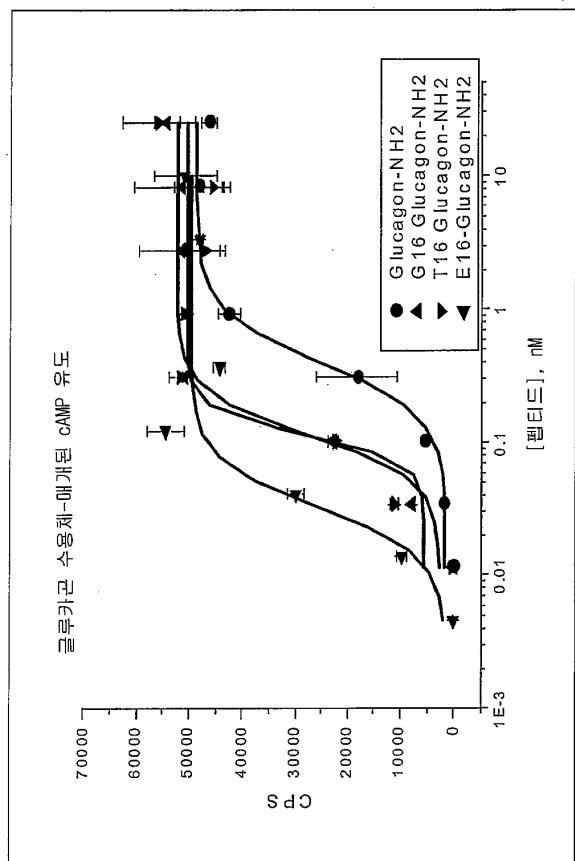
도면8d

글루카곤의 위치 16에서 치환



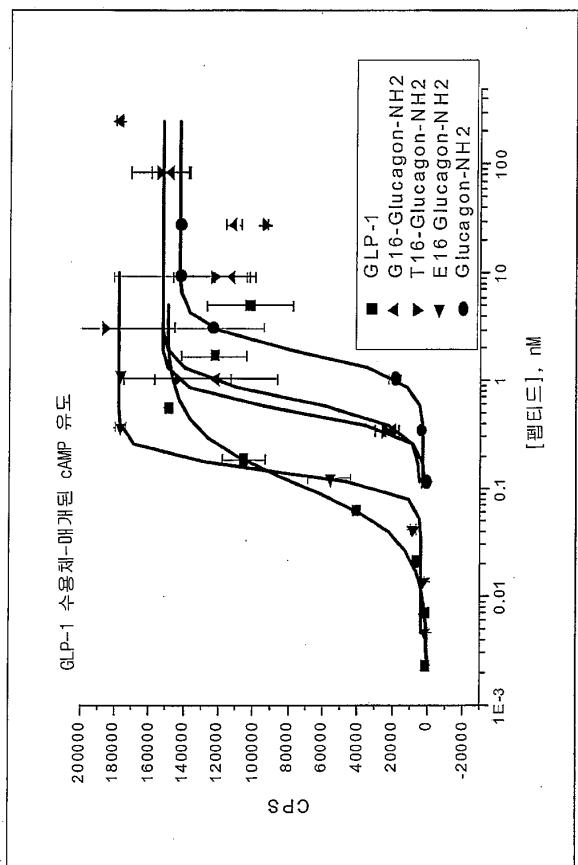
도면8e

글루카곤의 위치 16에서 치환



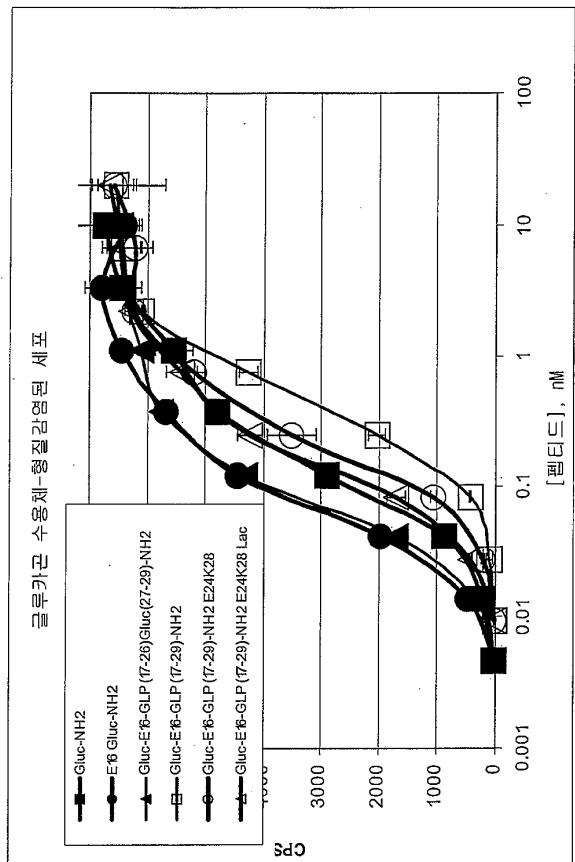
도면8

글루카곤의 위치 16에서 치환



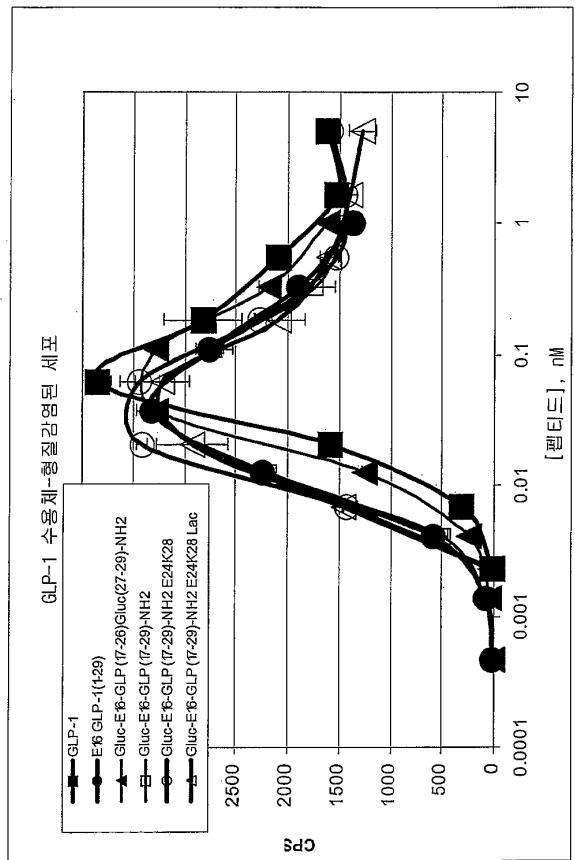
도면9a

GLP-1 17-26 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도

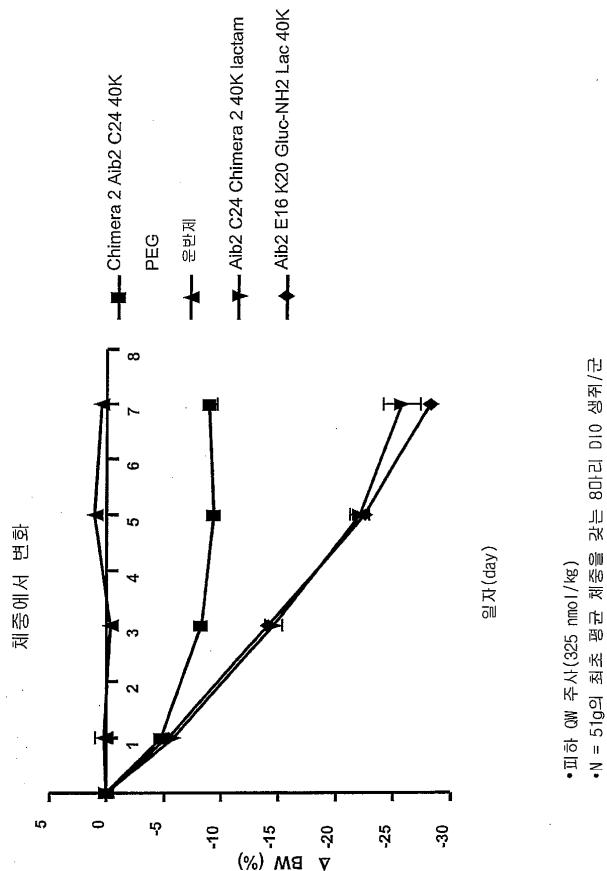


도면9b

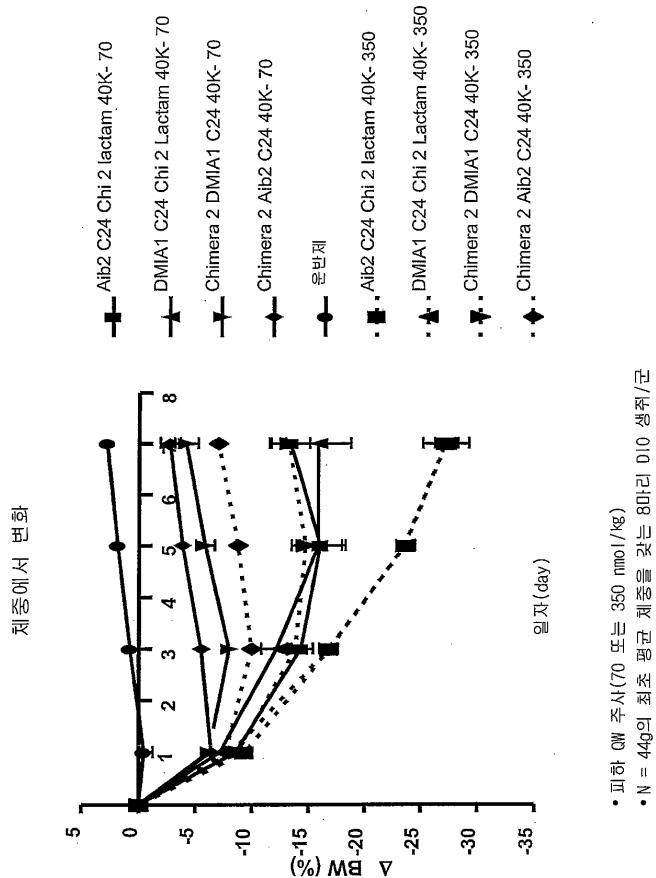
GLP-1 17-26 글루카곤 유사체에 의한 cAMP 유도



도면10a

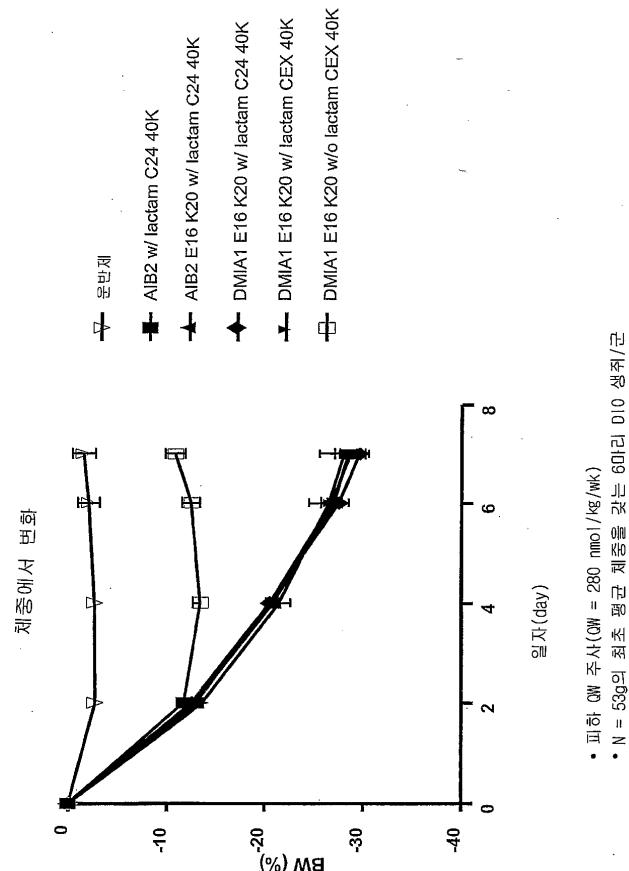


도면10b

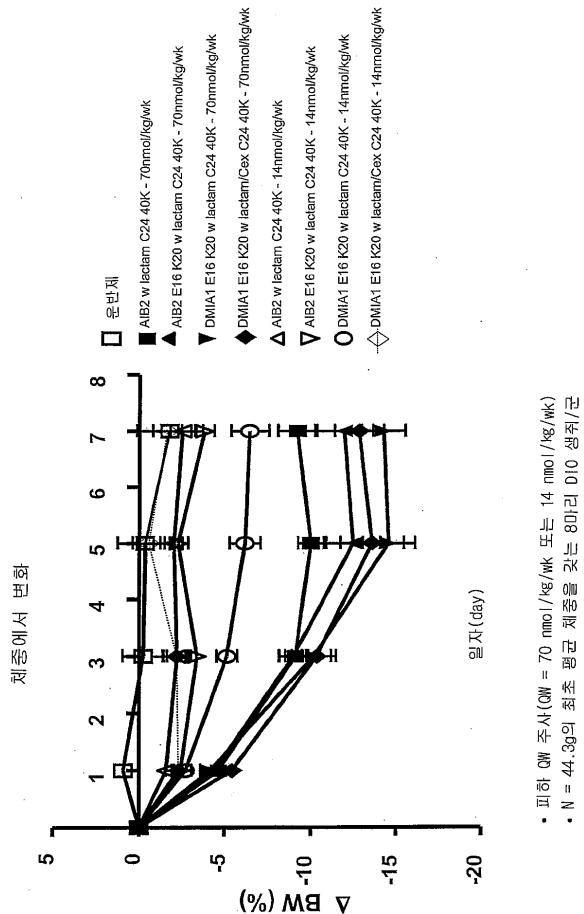


- 피하 GW 주사(70 또는 350 nmol/kg)
- N = 4kg의 최초 평균 체중을 갖는 8마리 DIO 생쥐/군

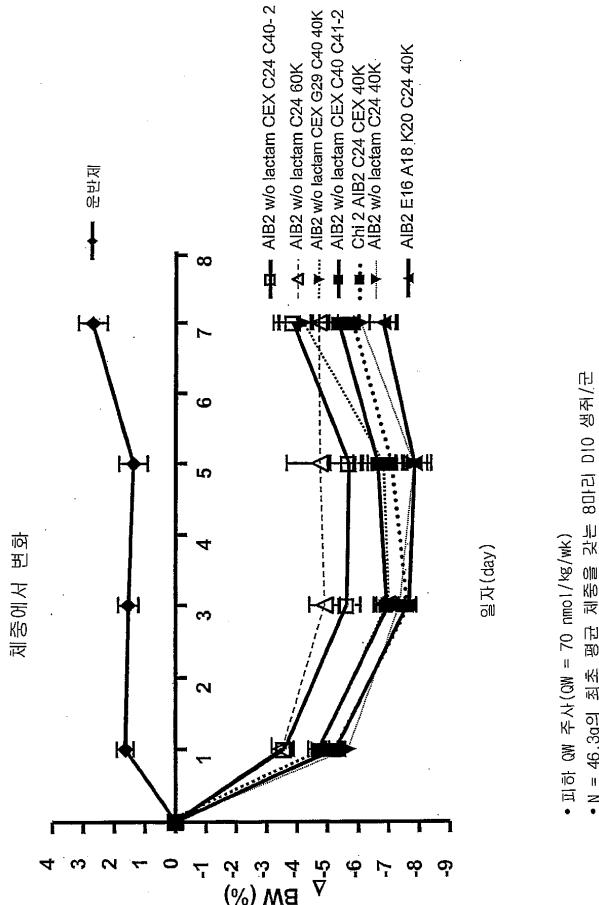
도면 10c



도면10d



도면10e



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DIMARCI, RICHARD

CHABENNE, JOE

DIMARCI, MARIA

DAY, JONATHON

PATTERSON, JAMES

SMILEY, DAVID

<120> GLUCAGON/GLP-1 RECEPTOR CO-AGONISTS

<130> 29920-204749

<140><141><150> 60/890,087

<151> 2007-02-15

<150> 60/938,565

<151> 2007-05-17

<160> 533

<170> PatentIn version 3.3

<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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> (24)..(24)

<223> Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<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> 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 20 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 12 and 16

as well as 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

as well as 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

as well as 24 and 28

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Variable amino acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ser, Ala, Gly, N-methyl Ser or aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
glucagon analogue

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> aminoisobutyric acid
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
glucagon analogue

<220><221> MOD_RES
<222> (17)..(17)

<223> Cys-PEG
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
glucagon analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> Cys-PEG
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Met, Leu or Nle
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
glucagon analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Met, Leu or Nle
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

fragment representing the carboxy terminal 10 amino
acids of 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 28

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

fragment representing the carboxy terminal 10 amino

acids of Exendin-4

<220><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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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 Xaa 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 20 and 24

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Glu or Thr

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 24 and 28

<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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: 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>

<223> (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>

> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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 or
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, 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
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
phenylalanine

<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> Description of Artificial Sequence: 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> 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, 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, 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, Lys or Asp
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl
phenylalanine

<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> Description of Artificial Sequence: 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> 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, 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, Lys or Asp
<220><221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Thr, Gly, Cys, Orn, homocysteine or acetyl
phenylalanine
<220>
<223> lactam ring between side chains at positions 12 and 16
<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> Description of Artificial Sequence: 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> 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, 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, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Cys, Orn, homocysteine or acetyl
phenylalanine

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: 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> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<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> (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, Cys, Orn, homocysteine or acetyl

phenylalanine

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 20 and 24

<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> Description of Artificial Sequence: 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> 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, 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> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Cys, Orn, homocysteine or acetyl

phenylalanine

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 24 and 28

<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> Description of Artificial Sequence: 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, 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

<220><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

<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 Ser Cys

35 40

<210> 62

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: 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, 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

<220><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

<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> Description of Artificial Sequence: 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
phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl
phenylalanine

<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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 fragment representing the carboxy terminal 10 amino

acids of Exendin-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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<

223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 20 and 24

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<220>

<223> lactam ring between side chains at positions 24 and 28

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223>

c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223>

c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <220><223> c-term amidation
 <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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
 positions 12 and 16
 <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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><

223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Aminoisobutyric acid
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aminoisobutyric acid
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aminoisobutyric acid
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aminoisobutyric acid
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><

223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20	25
----	----

<210> 303

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 304

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 305

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20

25

<210> 306

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20	25	
----	----	--

<210> 307

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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 Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly

20	25	
----	----	--

<210> 308

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><

223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><

223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20			
---------------------	--	--	--

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<400> 350

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> 351

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223>

> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><223> c-term amidation; 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>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 12 and 16

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220

><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> Aminoisobutyric acid

><220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><

221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><

<221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> D-Ala
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><223> c-term amidation; 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<220><223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<220><223> lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 497

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 498

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Cys-PEG
 <220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <220><223> c-term amidation
 <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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 504

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

1 5 10 15

Glu 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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

<210> 510
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20
<400> 510
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> 511
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at

positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at
positions 16 and 20

<400> 517

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

1 5 10 15

Glu 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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><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> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> ALPHA, ALPHA-DIMETHYL IMIDIAZOLE ACETIC ACID

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: 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> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><223> c-term amidation

<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<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
<220><223> c-term amidation
<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> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Aminoisobutyric acid
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG

<220><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