

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0110174 (43) 공개일자 2011년10월06일
(51) Int. Cl. <i>A61K 38/26</i> (2006.01) <i>C07K 14/605</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01)		(71) 출원인 인디애나 유니버시티 리서치 앤드 테크놀로지 코퍼레이션 미합중국 인디애나주 46202 인디애나폴리스 10번가 웨스트 351
(21) 출원번호 10-2011-7016193 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월18일 심사청구일자 없음		(72) 발명자 다마치, 리차드, 디. 미국, 인디애나 46033, 카멜, 윌밍톤 드라이브 10890 쿠오, 빈빈 미국, 인디애나 47403, 블루밍턴, 더블유. 베드락 로드 5684
(85) 번역문제출일자 2011년07월13일 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/068745 (87) 국제공개번호 WO 2010/071807 국제공개일자 2010년06월24일		
(30) 우선권주장 61/139,210 2008년12월19일 미국(US) (뒷면에 계속)		(74) 대리인 강명구

전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 아미드 기반 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드럭

(57) 요약

글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드럭 제제가 제공되는데, 여기서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 아미드 결합 결합을 통하여 글루카곤 슈퍼패밀리에 이가펩티드의 결합을 통하여 변형되었다. 여기에서 공개되는 프로드럭은 연장된 반감기를 가지며, 화학적 불안정성에 의해 나타나는 비-효소 반응을 통하여 생리학적 조건에서 활성형으로 전환된다.

(30) 우선권주장

61/144,271 2009년01월13일 미국(US)

61/187,556 2009년06월16일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조를 포함하는 프로드럭:

A-B-Q;

이 구조에서,

Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드이며;

A는 아미노산 또는 하이드록시 산이며;

B는 A-B와 Q의 아민 사이에 아마이드 결합을 통하여 Q에 연결된 N-알킬화된 아미노산이며;

여기서 A, B, 또는 A-B에 연결된 Q의 아미노산은 비-암호화된 아미노산이며, Q로부터 A-B의 화학적 절단 반감기 ($t_{1/2}$)는 생리학적 조건하에서 PBS내에서 최소한 약 1 시간 내지 약 1 주일이 된다.

청구항 2

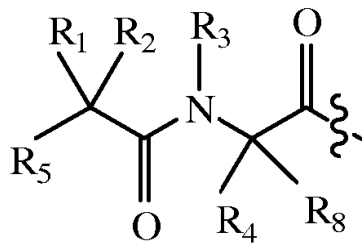
청구항 1에 있어서, 생리학적 조건하에서 Q로부터 A-B의 화학적 절단 반감기는 DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액내에서 Q로부터 A-B의 절단 반감기의 2배 이하가 되는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 3

청구항 2에 있어서, DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액은 혈청인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 4

청구항 1-3중 임의의 항에 있어서, A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



I

상기 식에서,

R_1 , R_2 , R_4 및 R_8 은 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_1$ - C_{18} 알킬)OH, $(C_1$ - C_{18} 알킬)SH, $(C_2$ - C_3 알킬)SCH₃, $(C_1$ - C_4 알킬)CONH₂, $(C_1$ - C_4 알킬)COOH, $(C_1$ - C_4 알킬)NH₂, $(C_1$ - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_3 - C_6 사이클로알킬), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , $(C_1$ - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬 (W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 W_1 는 N, S 및 O으로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는

R_1 및 R_2 는 이들에 부속된 원자들과 함께 C_3 - C_{12} 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하고; 또는

R_4 및 R_8 는 이들에 부속된 원자들과 함께 C_3 - C_6 사이클로알킬을 형성하며;

R_3 는 C_1 - C_{18} 알킬, $(C_1$ - C_{18} 알킬)OH, $(C_1$ - C_{18} 알킬)NH₂, $(C_1$ - C_{18} 알킬)SH, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 그리고 $(C_1$ - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는

R_4 및 R_3 는 이들에 부속된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클 링을 형성하고;

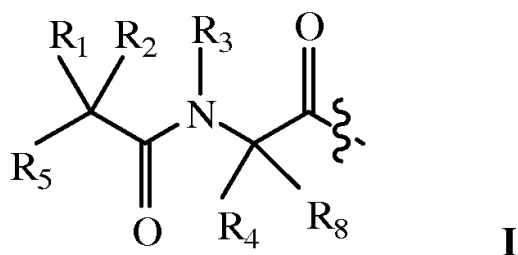
R₅는 NHR₆ 또는 OH이며;

R₆은 H, C₁-C₈ 알킬이거나 또는 R₆ 및 R₂는 이들에 부착된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

R₇은 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 5

청구항 1-3중 임의의 항에 있어서, A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



상기 식에서

R₁, R₂, R₄ 및 R₈은 H, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂)⁺NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴), 및 C₁-C₁₂ 알킬(W₁)C₁-C₁₂ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 W₁은 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는 R₁ 및 R₂는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R₄ 및 R₈는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₁₈ 알킬)NH₂, (C₁-C₁₈ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆)사이클로알킬, (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 (C₁-C₄ 알킬)(C₃-C₉ 헤테로아릴)으로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃는 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

R₆는 H, C₁-C₈ 알킬이거나 또는 R₆ 및 R₂는 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 및 할로로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 6

청구항 4 또는 5에 있어서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 7

청구항 4 또는 6에 있어서,

이때

R₁ 및 R₈는 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이며;

R₂ 및 R₄는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알

킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

R₅ 는 NHR₆이고;

R₆ 는 H, C₁-C₈ 알킬인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 8

청구항 5 또는 6에 있어서,

이때

R₁ 및 R₈ 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이며;

R₂ 및 R₄ 는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이며;

R₅ 는 NHR₆이고;

R₆ 는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고; 그리고

R₇ 은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 9

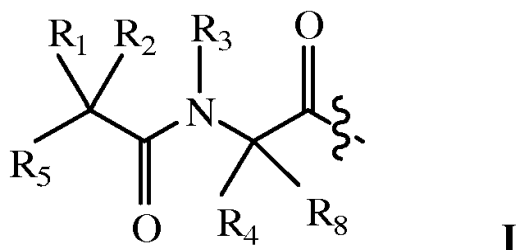
청구항 1-8중 임의의 항에 있어서, 여기서 1차 아민은 Q의 N-말단 아미노산의 알파 아미노 기인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 10

청구항 9에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학 적 조건하에 PBS내에서 약 1 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



상기 식에서

R₁ 및 R₂ 는 독립적으로 C₁-C₁₈ 알킬 또는 아릴이며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

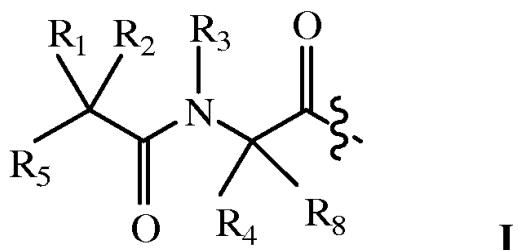
R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이며;

R₄ 및 R₈는 각각 수소이고; 그리고

R₅는 아민이다.

청구항 12

청구항 10에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



상기 식에서

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₁₈ 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇이며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이며;

R₄ 및 R₈은 각각 수소이고; 그리고

R₅는 NH₂이며; 그리고

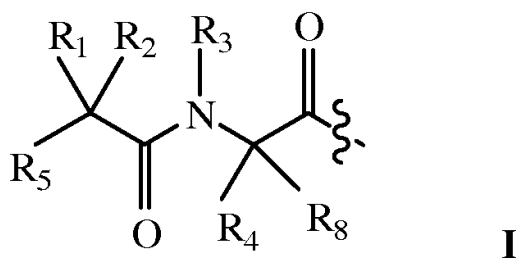
R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 13

청구항 9에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 6 시간 내지 약 24 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



상기 식에서,

R₁ 및 R₂는 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 또는 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₈는 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

R₅는 아민이고;

단, R₁ 및 R₂는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R₄ 및 R₈ 중 하나는 수소다. 다.

청구항 15

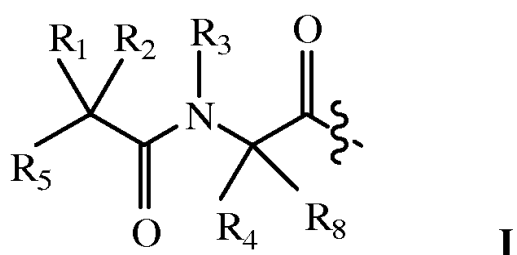
청구항 9에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 12 시간 내지 약 72 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 16

청구항 15에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 12 시간 내지 약 72 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 17

청구항 15 또는 16에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로그래:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄ 및 R₈는 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

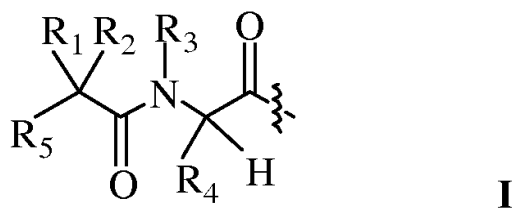
R₅는 NH₂이며; 그리고

R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고;

단, R₁ 및 R₂는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R₄ 및 R₈ 중 최소한 하나는 수소다.

청구항 18

청구항 17에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로그래:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)NH₂로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R_3 은 C_1-C_8 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

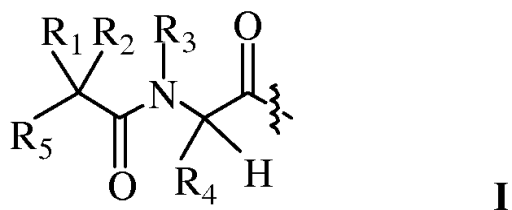
R_4 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

R_5 는 NH_2 이며; 그리고

단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

청구항 19

청구항 18에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_3 은 C_1-C_6 알킬이고;

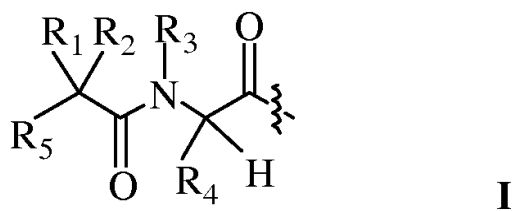
R_4 는 수소이고; 그리고

R_5 는 NH_2 이며; 그리고

단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

청구항 20

청구항 17에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R_3 은 C_1-C_8 알킬이고;

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

R_5 는 NH_2 이며; 그리고

R_7 는 수소, C_1-C_8 알킬, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬) OH 로 구성된 군으로부터 선택되고;

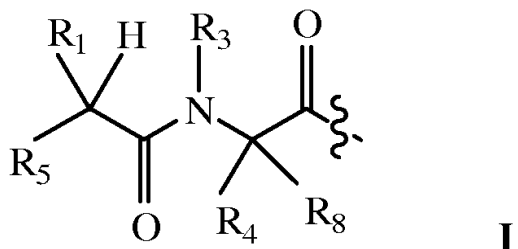
단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

청구항 21

청구항 9에 있어서, A-B-Q의 $t_{1/2}$ 은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 72 시간 내지 약 168 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 22

청구항 21에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R_1 는 H, C_1-C_8 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

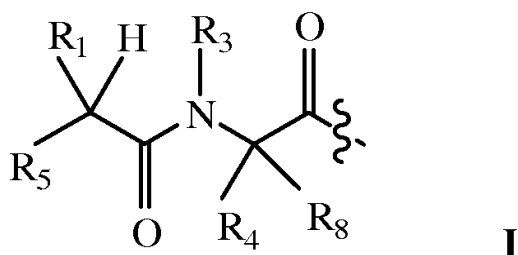
R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실이며; 그리고

단서 조건으로 R_1 이 알킬 또는 아릴이면, R_1 과 R_5 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4-11 헤테로사이클 링을 형성한다.

청구항 23

청구항 21에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 식에서,

R_1 는 H, C_1-C_8 알킬, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이거나, 또는 R_6 와 R_1 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

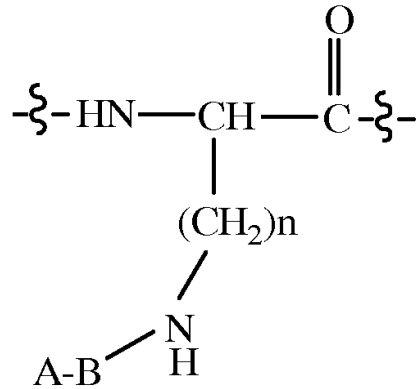
R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_0-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_0-C_4$ 알킬) OH , 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

단서 조건으로 R_1 이 알킬 또는 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 이면, R_1 과 R_5 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께

4-11 헤테로사이클 링을 형성한다.

청구항 24

청구항 1-8중 임의의 항에 있어서, 여기서 1차 아민은 Q의 내부 아미노산의 측쇄 아미노산기이며, 이때 내부 아미노산은 화학식 V의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



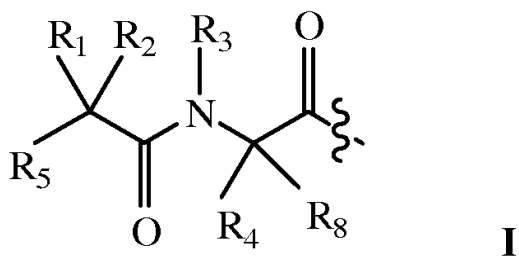
여기서 n은 1 내지 4에서 선택된 정수다.

청구항 25

청구항 24에 있어서, A-B-Q의 $t_{1/2}$ 은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 1 시간 인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R_1 및 R_2 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬 또는 아릴이며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(\text{CH}_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9 이고;

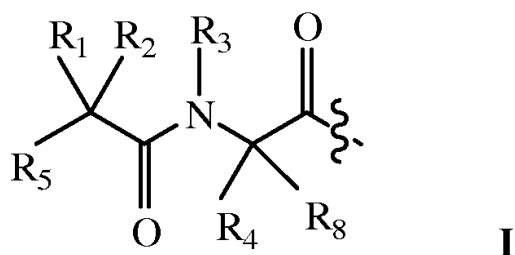
R_3 은 $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 알킬이고;

R_4 및 R_8 는 각각 수소이고; 그리고

R_5 는 아민이다.

청구항 27

청구항 25에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₈ 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇이며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

R₄ 및 R₈은 각각 수소이고;

R₅는 NH₂이며; 그리고

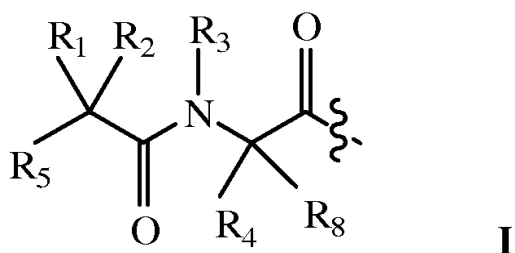
R₇은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 28

청구항 24에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 6 시간 내지 약 24 시간 인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₈ 알킬 또는 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나, 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

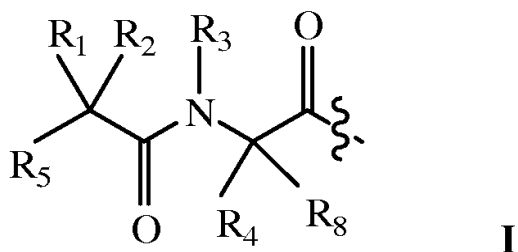
R₄ 및 R₈은 각각 C₁-C₁₈ 알킬이거나 아릴이고;

R₅는 아민 또는 N-치환된 아민이며;

단서 조건으로 R₁ 과 R₂는 모두 수소가 아니며, 그리고 R₄ 및 R₈ 중 하나는 수소이다.

청구항 30

청구항 28에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서,

R_1 및 R_2 는 H, C_1 - C_8 알킬, 그리고 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{18} 알킬 또는 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 이며;

R_5 는 NHR_6 이고;

R_6 는 H 또는 C_1 - C_8 알킬이거나, 또는 R_6 와 R_2 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

R_7 는 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬)CONH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)COOH, $(C_0$ - C_4 알킬)NH₂, $(C_0$ - C_4 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

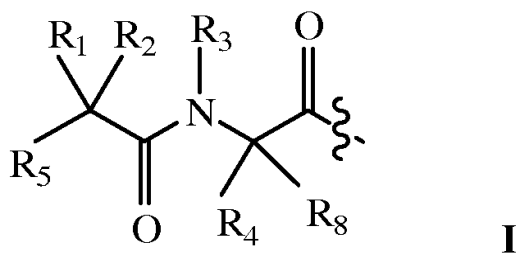
단서 조건으로 R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R_4 및 R_8 중 최소한 하나는 수소다.

청구항 31

청구항 24에 있어서, A-B-Q의 $t_{1/2}$ 은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 72 시간 내지 약 168 시간 인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 32

청구항 31에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R_1 및 R_2 는 H, C_1 - C_{18} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이고;

R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

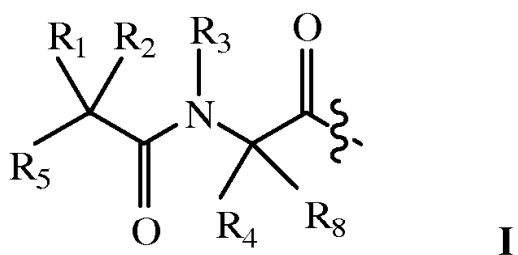
R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실이며; 그리고

단서 조건으로 R_1 및 R_2 가 모두 독립적으로 알킬 또는 아릴이면, R_1 및 R_2 중 하나는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 R_5 에 연결

되며, 여기서 p는 2-9이다.

청구항 33

청구항 31에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서,

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₁₈ 알킬, 그리고 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이고;

R₄ 및 R₈은 각각 수소이며;

R₅는 NHR₆ 또는 OH이고;

R₆는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆와 R₁은 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클링을 만들고; 그리고

R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고

단서조항으로, R₁ 및 R₂가 모두 독립적으로 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇인 경우, R₁ 및 R₂중 하나는 -(CH₂)_p를 통하여 R₅에 연결되며, 여기서 p는 2-9이다.

청구항 34

청구항 24-33중 임의의 항에 있어서, 여기서 화학식 V의 아미노산은 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29에 대응하는 위치 Q에 있는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 35

청구항 1-8중 임의의 항에 있어서, 여기서 1차 아민은 Q의 방향족 아미노산의 아릴상에 치환체인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 36

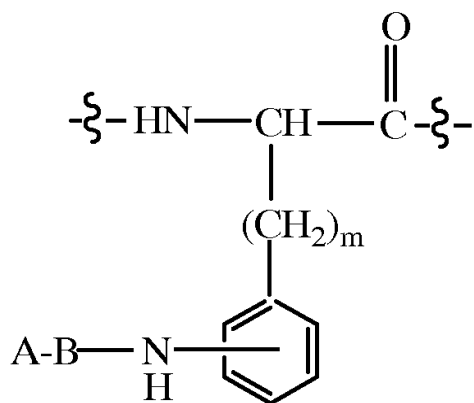
청구항 35에 있어서, 여기서 상기 방향족 아미노산은 Q의 내부 아미노산인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 37

청구항 35 또는 36에 있어서, 여기서 상기 방향족 아미노산은 아미노-Phe, 아미노-나프틸 알라닌, 아미노 트립토판, 아미노-페닐-글리신, 아미노-호모-Phe, 및 아미노 티로신으로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 38

청구항 35 또는 36에 있어서, 여기서 상기 방향족 아미노산은 화학식 III의 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



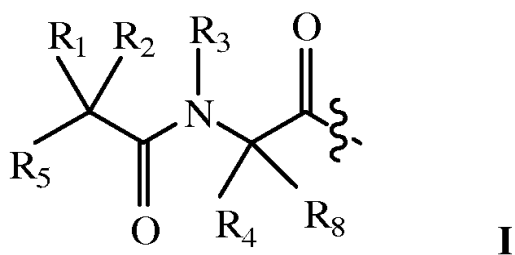
여기서 m 은 0 내지 3의 정수다.

청구항 39

청구항 35-38중 임의의 항에 있어서, A-B-Q의 $t_{1/2}$ 은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 1 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 알킬 또는 아릴이며;

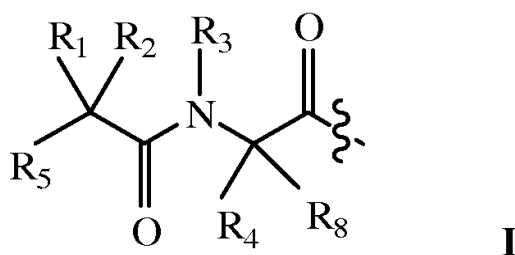
R_3 은 $\text{C}_1\text{--C}_{18}$ 알킬이거나 또는 R_4 및 R_8 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, $\text{C}_1\text{--C}_{18}$ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

R_5 는 아민 또는 하이드록실이다.

청구항 41

청구항 39에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서,

R_1 및 R_2 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{--C}_8$ 알킬 또는 $(\text{C}_0\text{--C}_4 \text{ 알킬})(\text{C}_6\text{--C}_{10} \text{ 아릴})\text{R}_7$ 이며;

R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되며;

R₅는 NH₂ 또는 OH이며; 그리고

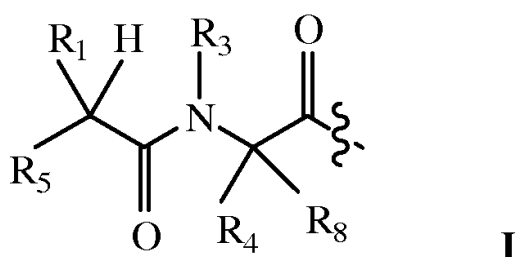
R₇ 는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 42

청구항 35-38중 임의의 항에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 6 시간 내지 약 24 시간인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 43

청구항 42에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서,

R₁ 는 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

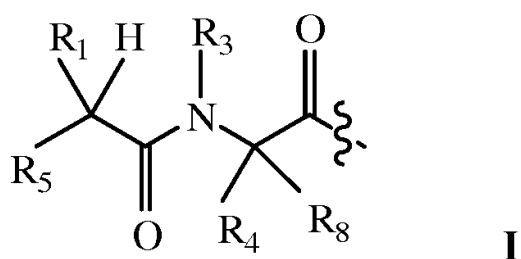
R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

R₅는 아민 또는 N-치환된 아민이다.

청구항 44

청구항 42에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R₁ 는 H, C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되고;

R₃ 은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄ 및 R₈는 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

R₅는 NHR₆이며;

R₆는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆와 R₁은 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

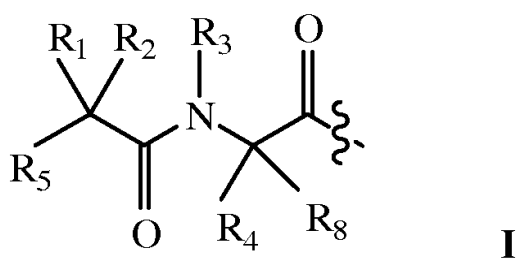
R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 45

청구항 35-38중 임의의 항에 있어서, A-B-Q의 t_{1/2}은 생리학 적 조건하에 PBS내에서 약 72 시간 내지 약 168 시간 인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 46

청구항 45에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고;

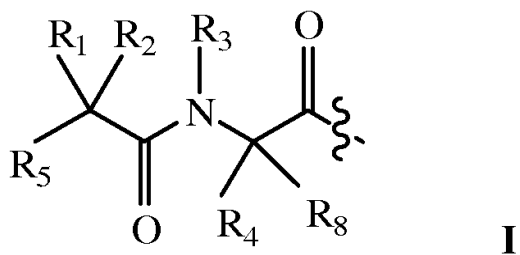
R₃은 C₁-C₁₈알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;;

R₄ 및 R₈는 각각 수소이고;

R₅는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 47

청구항 45에 있어서, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하는 프로드럭:



상기 구조에서

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)COOH, 그리고 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₁ 및 R₅는 이들에 부착된 원자들과 함께 4-11 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₄는 수소이거나 또는 R₃와 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

R₈는 수소이고;

R₅는 NHR₆ 또는 OH이며;

R₆는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆와 R₁은 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

청구항 48

청구항 35-47중 임의의 항에 있어서, 여기서 화학식 V의 아미노산은 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)의 위치 10, 13, 22, 또는 25에 대응하는 위치 Q에 있는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 49

전술한 임의의 한 항에 있어서, 프로드럭에 공유적으로 연결된 친수성 모이어티를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 여기서 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 51

청구항 50에 있어서, 여기서 폴리에틸렌 글리콜은 A-B에 공유적으로 연결된 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 52

청구항 50에 있어서, 여기서 폴리에틸렌 글리콜은 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)의 위치 16, 17, 20, 21, 24, 또는 29에 대응하는 위치 Q 또는 Q의 C-말단 아미노산에 공유적으로 연결되는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 53

전술한 임의의 한 항에 있어서, 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결된 아실기 또는 알킬기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 아실기 또는 알킬기는 A-B에 공유적으로 연결된 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 55

청구항 53에 있어서, 상기 아실기 또는 알킬기는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)의 위치 10에 대응하는 위치 Q에 공유적으로 연결되는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 56

청구항 1-55중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 701의 아미노산 12-29에 대응하는 아미노산의 알파-나선 형태를 유지하는, 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 최소한 50% 동일한 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 57

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 최대 1-3개 아미노산 변형을 가지며, 다음의 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:

X1-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Z (서열 번호: 839)

여기서 X1 및/또는 X2는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는, 비-고유(서열 번호: 701에 대해) 아미노산이며,

여기서 Z는 COOH, -Asn-COOH, Asn-Thr-COOH, 및 Y-COOH로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 Y는 1 내지 2개 2 아미노산이며, 그리고

여기서 (1) 락탐 다리는 위치 i 의 아미노산 측쇄와 위치 i+4의 아미노산의 측쇄를 연결하며, 여기서 i는 12, 16, 20 또는 24이며, 또는 (2) 글루카곤 펩티드의 위치 16, 20, 21, 및 24의 하나, 둘, 셋 또는 모든 아미노산은 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환되며;

그리고 여기서 Q는 글루카곤 항진제 활성을 나타낸다.

청구항 58

청구항 1-56중 어느 한 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 701의 아미노산 서열을 포함하며 그리고 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 최소한 하나의 아미노산 변형을 포함하며:

위치 28의 Asn을 하전된 아미노산으로 치환;

위치 28의 Asn을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;

위치 28을 Asn, Asp, 또는 Glu으로 치환;

위치 28을 Asp으로 치환;

위치 28을 Glu으로 치환;

위치 29의 Thr을 하전된 아미노산으로 치환;

위치 29의 Thr을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;

위치 29를 Asp, Glu, 또는 Lys으로 치환;

위치 29를 Glu으로 치환;

위치 29 다음에 1-3개의 하전된 아미노산을 삽입;

위치 29 다음에 Glu 또는 Lys을 삽입;

위치 29 다음에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys을 삽입;

또는 이의 조합들;

그리고 Group A 또는 Group B 또는 이의 조합으로부터 선택된 최소한 하나의 아미노산 변형을 포함하고;

이때 Group A는 위치 15의 Asp가 Glu로의 치환, 그리고 위치 16의 Ser이 Thr 또는 AIB로의 치환으로 구성된 군 으로부터 선택된 아미노산 변형이며; 그리고

Group B는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 변형이며:

위치 1의 His을 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소 시키는 비-고유 아미노산으로 치환,

위치 2의 Ser을 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소 시키는 비-고유 아미노산으로 치환,

위치 10의 Tyr을 Phe 또는 Val으로 치환;

위치 12의 Lys을 Arg으로 치환;

위치 20의 Gln을 Ala 또는 AIB으로 치환;

위치 24의 Gln을 Ala 또는 AIB으로 치환;

위치 27의 Met을 Leu 또는 Nle으로 치환;

위치 27-29의 아미노산 결손;

위치 28-29의 아미노산 결손;

위치 29의 아미노산 결손;

또는 이의 조합들.

그리고 Q는 글루카곤 항진제 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 59

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 다음의 변형을 가지는 서열 번호: 701의 글루카곤 관련된 펩티드를 포함하며:

- (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형,
- (b) (1) 위치 i 와 $i+4$ 의 아미노산 측쇄 사이 또는 위치 j 와 $j+3$ 의 아미노산 측쇄 사이의 락탐 다리, 여기서 i 는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이며, 그리고 여기서 j 는 17이며, 또는 (2) 유사체의 위치 16, 20, 21, 및 24 중 하나, 둘, 셋 또는 모두가 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환되며,
- (c) 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서 아미노산 변형, 그리고
- (d) 1-6개 추가 아미노산 변형,

이때 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 또는 그 미만인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 60

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 55의 서열 또는 서열 번호: 55의 유사체를 포함하며, 여기서 상기 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28, 및 29로부터 선택된 1 내지 3개의 아미노산 변형에 의해 서열 번호:55와 상이하며, 여기서 상기 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 최소한 20%를 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 61

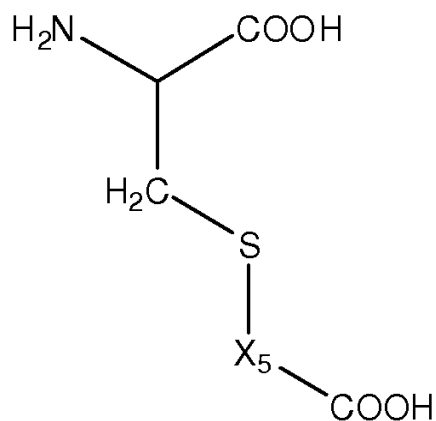
청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 10개 이하의 아미노산 변형에 의해 서열 번호: 701과 상이한 아미노산을 포함하며, 이 변형은 위치 16, 20, 21, 및/또는 24에서 하나 이상의 아미노산이 AIB로 치환, 그리고 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키는 위치 1 및/또는 2에서의 아미노산 변형을 포함하고, 여기서 상기 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 62

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 1342의 서열, 또는 이의 옥시 유도체를 포함하고, 여기서 Q는 글루카곤 길항제 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 63

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 701의 N-말단으로부터 2 내지 5개의 아미노산 잔기의 결손과, 서열 번호: 701의 위치 9의 아스파르트산이 글루타민산, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 시스테인의 술폰산 유도체, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환에 의해 변형된 고유 글루카곤의 아미노산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는 프로드럭:



여기서 X_5 는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 또는 C_2-C_4 알키닐이며, 여기서 Q는 글루카곤 길항제 활성을 나타낸다.

청구항 64

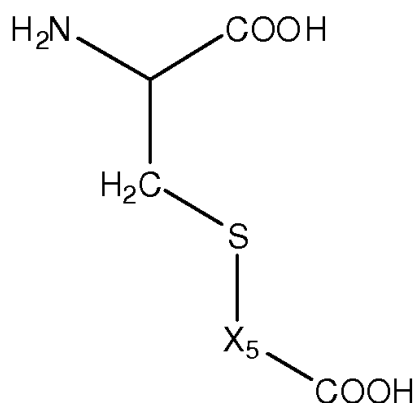
청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 A-B-C의 일반 구조를 포함하며,

여기서 A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되며:

- (i) 페닐 젯산(PLA);
- (ii) PLA의 옥시 유도체;
- (iii) 2 내지 6개의 아미노산으로된 펩티드, 여기서 펩티드의 2개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다;

B는 서열 번호: 701의 아미노산 i 내지 26을 나타내며, 여기서 i는 3, 4, 5, 6, 또는 7이며, 그리고 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 선택적으로 포함한다:

- (iv) 위치 9의 Asp(서열 번호: 701의 번호매김에 따라)는 Glu, Cys의 술폰산 유도체, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환:



상기 식에서,

X_5 는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 또는 C_2-C_4 알키닐이다.

- (v) 위치 10, 20, 및 24(서열 번호: 701의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 결합을 통하여 아실 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 아미노산으로 치환;

- (vi) 위치 16, 17, 20, 21, 및 24 (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 및 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되며, 여기서 아미노산기는 친수성 모이어티에 공유적으로 부착되며;

(vii) 위치 15의 Asp (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

(viii) 위치 16의 Ser (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)은 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

(ix) 서열 번호: 701의 번호매김에 따라 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나 이상의 위치에서 AIB로 치환;

그리고 C는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되며:

(x) X;

(xi) X-Y;

(xii) X-Y-Z; 그리고

(xiii) X-Y-Z-R10,

여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이며; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이며; Z는 Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴 (Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe), 또는 하전된 아미노산이며; 여기서 R10은 서열 번호: 1319-1321 그리고 1353으로 구성된 군으로부터 선택된다; 그리고

(xiv) (x) 내지 (xiii)중 임의의 것, 이때 C-말단 카르복실레이트는 아마이드로 대체되며, 그리고 Q는 글루카곤 길항제 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 65

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 서열 번호: 1451의 서열 또는 옥시 유도체를 포함하며, 여기서 서열 번호:1451의 위치 4와 7, 위치 7과 11, 위치 11과 15, 위치 15와 19, 또는 위치 19와 23의 아미노산이 락탐 다리를 통하여 연결되며, 그리고 여기서 Q는 글루카곤 길항제 활성 및 GLP-1 항진제 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 66

청구항 1-56중 임의의 항에 있어서, 여기서 Q는 (1) 분자내 다리, 또는 알파, 알파-이-치환된 아미노산, 또는 위치 16의 산성 아미노산 (서열 번호: 701의 번호매김에 따라), 또는 이의 조합, (2) C-말단 카르복실레이트 대신 C-말단 아마이드 또는 에스테르, 그리고 (3) 일반 구조 A-B-C를 포함하며,

여기서 A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되며:

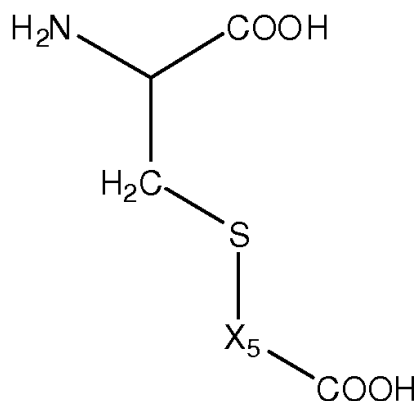
(i) 페닐 젯산(PLA);

(ii) PLA의 옥시 유도체;

(iii) 2 내지 6개의 아미노산으로된 펩티드, 여기서 펩티드의 2개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다;

B는 서열 번호: 701의 아미노산 p 내지 26을 나타내며, 여기서 p는 3, 4, 5, 6, 또는 7이며, 그리고 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 선택적으로 포함한다:

(iv) 위치 9의 Asp(서열 번호: 701의 번호매김에 따라)는 Glu, Cys의 술폰산 유도체, 호모글루타민산, β-호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환:



상기 식에서,

X_5 는 C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, 또는 C_2-C_4 알키닐이다.

(v) 위치 10, 20, 및 24(서열 번호: 701의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 결합을 통하여 아실 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 아미노산으로 치환;

(vi) 위치 16, 17, 20, 21, 및 24 (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 및 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되며, 여기서 아미노산기는 친수성 모이어티에 공유적으로 부착되며;

(vii) 위치 15의 Asp (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

(viii) 위치 16의 Ser (서열 번호: 701의 번호매김에 따라)은 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

(ix) 위치 17의 Arg은 Gln으로 치환되며, 위치 18의 Arg은 Ala으로 치환되며, 위치 21의 Asp는 Glu으로 치환되며, 위치 23의 Val는 Ile으로 치환되며, 그리고 위치 24의 Gln은 Ala으로 치환되며(서열 번호: 701의 번호매김에 따라);

(x) 위치 16의 Ser은 Glu으로 치환되며, 위치 20의 Gln는 Glu으로 치환되며, 또는 위치 24의 Gln는 Glu으로 치환되며(서열 번호: 701의 번호매김에 따라);

그리고 C는 다음으로 구성된 군으로부터 선택되며:

(vii) X;

(viii) X-Y;

(ix) X-Y-Z; 그리고

(x) X-Y-Z-R10,

여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이며; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이며; Z는 Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴 (Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe), 또는 하전된 아미노산이며; 여기서 R10은 서열 번호: 1421, 1426, 1427 그리고 1450으로 구성된 군으로부터 선택된다; 그리고

Q는 글루카곤 길항제 활성을 나타내는 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 67

전술한 어느 한 항에 있어서, 여기서 A는 D-입체화학적 형상의 아미노산인 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 68

청구항 1-55중 임의의 항에 있어서 1-55, 여기서 Q는 서열 번호: 1-564, 566-570, 573-575, 577, 579-580,

585-612, 616, 618-632, 634-642, 647, 657-684, 701-732, 801-878, 883-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1708, 1710, 1711, 1731-1734, 1738, 1740, 1741, 1745, 및 1747-1776으로 구성된 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 프로드럭.

청구항 69

청구항 1-68중 임의의 항에 따른 프로드럭과, 약제학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 멸균된 약제학적 조성물.

청구항 70

고혈당 또는 당뇨병을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 69의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 71

식욕을 억제하고, 체중 증가를 감소시키고, 체중 감소를 유도하는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 69의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 72

내장 기관의 일시적 마비가 필요한 환자의 내장 기관의 일시적 마비를 일으키는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 69의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 73

저혈당 치료를 요하는 환자에서 저혈당을 치료 또는 방지하는 방법에 있어서, 이 방법은 청구항 69의 약제학적 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 74

청구항 70-73중 임의의 항에 있어서, 제 2 치료제의 투여를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 75

청구항 74에 있어서, 여기서 제2 치료제는 글루카곤 관련된 펩티드 또는 제 2 프로드럭인 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 다음을 우선권으로 주장한다: 2008년 12월 19일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/139,210, 2009년 1월 13일자 제출된 미국 가특허 출원 61/144,271, 그리고 2009년 6월 16일자로 제출된 미국 가특허 출원 61/187,556. 각 출원의 명세는 전문이 명시적으로 참고문헌에 통합된다.

배경 기술

[0003] 펩티드-기반 약물은 상대적으로 짧은 작용 기간 및 가변적인 치료 지수를 가진 매우 효율적인 약물이다. 본 명세서는 펩티드-기반 프로드럭에 관한 것이며 여기서 프로드럭 유도체는 작용 개시를 지연시키고, 약물의 반감기를 연장하도록 기획된다. 작용의 지연된 개시는 프로드럭이 활성화되기 전에 전신 분포를 허용하는 장점이 있다. 따라서, 프로드럭의 투여로 투여시에 정점의 작용에 의해 야기되는 문제점들이 해결되고, 부모 약물의 치료 지수는 증가된다.

[0004] 펩티드 및 단백질 항진제의 수용체 인지 및 후속적인 프로세싱은 많은 펩티드 및 단백질-기반 약물들이 분해되는 주요 경로다. 따라서, 펩티드 약물이 수용체에 결합하여 생물학적 자극을 초래하지만, 한편으로 펩티드 또는 단백질의 효소 분해를 통하여 펩티드/단백질 유도된 약리학의 후속적 비활성화가 개시될 수도 있다. 본 명세서에 따라, 프로드럭은 대응하는 수용체에 의해 프로드럭의 인지를 저해하는 전략에 근거하여 펩티드 또는

단백질의 생물학적 반감기를 연장시키도록 제조될 수 있다.

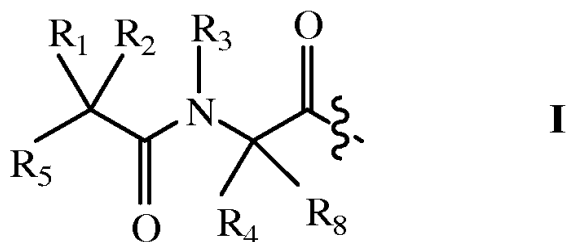
- [0005] 여기에서 설명된 프로드럭은 궁극적으로 수용체에 의해 인지될 수 있는 구조로 화학적으로 전환될 수 있고, 여기서 이러한 화학적 전환 속도는 생체내 생물학적 작용의 개시 및 지속 시간을 결정할 것이다. 본 출원에서 설명된 분자 디자인은 추가적인 화학적 첨가제 또는 효소에 의존하지 않고 분자내 화학 반응에 의존한다.
- [0006] 프레-프로글루카곤은 158개의 아미노산 전구체 폴리펩티드로서 상이한 조직내에서 프로세스되어, 글루카곤 (서열 번호: 701), 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1; 아미노산 7-36은 서열 번호: 703 및 서열 번호: 704으로 제시됨), 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2; 서열 번호: 708) 및 옥시토모둘린 (OXM; 서열 번호: 706)을 포함한 다수의 상이한 프로글루카곤-유도된 펩티드를 형성하는데, 이들은 포도당 항상성, 인슐린 분비, 위 배출, 및 내장 성장, 뿐만 아니라 음식 섭취의 조절을 포함하는 다양한 생리학적 기능에 관련되어 있다.
- [0007] 글루카곤은 29개의 아미노산 펩티드 (프레-프로글루카곤의 아미노산 33 내지 61에 상응하며, GLP-1은 프레-프로글루카곤의 아미노산 72 내지 108에 상응하는 37개의 아미노산 펩티드로 만들어진다. GLP-1(7-36) 아미드 (서열 번호: 704; C 말단은 아르기닌 아미드임) 또는 GLP-1(7-37) 산(서열 번호: 703; C 말단은 글리신임)은 GLP-1의 생물학적으로 강력한 형태로, GLP-1 수용체에서 기본적인 등가 활성을 설명한다.
- [0008] 글루카곤은 심각한 급성 저혈당 치료에 이용되는 생명을 구하는 약물이다. 옥시토모둘린은 식욕을 억제하고, 체중을 감소시키는 약리학적 능력을 가진 것으로 보고되었다. GLP-1 수용체 항진제 또는 안정화된 GLP-1 유사체들의 이용한 임상 연구에서 이러한 펩티드 패밀리는 타입 II 당뇨병에 효과적인 치료제라는 것이 증명되었다. 또한, 이의 포도당 의존적 작용으로 인하여, 저혈당 가능성을 차단할 수 있기 때문에 인슐린 요법 보다는 본질적으로 더 안전할 것이다. 구조-활성 관계 연구에서 이들 세 가지 펩티드(글루카곤, GLP-1 및 옥시토모둘린) 각각은 완전한 작용을 위해 기본적으로 중요하며, N-말단 연장된 형태는 생물학적 능력을 심각하게 감소시킨다는 것이 밝혀졌다.
- [0009] 구조적 측면에서 글루카곤 및 GLP-1과 유사하고, 유사한 활성을 가지는 것으로 알려진 추가 펩티드들이 있다. 예를 들면, 엑센딘(Exendin)-4는 독이 있는 큰 도마뱀에 존재하는 구조 측면에서 GLP-1를 닮은 펩티드로서, 글루카곤 및 GLP-1과 유사하게 인슐린 방출을 증가시킨다.
- [0010] 또한, 위 배출 억제성 폴리펩티드(GIP)는 포도당-의존적 인슐린분비성 펩티드로 알려져 있고, 그리고 세크리틴 호르몬 패밀리의 구성요소다. GIP는 GIP 유전자에 의해 인코딩된 153개의 아미노산 프로단백질로부터 유도되고, 그리고 생물학적 활성이 있는 42개의 아미노산 펩티드 (서열 번호: 707)로 순환한다. GIP 유전자는 소장 및 타액선에서 발현하고, 위산 분비의 약한 억제제다. 위에서 이의 억제성 효과에 추가하여, 포도당 존재시, GIP는 생리학적 투여량으로 투여될 때 췌장 베타 섬 세포에 의한 인슐린 배출을 강화시킨다. GIP는 췌장 인슐린을 자극하는 장 인자로 기능을 하고, 그리고 포도당 항상성 유지에 있어서 생리학적 역할을 하는 것으로 보인다.
- [0011] 오스테오칼신 (서열 번호: 709)은 뼈 및 상아질에서 발현되는 비콜라겐성 단백질이다. 골아세포에 의해 분비되며, 미네랄화 및 칼슘 이온 항상성에 역할을 하는 것으로 본다. 오스테오칼신은 체내 호르몬으로 작용하여, 췌장의 베타 세포들이 더 많은 인슐린을 방출하도록 하고, 동시에 지방 세포에게 인슐린에 대한 감응성을 증가시키는 호르몬 아디포넥틴을 방출하도록 지시하는 것으로 보고되었다. 다.
- [0012] 오스테오칼신, GIP, 글루카곤, GLP-1 및 옥시토모둘린과 같은 생활성 펩티드를 치료 목적으로 사용하는데 관련된 한 가지 단점은 혈장내 반감기가 상당히 짧다(글루카곤 및 GLP-1의 경우 대략 2개월)는 것이다. 따라서, 적당한 혈당 조절을 위하여, 고유 글루카곤-관련된 펩티드들을 장시간 동안 지속적으로 투여할 필요가 있을 것이다. 글루카곤 및 GLP-1 관련된 펩티드의 짧은 반감기는 두번째와 세번째 아미노산 사이를 절단하는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 신속한 분해로 인한 것이다. 이와 같은 절단은 고유 펩티드를 비활성화시키고, 뿐만 아니라 루카곤 및 GLP-1의 경우, 짧아진 형태는 이들 각각의 수용체에서 길항제로 기능을 할 수 있다. 따라서, 이들 약물 작용 기전의 완전한 치료 능력을 실현하기 위하여, GIP, 글루카곤, GLP-1, 및 옥시토모둘린, 그리고 관련된 펩티드가 더 오래 작용할 수 있는 변이체들이 필요하다.
- [0013] **요약**
- [0014] 일부 양태들에 따르면, 글루카곤, 엑센딘-4, GLP-1, GLP-2, GIP, 맥관 활성 내장 펩티드 (VIP), 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM), 옥시토모둘린, 세크리틴, 오스테오칼신, 성장 호르몬 방출 호르몬으로 구성된 군으로부터 선택된 생활성 폴리펩티드의 프로드럭 유도체, 뿐만 아니라 전술한 것들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트가 제시된다. 프로드럭 유도체는 아미드 링키지를 통하여 생활성 폴리펩티드의 활성 부위에 공유적으로 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다. 일부

양태에서, 이가펩티드는 생활성 폴리펩티드가 이의 상응하는 수용체 또는 공인자와 상호작용하는 능력을 간접하는 위치에서 생활성 폴리펩티드에 공유적으로 결합된다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드릭 요소는 생활성 펩티드의 아미노-말단에 결합된다. 생리학적 조건하에, 그리고 효소 활성 없이, 이가펩티드를 제거하면, 폴리펩티드의 온전한 활성이 복원된다.

[0015] 일부 양태들에서, A-B-Q의 일반 구조를 가지는 펩티드가 제공된다. 이 양태에서, Q는 글루카곤-관련된 펩티드, 오스테오칼신, 뿐만 아니라 이들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트를 포함한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드군으로 구성된 군으로부터 선택된 생활성 펩티드이고; 그리고 A-B는 아마이드 결합을 통하여 생활성 펩티드에 연결된 이가펩티드 프로드릭을 나타낸다. 좀더 구체적으로, 일부 양태들에서, A는 아미노산 또는 하이드록시 산이며, 그리고 B는 B의 카르복실(A-B에서)과 Q의 아민 사이에 아마이드 결합 형성을 통하여 Q에 연결된 N-알킬화된 아미노산이다. 더욱이, 일부 양태들에서, A, B, 또는 A-B가 연결된 Q의 아미노산은 비-암호화된 아미노산이며, 그리고 Q로부터 A-B의 화학적 절단은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 1 내지 720 시간내에 최소한 90% 완료된다. 또 다른 양태에서, Q로부터 A-B의 화학적 절단은 생리학적 조건하에 PBS내에서 약 1시간 내지 약 1주일 내에 최소한 50% 완료된다.

[0016] 일부 양태들에서, A 와 B는 포유류 혈청내에서 발견되는 효소들에 의해 Q로부터 A-B 이가펩티드의 효소에 의한 절단을 저해하는 것으로 선택된다. 일부 양태들에서, A 및/또는 B는 생리학적 조건하에서 PBS내에서 Q로부터 A-B의 절단 반감기가 DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액내에서 Q로부터 A-B의 절단 반감기의 2배 보다 많지 않도록 선택된다 (가령, Q로부터 A-B의 절단은 효소 없는 동일한 조건과 비교하여 DPP-IV 프로테아제 존재하에서 그리고 생리학적 조건하에서 $2\times$ 이상의 속도로 발생되지 않는다). 일부 양태들에서, A 및/또는 B는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이며, 그리고 B는 L 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A는 L 입체이성질체 형상의 아미노산이며, 그리고 B는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이며, 그리고 B는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다.

[0017] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드릭 요소 (A-B)는 구조식 I의 일반 구조를 가지는 화합물을 포함한다:



[0018]

[0019] 상기 식에서,

[0020] R_1 , R_2 , R_4 및 R_8 은 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 사이클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 W_1 는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_{12} 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하고; 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_6 사이클로알킬을 형성하며;

[0021] R_3 는 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 그리고(C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클 링을 형성하고;

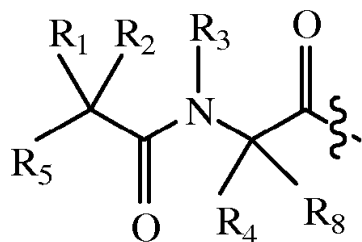
[0022] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이며;

[0023] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나 또는 R_6 및 R_2 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클

링을 형성하고; 그리고

[0024] R_7 은 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0025] 또 다른 양태에서, 이가펩티드 프로드럭 요소 (A-B)는 하기 구조식 I의 일반 구조를 가지는 화합물을 포함한다:



[0026]

[0027] 상기 식에서

[0028] R_1 , R_2 , R_4 및 R_8 은 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 사이클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_{12} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_6 사이클로알킬을 형성하고;

[0029] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 및 (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_4 및 R_3 는 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0030] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0031] R_6 는 H, C_1 - C_8 알킬이거나 또는 R_6 및 R_1 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0032] R_7 은 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_0 - C_4 알킬)CONH₂, (C_0 - C_4 알킬)COOH, (C_0 - C_4 알킬)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)OH, 및 할로로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0033] 상기에서 설명된 것과 같이, 일부 측면에서, A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드럭이 제시되며, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (가령 글루카곤 관련된 펩티드, 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH; 서열 번호: 719), 맥관 활성 내장 펩티드 (VIP; 서열 번호: 720), 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27; 서열 번호: 721), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM; 서열 번호: 722), 또는 세크리틴(서열 번호: 723), 및/또는 그리고 이의 유사체, 유도체 그리고 콘주게이트다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 N-말단 아미노산내의 상동성 및/또는 C-말단 부분내의 알파-나선 구조를 포함하나 이에 한정되지 않는 공통의 구조적 특징들을 가질 수 있다. C-말단은 일반적으로 수용체 결합에 기능을 하고, 그리고 N-말단은 일반적으로 수용체 신호발생에 기능을 하는 것으로 본다. N-말단 부분 및 C-말단 부분내의 몇 가지 아미노산들, 예를 들면, His1, Gly4, Phe6, Phe22, Val23, Trp25, 및 Leu26은 글루카곤 슈퍼패밀리의 일원들에서 매우 보존되어 있고, 이들 위치의 아미노산은 아미노산 측쇄에서 동일성, 보존적 치환 또는 유사성을 나타낸다. 일부 양태들에서, Q는 글루카곤 관련된 펩티드, 가령 글루카곤 (서열 번호: 701), 옥시토모듈린 (서열 번호: 706), 엑센딘-4 (서열 번호: 718), 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) (서열 번호: 703 및 707로 제시된 아미노산 7-37), 글루카곤-유사 펩티드-2 (GLP-2) (서열 번호: 708), GIP (서열 번호: 707) 또는 상기 언급된 것들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드로서 Q는 고유 길이의 펩티드에 걸쳐 (또는 도 10에서 볼 수 있는 것과 같이 글루카곤에 상응하는 위치들에서) 고유 글루카곤, 고유 옥시토모듈린, 고유 엑센딘-4, 고유 (7-37)GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP의 대응 서열에 최소한 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%,

75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양태에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (Q)는 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변형을 가진 고유 글루카곤, 고유 엑센딘-4, 고유 (7-37) GLP-1, 고유 GLP-2, 고유 GHRH, 고유 VIP, 고유 PACAP-27, 고유 PHM, 고유 옥시토몰린, 고유 세크리틴, 또는 고유 GIP의 아미노산 서열을 포함한다. 추가 양태에서, Q는 두 개 이상의 고유한 글루카곤 관련된 펩티드 서열의 키메라인 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, Q는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 최소한 약 50% 동일한 아미노산 서열을 포함하며, 이 서열은 서열 번호: 701의 아미노산 12-29에 대응하는 아미노산의 알파-나선 형태를 보유한다.

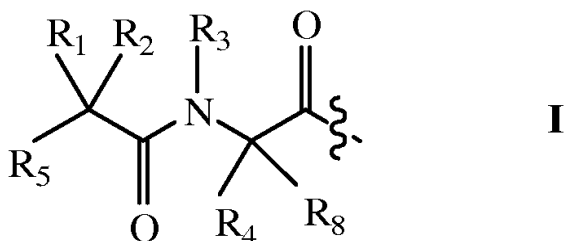
[0034] Q는 당업계에서 공지된 임의의 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드일 수 있는데, 예를 들면, 당업계에서 공지된 임의의 글루카곤 관련된 펩티드들을 포함하며, 이들중 일부는 비-제한적 실시예를 통하여 여기에서 제시된다. 다양한 GLP-1 유사체는 당업계에서 공지되어 있으며, 그리고 현 발명에 따라 글루카곤-관련된 펩티드이며, 가령, WO 2008023050, WO 2007030519, WO 2005058954, WO 2003011892, WO 2007046834, WO 2006134340, WO 2006124529, WO 2004022004, WO 2003018516, WO 2007124461을 참고하며, 이들 각각은 GLP-1 유사체 또는 유도체의 서열 또는 식에 대해 전문이 참고문헌에 통합된다. 특정 양태에서, Q는 여기에서 상세하게 설명되는 Class 1, 2, 3, 4 또는 5의 글루카곤 관련된 펩티드다. 여기에서 설명되는 임의의 양태에서, Q는 서열 번호: 1-684, 701-742, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908중 임의의 것이다.

[0035] 이가펩티드 프로드럭, 가령 A-B가 Q의 활성을 간섭하는 임의의 위치에서 Q에 연결될 수 있을 지라도, 여기에서 설명되는 양태들은 A-B의 결합에 적합한 예시적인 위치들을 설명한다. 위치 번호는 고유 글루카곤 서열 (서열 번호: 701)내에 있는 위치를 참고하여 여기에서 번호가 부여되는데, 글루카곤 유사체내의 또는 다른 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드내의 대응하는 위치는 배열에 의해 결정될 수 있다. 가령, 도 10은 특정 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 배열을 보여준다. 예를 들면, 고유 글루카곤에 근거한 위치 24는 (7-37) GLP-1의 위치 24에 대응한다.

[0036] 특정 양태에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 C-말단 또는 다음을 포함하는 이에 한정되지 않는 C-말단 아미노산 서열을 포함할 수 있다: COOH, CONH₂, GPSSGAPPPS (서열 번호: 710), GPSSGAPPPS-CONH₂ (서열 번호: 711), 옥시토몰린 카르복시 말단 연장, KRNRNNIA (서열 번호: 714) 또는 KGKNDWKHNITQ (서열 번호: 713). 추가적으로, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 C-말단 아미노산 서열은 하기에서 더 상세하게 설명된다.

[0037] 다른 측면에서, Q는 오스테오칼신 (서열 번호: 709), 또는 고유 펩티드 길이에 걸쳐 고유한 오스테오칼신에 최소한 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. Q는 고유 오스테오칼신에 대해 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변형을 가진 오스테오칼신의 유사체를 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, Q는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH) (서열 번호: 719), 또는 고유 펩티드 길이에 걸쳐 고유한 GHRH에 최소한 약 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. Q는 고유 GHRH에 대해 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변형을 가진 GHRH의 유사체를 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, Q는 당분야에 공지된 오스테오칼신 또는 GHRH의 임의의 유사체일 수 있다.

[0038] 추가 양태에서, A-B-Q의 일반 구조를 가지는 프로드럭을 제공하며, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 오스테오칼신 또는 이의 유사체, 유도체 또는 이의 콘쥬게이트이며, A-B는 다음의 일반 구조를 포함한다:



[0039]

[0040] 여기서 R₁ 및 R₃ 는 H 및 C₁-C₈ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0041] R₂ 및 R₄ 는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이에

부속된 원자들과 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0042] R₃ 는 C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃ 는 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

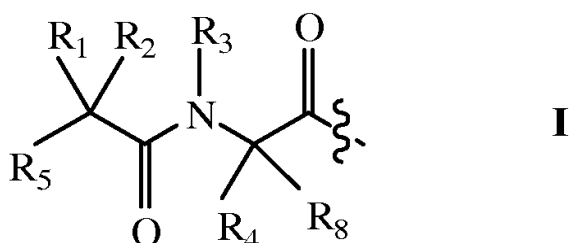
[0043] R₅ 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0044] R₆ 는 H이거나, 또는 R₆ 및 R₂ 는 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0045] R₇ 는 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0046] R₄ 와 R₃는 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하는 경우, R₁ 와 R₂ 는 H를 제외한 것이다.

[0047] 다른 양태에서, A-B-Q의 일반 구조를 가진 프로드럭이 제시되는데, 여기서 Q는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 오스테오칼신 또는 이의 유사체, 유도체 또는 콘주게이트이며, 그리고 A-B는 다음의 일반 구조를 포함한다:



[0048]

[0049] 여기서

[0050] R₁ 및 R₈ 는 독립적으로 H 또는 C₁-C₈ 알킬이며;

[0051] R₂ 및 R₄ 는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂)₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이들에 부속된 원자들과 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

[0052] R₃ 은 C₁-C₈ 알킬, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0053] R₅ 는 NHR₆ 또는 OH이고;

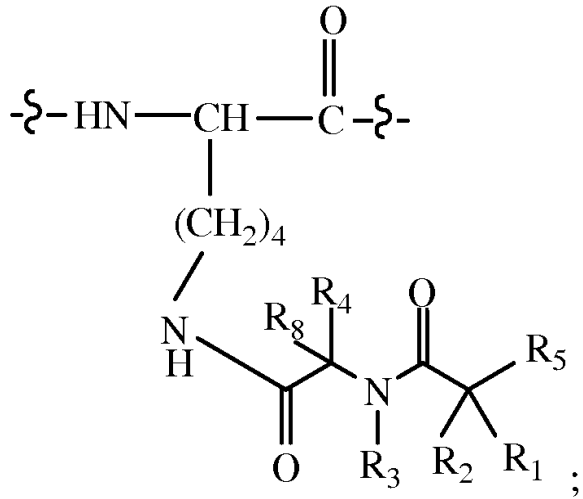
[0054] R₆ 는 H, C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆ 및 R₂ 는 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0055] R₇ 은 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되며, 단, R₄ 및 R₃은 이들에 부속된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성한다면, R₁ 및 R₂ 는 둘 다 H가 아니다.

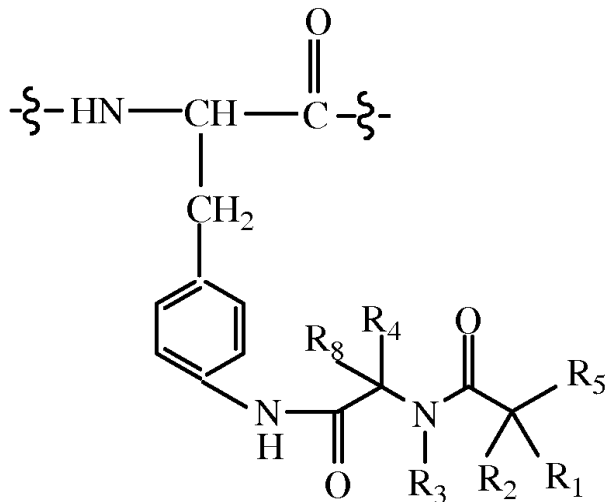
[0056] 일부 양태들에서, Q는 성장 호르몬 방출 호르몬 (GHRH; 서열 번호: 719), 맥관 활성 내장 펩티드 (VIP; 서열 번호: 720), 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제-활성화 폴리펩티드 27 (PACAP-27; 서열 번호: 721), 펩티드 히스티딘 메티오닌 (PHM; 서열 번호: 722), 또는 세크리틴(서열 번호: 723), 글루카곤 (서열 번호: 701), 엑센딘-4 (서열 번호: 718), 글루카곤-유사 펩티드 -1 (GLP-1) (서열 번호: 703 및 704에서 제공된 아미노산 7-37), 글루카곤-유사 펩티드 -2 (GLP-2) (서열 번호: 708), GIP (서열 번호: 707), 또는 전술한 것들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트로 구성된 군으로부터 선택된 펩티드이다. 일부 양태들에서, Q는 글루카곤 관련된 펩티드다.

[0057] 또 다른 양태에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 펩티드 유사체, 또는 오스테오칼신, 또는 이의 유사체, 유도

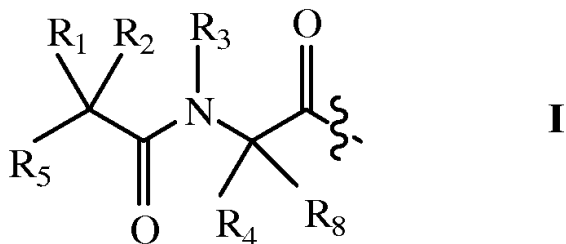
체 또는 이의 콘쥬게이트가 제공되며, 여기서 프로드럭 모이어티 (A-B)는 Q의 하나 이상의 내부 아미노산 잔기, 가령, 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29에 대응하는 Q의 위치에서 Q에 공유적으로 연결된다. 예를 들면, 특정 양태에서, 프로드럭 모이어티 (A-B)는 Q의 위치 20에서의 치환된 Lys에 직접 연결되거나 링커를 경유하여 연결된다. 이와 같은 양태들에서, Q는 위치 20(고유 글루카곤 서열에 대해서)에서 다음의 구조를 포함하는 치환을 포함할 수 있다:



다른 양태에서, 프로드럭 모이어티 (A-B)는 위치 22에서 치환된 아미노-Phe에 바로 연결되거나 링커를 통하여 연결된다. 이와 같은 양태들에서, Q는 위치 22 (고유 글루카곤 서열에 대해)에서 다음의 구조를 포함하는 치환을 포함할 수 있다:



대안으로 또는 추가적으로, 프로드럭 모이어티 (A-B)은 Q의 아미노 말단에 바로 또는 링커를 경유하여 연결되며, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함한다:



여기서 R₁ 및 R₈ 는 H 및 C₁-C₈ 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며;

[0064] R_2 및 R_4 는 H, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, (C_1-C_4) 알킬)OH, (C_1-C_4) 알킬)SH, (C_2-C_3) 알킬)SCH₃, (C_1-C_4) 알킬)CONH₂, (C_1-C_4) 알킬)COOH, (C_1-C_4) 알킬)NH₂, (C_1-C_4) 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C_0-C_4) 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C_0-C_4) 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

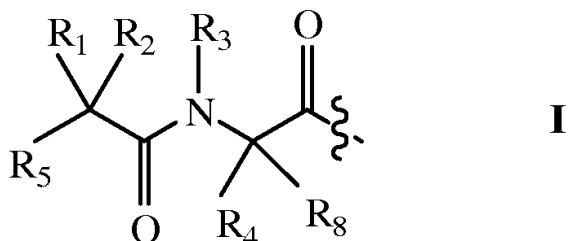
[0065] R_3 는 C_1-C_8 알킬, (C_1-C_4) 알킬)OH, (C_1-C_4) 알킬)NH₂, (C_1-C_4) 알킬)SH, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R_4 및 R_3 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0066] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0067] R_6 는 H이거나, 또는 R_6 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0068] R_7 은 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택되며, 단서 조건으로 R_4 및 R_3 가 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성할 때, R_1 및 R_2 는 각각 H가 아니다.

[0069] 다른 양태에서, 프로드럭 모이어티 (A-B)는 Q의 아미노 말단에 바로 또는 링커를 통하여 연결되며, 여기서 A-B는 다음의 구조를 포함하며:



[0070]

[0071] 여기서

[0072] R_1 및 R_8 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬이며;

[0073] R_2 및 R_4 는 H, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, (C_1-C_4) 알킬)OH, (C_1-C_4) 알킬)SH, (C_2-C_3) 알킬)SCH₃, (C_1-C_4) 알킬)CONH₂, (C_1-C_4) 알킬)COOH, (C_1-C_4) 알킬)NH₂, (C_1-C_4) 알킬)NHC(NH₂⁺) NH₂, (C_0-C_4) 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C_0-C_4) 알킬)(C₂-C₅ 헤테로사이클), (C_0-C_4) 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, 및 CH₂(C₃-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₁₂ 사이클로알킬을 형성하고;

[0074] R_3 는 C_1-C_8 알킬, (C_1-C_4) 알킬)OH, (C_1-C_4) 알킬)NH₂, (C_1-C_4) 알킬)SH, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R_4 및 R_3 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0075] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0076] R_6 는 H, C_1-C_8 알킬이거나, 또는 R_6 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0077] R_7 은 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, (C_0-C_4) 알킬)CONH₂, (C_0-C_4) 알킬)COOH, (C_0-C_4) 알킬)NH₂, (C_0-C_4) 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되며,

[0078] 단서 조건으로 R_4 및 R_3 가 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성 할 때, R_1 및 R_2 는 모두 H가 아니다.

[0079] 일부 양태들에서, 오직 하나의 프로드럭 모이어티가 Q에 연결된다. 예를 들면, 이와 같은 양태들에서, 프로드럭 모이어티 (A-B)가 N-말단에서 Q에 연결되며, Q의 서열내 내부 아미노산 잔기에 연결된 펩티드 모이어티(A-B)는 없고, 그리고 이역도 없다. 일부 양태들에서, 두 개 또는 세 개의 프로드럭 모이어티 모이어티는 가령,

N-말단 및 하나 이상의 내부 위치에서 Q에 연결된다.

도면의 간단한 설명

[0080]

도 1은 식이에 의해 비만 유도된 (DIO) 마우스의 복막내로 15 또는 70 nmol/kg의 글루카곤 유사체의 단일 주당 위 1회분량을 주사한 후 체중의 변화를 나타내는 그래프다. 마우스는 다음과 같은 주사를 최초로 맞은 후 매일 체중을 측정하였다(N=8): 비이클만 ▼, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 A (펩티드 A), 15 nmol/kg (▷) 또는 70 nmol/kg (▶), 또는 펩티드 A의 프로드럭 유도체, 여기서 이가펩티드는 아미드 결합을 통하여 펩티드 A의 N-말단에 연결되고, 여기서 이가펩티드 Aib⁻¹ Pro⁰ (15 nmol/kg (○) 또는 70 nmol/kg (●)으로 투여됨), Aib⁻¹ dPro⁰ (70 nmol/kg (◇)으로 투여됨), Lys⁻¹ Sar⁰ (70 nmol/kg (◆)으로 투여됨), dAla⁻¹ Pro⁰ (70 nmol/kg (◀)으로 투여됨) 또는 Ac-Aib⁻¹ Pro⁻¹ (70 nmol/kg (■)으로 투여됨).

도 2는 식이에 의해 비만 유도된 (DIO) 마우스의 복막으로 비이클 만(◆), 펩티드 A, (0.5 ▲, 3 ▶, 15 ▼ 또는 70 ◀ nmol/kg/day) 또는 Lys⁻¹ Sar⁰-펩티드 A (0.5 △, 3 ▷, 15 ▽ 또는 70 ◁ nmol/kg/day)를 0.5, 3, 15 또는 70 nmol/kg의 단일 주당 1회분량으로 주사한 후 체중 변화를 나타내는 그래프다.

도 3은 DIO 마우스 (N=8)에게 글루카곤 관련된 펩티드를 우선 주사하고, 그 다음 포도당 용액을 주사한 후 마우스의 혈당 수준(mg/dL)을 나타내는 그래프다. 비이클 만(▲), 또는 다음중 하나를 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 -60분 시점에서 마우스의 복막으로 주사하였다:

- (A) 펩티드 A, (15 ◁ 또는 70 ◀ nmol/kg/day),
- (B) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ▶ nmol/kg/day), 또는
- (C) dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (15 □, 또는 70 ■ nmol/kg/day).

25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시점에서 1.5 g/kg의 1회분량으로 주사하였다. 혈당 수준을 -60분, 0분, 15분, 30분, 60분, 그리고 120분 시간대에서 측정하였다.

도 4는 DIO 마우스 (N=8)에게 글루카곤 관련된 펩티드를 먼저 주사하고, 그 다음 포도당 용액을 주사하여 마우스에서의 혈당 수준 (mg/dL)을 나타낸 그래프다. 비이클 만(▲), 또는 다음 화합물중 하나를 2 nmol/kg 1회분량으로 -60분 시점에서 마우스의 복막으로 주사하였다:

- (A) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (■),
- (B) Lys⁻¹(X), Sar⁰ 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 쇠를 나타낸다)
- (C) Lys⁻¹(Y), Sar⁰ 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 tert-부틸 글리신을 나타낸다)
- (D) dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A, (▶).

25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시간대에 1.5 g/kg(체중)의 1회분량으로 주사하였다. 혈당 수준은 -15분, 0분, 15분, 30분, 60분, 그리고 120분 시간대에서 측정되었다.

도 5는 DIO 마우스 (N=8)에게 글루카곤 관련된 펩티드를 먼저 주사하고, 그 다음 포도당 용액을 주사한 후 마우스에서의 혈당 수준 (mg/dL)을 나타낸 그래프다. 비이클 만(▲), 또는 dLys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (▶)에 대한 20 nmol/kg 1회분량, 또는 다음 화합물중 하나를 0.67 nmol/kg의 1회분량으로 -15분 시점에서 마우스의 복막으로 주사하였다:

- (A) Lys⁻¹ Sar⁰ 펩티드 A (■),
- (B) Lys⁻¹(X), Sar⁰ 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1 K PEG 쇠를 나타낸다)
- (C) Lys⁻¹(Y), Sar⁰ 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 tert-부틸 글리신을 나타낸다).

25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시간대에 1.5 g/kg(체중)의 1회분량으로 주사하였다. 혈당 수준은

-15분, 0분, 30분, 60분, 그리고 120분 시간대에서 측정되었다.

도 6은 DIO 마우스 (N=8)에게 글루카곤 관련된 펩티드를 먼저 주사하고, 그 다음 포도당 용액을 주사한 후 마우스에서의 혈당 수준 (mg/dL)을 나타낸 그래프다. 비이클 만(▲), 또는 다음 화합물중 하나를 15 또는 70 nmol/kg의 1회분량으로 -60분 시점에서 마우스의 복막으로 주사하였다:

- (A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/day),
- (B) $dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A, (15 □ , 또는 70 ■ nmol/kg/day), 또는
- (C) $Lys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A, (15 ▷ 또는 70 ► nmol/kg/day).

25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시간대 그리고 24시간 후에 1.5 g/kg(체중)의 1회분량으로 주사하였다(도 7 참고). 나타낸 혈당 수준은 포도당 용액을 첫 투여한 것에 대해(가령, 0분 시간대) -60분, 0분, 15분, 30분, 60분, 그리고 120분 시간대에서 측정되었다.

도 7은 DIO 마우스 (N=8)에게 비이클 만(▼) 또는 다음 화합물중 하나의 15 또는 70 nmol/kg의 1회분량으로 -60분 시간대에 복막으로 주사한 후, 마우스에서의 혈당 수준 (mg/dL)을 나타내는 그래프다:

- (A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/day),
- (B) $dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A, (15 ◇ 또는 70 ∇ nmol/kg/day), 또는
- (C) $Lys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A, (15 ◆, 또는 70 ■ nmol/kg/day).

25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시간대 그리고 24시간 후에 1.5 g/kg(체중)의 1회분량으로 주사하였다. 나타낸 혈당 수준은 두 번째 포도당 용액의 24시간 투여에 대해 0분, 15분, 30분, 60분, 그리고 120분 시간대에서 측정되었다.

도 8은 표시된 화합물들을 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 DIO 마우스 (N=8)의 복막으로 주사한 후 DIO 마우스 (N=8)에서 체중 감소를 나타내는 데이터를 제공한다. 표시된 체중은 화합물을 투여한 후 7일째 측정된 것들이다.

도 9A-B는 DIO 마우스 (n = 8)에서의 혈당 (BG) 수준 (mg/dL)의 그래프다. 마우스에게 1.5 g/kg(체중)으로 염 내에 25% 포도당 주사를 놓기 전(도에서 나타낸 것과 같이) 24시간, 8시간, 4시간 또는 1시간 전에 비이클만 또는 프로드릭 펩티드를 복막으로 주사하였다. 나타낸 혈당 수준은 포도당 용액을 투여와 관련된 0분, 15분, 30분, 60분 그리고 120분 시간대에 측정되었다. 도 9A는 $Lys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A (가령, $Lys^{-1}-Sar^0$ 프로드릭 요소를 포함하는) 투여 전 혈당 수준이다. 도 9B는 $dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 A (가령, $D-Lys^{-1}-Sar^0$ 프로드릭 요소를 포함하는)의 투여 전 혈당 수준을 나타낸다.

도 10은 다양한 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 또는 이의 관련 단편들의 아미노산 서열들의 배열을 나타낸다. 나타낸 아미노산 서열은 GHRH (서열 번호: 719), PHI (서열 번호: 722), VIP (서열 번호: 720), PACAP-27 (서열 번호: 721), 엑센딘-4 (서열 번호: 718), GLP-1 (서열 번호: 703), 글루카곤 (서열 번호: 701), 옥시토모듈린 (서열 번호: 706), GIP (서열 번호: 707), GLP-2 (서열 번호: 708) 및 세크리틴(서열 번호: 724)이다.

도 11은 비이클 만의 1회 분량 또는 다음중 하나를 10 nmol/kg의 양으로 피하 주사를 맞은 DIO 마우스(8마리 마우스로 된 9개 그룹)에서의 혈당 수준 (mg/dL)을 나타내는 그래프다:

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

마우스는 5.5월령이며, 약 2개월간 고지방 식이를 섭취하였다. 주사후 0시간, 2시간, 4시간, 24시간, 및 72시간에 혈당 수준이 측정되었다.

도 12는 1회분량의 비이클 만 또는 다음중 하나를 10 nmol/kg의 양으로 피하 주사한 DIO 마우스(8마리 마우스로

된 9개 그룹)에서 체중 변화를 그래프로 나타낸 것이다:

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

마우스는 5.5월령이며, 약 2개월간 고지방 식이를 섭취하였다. 음식 섭취 및 체지방량은 1주일 연구 기간 동안 모니터링되었다.

도 13A 및 13B는 GLP-수용체 루시페라제 분석을 이용하여 측정하였을 때, 20% 인간 혈장에서 dK-Gly(N-헥실)-펩티드 B (도 13A) 및 dK-Sar- 펩티드 C (도 13B)의 수용체 결합 활성을 나타낸다.

도 14는 비이클 만 또는 다음 화합물중 하나의 3, 10, 또는 30 nmol/kg의 1회분량을 피하 주사한 DIO 마우스 (n=8)에서 체중 변화를 나타낸 그래프다:

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

체중은 연구 1일, 3일, 5일 및 7일에 측정되었다. 마우스는 5월령이며, 초기 평균 체중은 31.2 g이고, 그리고 약 5개월간 정기적인 일반식(chow diet)이 제공되었다.

도 15A-C는 비이클 만 또는 다음의 화합물중 하나의 3, 10, 또는 30 nmol/kg 1회 분량을 피하 주사받은 DIO 마우스 (n = 8)에서의 혈당(BG) 수준 (mg/dL)을 그래프로 나타낸 것이다:

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

나타낸 혈당 수준은 1일 (도 15a), 3일 (도 15b), 그리고 5일 (도 15c)에 복막에서 취한 것이다. 마우스는 5월령이며, 그리고 약 5개월간 정기적인 일반식(chow diet)이 제공되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 다음의 용어들은 하기에서 제시한 정의에 따라 이용될 것이다.

[0082] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 프로드릭은 완전한 약리학적 효과를 나타내기 전 화학적 변형을 겪는 임의의 화합물로 정의된다.

[0083] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "아미노산"은 아미노 및 카르복실 기능기를 모두 포함하는 임의의 분자를 포함하며, 여기서 아미노 및 카르복실레이트 기는 동일한 탄소(알파 탄소)에 부착된다. 알파 탄소는 선택적으로 하나 또는 두 개의 추가 유기 치환체를 보유할 수 있다. 아미노산은 3개 문자 코드 또는 1개 문자 코드로 지정될 수 있으며, 또는 일부 경우 아미노산의 측쇄에 의해 지정될 수 있다. 예를 들면, 알파 탄소에 부착된 사이클로헥산 기를 포함하는 비자연적 아미노산은 "사이클로헥산 또는 사이클로헥실이라고 한다. 본 명세서의 개시 목적으로, 아미노산의 입체 화학의 언급없는 아미노산의 명명은 L 또는 D 형의 아미노산 또는 라섬체 혼합물을 포함한다. 그러나, 아미노산이 3문자 코드로 명명되고, 윗첨자를 포함하는 경우(가령, Lys^{-1}), 이와 같은 명명은 고유 L 형 아미노산을 명시하며, D형은 3문자 코드와 윗첨자 앞에 소문자 d가 포함되도록 표시된다(가령, $dLys^{-1}$).

[0084] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "하이드록실 산"은 하이드록실 기를 가진 알파 탄소 아미노 기를 대신하도록 변형된 아미노산을 말한다.

[0085] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 비-암호화된(non-coded) 아미노산은 다음의 20개 임의의 아미노산의 L-이성체

가 아닌 임의의 아미노산을 포함한다.

[0086] "이가펩티드"는 펩티드 결합을 통하여 아미노산 또는 하이드록실산이 또 다른 아미노산에 결합된 것이다.

[0087] 여기에서 사용된 것과 같이, 다른 명칭없이 용어 "화학적 절단"은 공유 화학적 결합을 파괴하는 비-효소적 반응을 포함한다.

[0088] 생활성 폴리펩티드는 시험관 및/또는 생체내의 생물학적 효과를 발휘할 수 있는 폴리펩티드를 말한다.

[0089] 여기에서 사용된 것과 같이, 아실화된(acylated) 아미노산은 만들어진 수단과 무관하게 자연 발생적 아미노산에 비-고유적인 아실기를 포함하는 아미노산이다. 아실화된 아미노산 및 아실화된 펩티드를 만드는 예시적인 방법들은 당업계에 숙지되어 있으며, 그리고 펩티드 또는 펩티드 합성에 포함되기 전, 펩티드의 화학적 아실화에 의해 펩티드를 아실화시키는 것을 포함한다. 일부 양태들에서, 아실기는 (i) 순환계에서 연장된 반감기; (ii) 작용의 지연된 개시, (iii) 작용의 연장된 작용기간, (iv) 프로테아제, 가령 DPP-IV에 대한 개선된 저항성, 그리고 (v) 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 및/또는 오스테오칼신 펩티드 수용체에서의 증가된 효능 중 하나 이상을 펩티드가 가지도록 한다.

[0090] 여기에서 사용된 것과 같이, 알킬화된 아미노산은 만들어지는 수단과 무관하게, 자연 발생적 아미노산에 비-고유적인 알킬기를 포함하는 아미노산이다. 알킬화된 아미노산 및 알킬화된 펩티드를 만드는 방법들은 당업계에 숙지되어 있고, 펩티드 또는 펩티드 합성에 포함되기 전, 펩티드의 화학적 알킬화에 의해 아미노산을 알킬화시키는 것을 포함한다. 임의의 특정 이론에 구속되지 않고, 펩티드의 알킬화는 펩티드의 아실화와 동일하지는 않지만 유사한 효과를 가져오는 것으로 보는데, 가령, 순환계에서 연장된 반감기, 작용의 지연된 개시, 작용의 연장된 작용기간, 프로테아제, 가령 DPP-IV에 대한 개선된 저항성, 그리고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 및/또는 오스테오칼신 펩티드 수용체에서의 증가된 효능을 가질 것이다.

[0091] 여기에서 사용된 것과 같이, 펩티드에 대한 일반적인 언급은 변형된 아미노 및 카르복시 말단을 가지는 펩티드를 포함한다. 예를 들면, 표준 아미노산을 명시하는 아미노산 서열은 N- 및 C- 말단에서의 표준 아미노산, 뿐만 아니라 N-말단에 대응하는 하이드록실산 및/또는 말단 카르복실산의 위치에 아미드기를 포함하도록 변형된 상응하는 C-말단 아미노산을 포함한다.

[0092] 여기에서 사용된 것과 같이, 약제학적으로 허용되는 운반체는 임의의 표준 약제학적 운반체, 가령, 인산염 완충된 염 용액, 물, 오일/물 또는 물/오일과 같은 유제, 그리고 다양한 유형의 습윤제를 포함한다. 이 용어는 또한 US 연방정부의 관리 기관에서 승인한 임의의 물질 또는 인간을 포함하는 동물에서의 사용을 위한 US 약전에 열거된 임의의 물질 또한 포함할 수 있다.

[0093] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 부모 화합물의 생물학적 활성을 유지하는 화합물의 염을 말하고, 그리고 그렇지 않으면 생물학적으로 바람직하지 않다. 여기에서 설명되는 많은 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 이에 유사한 기 존재의 덕분으로 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 염기 첨가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 단지 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1차, 2차 및 3차 아민 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 산 첨가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염은 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 유기 산으로부터 유도된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜린산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 시남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산, 및 이와 유사한 것들을 포함한다. 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "치료하는"은 특정 장애 또는 질환의 예방, 또는 특이적 장애 또는 질환과 연관된 증상의 완화 및/또는 이러한 증상의 예방 또는 제거를 포함한다. 예를 들면, 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "당뇨병을 치료하는"이란 일반적으로 혈당 수준을 거의 정상 수준에 가깝게 유지하는 것을 말하며, 그리고 주어진 상황에 따라 혈당 수준을 증가 또는 감소시키는 것을 포함한다.

[0094] 여기에서 사용된 것과 같이, 프로드럭의 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 원하는 효과를 제공하기 위한 프로드럭의 독성이 없는 충분한 양을 말한다. 예를 들면, 한 가지 바라는 효과는 고혈당의 예방 또는 치료가 될 수 있다. "유효량"은 개체마다 다양할 것이며, 개체의 나이 및 전반적인 상태, 투여 방법 및 이와 유사한 것에 따라 달라진다. 따라서, 정확한 "유효량"을 명시하는 것이 항상 가능한 것은 아니다. 그러나, 임의의 개별적 경우에서 적절한 "유효량"은 통상적인 실험을 이용하여 당업계의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

- [0095] 용어, "장관외"는 소화관을 통하지 않고, 피하, 근육내, 척추내 또는 정맥과 같은 다른 경로를 의미한다.
- [0096] 여기에서 사용된 것과 같이, "동일성"은 두 개 이상의 서열간의 유사성을 말한다. 동일성은 동일한 잔기의 수를 전체 잔기의 수로 나누고, 결과치에 100을 곱하여 얻어진 백분율로 측정된다. 따라서, 정확하게 동일한 서열의 두 개 카피는 100% 동일성을 가지지만, 서로에 대해 아미노산 결손, 추가, 또는 치환을 가지는 두 개의 서열은 낮은 수준의 동일성을 가진다. 당업계의 기술자는 몇 가지 컴퓨터 프로그램 가령, BLAST (Basic Local Alignment Search Tool, Altschul et al. (1993) J. Mol. Biol. 215:403-410)와 같은 알고리즘을 이용하는 프로그램이 서열 동일성을 결정하는데 이용될 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0097] 용어 "글루카곤 관련된 펩티드"는 글루카곤, GLP-1, GLP-2, 및 GIP 수용체중 하나 이상에서 생물학적 활성을 가지는 펩티드(항진제 또는 길항제)를 말하며, 고유 글루카곤, 고유 옥시토몰린, 고유 엑센틴-4, 고유 GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP 중 최소한 하나와 최소한 40% 서열 동일성(가령, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%)을 공유하는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 언급이 없는 한, 글루카곤 관련된 펩티드에서 아미노산 위치에 대한 임의의 언급(가령, 프로드릭 모이어티, 콘주게이트 모이어티, 친수성 폴리머의 결합용, 아실화 또는 알킬화)은 고유 글루카곤 아미노산 서열(서열 번호: 701)에 대한 위치를 말한다.
- [0098] 용어 "글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드"는 이들의 N-말단 및 C-말단 부분의 구조와 관련된 펩티드 기를 말한다(예를 들면, Sherwood et al., Endocrine Reviews 21: 619-670 (2000)). 이와 같은 기의 일원은 모든 글루카곤 관련된 펩티드 뿐만 아니라, 성장 호르몬 방출 호르몬(GHRH; 서열 번호: 719), 맥관 활성 내장 펩티드(VIP; 서열 번호: 720), 뇌하수체 아데닐레이트 사이클라제-활성화 폴리펩티드 27(PACAP-27; 서열 번호: 721), 펩티드 히스티딘 이소루이신(PHI), 펩티드 히스티딘 메티오닌(PHM; 서열 번호: 722), 세크리틴(서열 번호: 723), 및 고유 펩티드에 대해 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 아미노산 변형된 유사체, 유도체 또는 콘주게이트를 포함한다. 이러한 펩티드는 선호적으로 글루카곤 수용체 슈퍼패밀리의 수용체와 상호작용하는(항진 또는 길항제) 능력을 유지한다. 다른 언급이 없는 한, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에서 아미노산 위치에 대한 임의의 언급(가령, 프로드릭 모이어티, 콘주게이트 모이어티, 친수성 폴리머의 결합용, 아실화 또는 알킬화)은 고유 글루카곤 아미노산 서열(서열 번호: 701)에 대한 위치를 말한다. 대표적인 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 배열에 대해 도 10 참고.
- [0099] 용어 "GLP-1 항진제"는 2007년 5월 18일자로 공개된 국제 출원 WO 2007/056362의 실시예 13에서 설명된 것과 같이, 입증된 시험관 모델 분석을 이용한 cAMP 생산으로 측정되는 GLP-1 수용체 활성을 촉진시키는 화합물을 말하며, 이 공개 특허의 명세서에는 본 출원의 참고문헌에 통합된다.
- [0100] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "고유 GLP-1"은 GLP-1(7-36)아미드(서열 번호: 704의 서열로 구성된), GLP-1(7-37)산(서열 번호: 703의 서열로 구성된) 또는 이들 화합물의 혼합물을 지칭하는 일반 용어다. 여기에서 사용된 것과 같이, 임의의 추가 명명없이 "GLP-1의 임의 언급은 고유 GLP-1를 의미한다.
- [0101] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "글루카곤 펩티드"는 서열 번호: 701의 천연 글루카곤 펩티드 뿐만 아니라, 고유 글루카곤 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는 변형된 유도체를 포함하는데, 선택적으로 아미노산 위치 1, 2, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 24, 28 및 29에서 치환을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일반적으로, 번호로 특정 아미노산 위치(가령, 위치 28)를 언급하는 모든 것들은 고유 글루카곤(서열 번호: 701)의 해당 위치의 아미노산 또는 이의 임의의 유사체의 대응 아미노산 위치를 말한다. 예를 들면, 위치 28에 대한 언급은 서열 번호: 701의 첫 번째 아미노산이 결손된 글루카곤 유사체의 해당 위치 27을 말한다. 유사하게, 위치 28에 대한 언급은 서열 번호: 701의 N-말단 앞에 한 개의 아미노산이 추가된 글루카곤 유사체의 경우 대응하는 위치 29을 말한다.
- [0102] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "GLP-1 펩티드"는 고유 GLP-1를 말하고, 뿐만 아니라 고유 GLP-1 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는 변형된 유도체를 지칭하는 일반 용어다.
- [0103] 여기에서 사용된 것과 같이, 아미노산 변형(modification)은 아미노산의 치환, 추가 또는 결손을 말하며, 그리고 인간 단백질에서 흔히 볼수 있는 20개 아미노산 뿐만 아니라 흔하지 않는 또는 비-자연 발생적 아미노산의 치환 또는 추가도 포함한다. 흔하지 않는 아미노산의 상업적 출처는 Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI), ChemPep Inc. (Miami, FL), 및 Genzyme Pharmaceuticals (Cambridge, MA)를 포함한다. 비-전형적 아미노산은 상업적 공급업자로부터 구입하거나, 새로 합성하거나, 자연 발생 아미노산으로부터 화학적으로 변형시키거나 유도시킬 수 있다. 아미노산 변형은 콘주게이트 모이어티, 가령, 친수성 폴리머에 아미노산의 결합, 아미노산의 아실화, 알킬화, 및/또는 기타 화학적 유도화를 포함한다.

- [0104] 여기에서 사용된 것과 같이, 아미노산 "치환"은 상이한 아미노산 잔기에 의해 한 개 아미노산 잔기의 교체를 말한다.
- [0105] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "보존성 아미노산 치환"은 다음의 5가지 군중 하나 안에서의 교환으로 정의된다:
- [0106] I. 작은 지방족, 비극성 또는 약간의 극성 잔기:
- [0107] Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;
- [0108] II. 극성, 음하전된 잔기 및 이들의 아미드:
- [0109] Asp, Asn, Glu, Gln;
- [0110] III. 극성, 양하전된 잔기:
- [0111] His, Arg, Lys; 오르니틴 (Orn)
- [0112] IV. 큰, 지방족, 비극성 잔기:
- [0113] Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르루이신 (Nle), 호모시스테인
- [0114] V. 큰, 방향족 잔기:
- [0115] Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌
- [0116] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 키메라 2는 고유 글루카곤 아미노산 서열 (서열 번호: 701)에서 다음의 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드를 말한다: 위치 17에서 Gln, 위치 18에서 Ala, 위치 20에서 Lys, 위치 21에서 Glu, 위치 23에서 Ile, 위치 24에서 Ala, 그리고 C-말단 아미드.
- [0117] 여기에서 사용된 것과 같이, 일반 용어 "폴리에틸렌 글리콜 쇠" 또는 "PEG 쇠"는 일반 식 $H(OCH_2CH_2)_kOH$ (식에서 k는 최소한 9이다)으로 나타내는 직쇄 또는 분지쇄의 에틸렌 산화물의 폴리머와 물의 축합 혼합물을 말한다. 임의의 추가 특징이 없이, 이 용어는 평균 총 분자량이 500 내지 80,000 달톤에서 선택된 에틸렌 글리콜 폴리머를 포함한다. "폴리에틸렌 글리콜 쇠" 또는 "PEG 쇠"는 이의 대략적인 평균 분자량을 표시하는 숫자를 붙여서 사용한다. 예를 들면, PEG-5,000 (5k PEG)는 약 5,000 Daltons의 총 평균 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 쇠를 말한다.
- [0118] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "폐길화된" 및 유사 용어는 폴리에틸렌 글리콜 쇠가 화합물에 연결되어 고유 상태에서부터 변형된 화합물을 말한다. "폐길화된 폴리펩티드"는 폴리펩티드에 공유적으로 결합된 PEG 쇠를 가지는 폴리펩티드다.
- [0119] 여기에서 사용된 것과 같이, "링커"는 서로에게 두 개의 별도 엔티티가 결합되는 결합, 분자 또는 분자군을 말한다. 링커는 두 개 엔티티에 최적의 공간을 제공하거나 또는 두 개 엔티티가 서로 분리되는 것을 허용하는 불안정한 결합도 추가 공급할 수 있다. 불안정한 결합은 광절단가능한 기, 산-불안정한 모이어티, 염기-불안정한 모이어티 그리고 효소-절단가능한 기를 포함한다.
- [0120] 여기에서 사용된 것과 같이, "이량체"는 링커를 통하여 서로 공유적으로 결합된 두 개의 하위 단위를 포함하는 복합체다. 임의의 다른 질적인 표현없이 사용된 "이량체" 용어는 동종이량체 및 이종이량체를 모두 포함한다. 동종이량체는 두 개의 동일한 하위단위를 포함하는 반면, 이종이량체는 두 개의 하위 단위가 실질적으로 서로 유사하지만 상이한, 두 개의 하위 단위를 포함한다.
- [0121] 용어 " C_1-C_n 알킬" (n은 1 내지 6임)은 여기에서 사용된 것과 같이, 1개 내지 명시된 개수의 탄소 원자를 가지는 분지 또는 선형 알킬기를 말한다. 전형적인 C_1-C_6 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0122] 용어 " C_2-C_n 알케닐" (n은 2 내지 6임)은 여기에서 사용된 것과 같이, 2개 내지 명시된 개수의 탄소 원자와 한 개의 이중결합을 가지는 올레핀적으로 불포화된 분지 또는 선형기를 나타낸다. 이러한 기의 예는 1-프로페닐, 2-프로페닐 ($-CH_2-CH=CH_2$), 1,3-부타디에닐, ($-CH=CHCH=CH_2$), 1-부테닐 ($-CH=CHCH_2CH_3$), 헥세닐, 펜테닐, 및 이

와 유사한 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0123] 용어 " C_2-C_n 알킬닐"(n은 2 내지 6임)은 2개 내지 명시된 n 개의 탄소 원자와 최소한 한 개의 삼중결합을 가지는 불포화된 분지 또는 선형기를 나타낸다. 이러한 기의 예는 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0124] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 "아릴"은 하나 또는 두 개의 방향족 링을 가지는 일환 또는 이환 카르복시사이클 링을 말하는데, 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 인테닐, 및 이와 유사한 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 아릴 링의 크기 및 치환체 또는 연결기의 존재는 존재하는 탄소수를 지정하여 나타낸다. 예를 들면, 용어 " $(C_1-C_3$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴)"는 1 내지 3-원 알킬쇄를 통하여 부모 모이어티에 부착된 6 내지 10-원 아릴을 말한다.
- [0125] 용어 "헤테로아릴"은 여기에서 사용된 것과 같이 하나 또는 두 개의 방향족 링과 방향족 링에 최소한 한 개의 질소, 산소 또는 황 원자를 포함하는 일환 또는 이환 링 시스템을 말한다. 헤테로아릴 링의 크기 및 연결기의 존재는 존재하는 탄소수를 지정하여 나타낸다. 예를 들면, 용어 " $(C_1-C_n$ 알킬)(C_5-C_6 헤테로아릴)"은 1개 내지 "n"개 원 알킬쇄를 통하여 부모 모이어티에 부착된 5 또는 6원 헤테로아릴을 말한다.
- [0126] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 헤테로알킬은 지정된 수의 탄소 원자와 구조의 기본 골격에 최소한 한 개의 이형 원소를 가지는 선형 또는 분지형 탄화수소를 말한다. 여기에 맞는 적합한 이형 원소는 N, S, 및 O를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0127] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 할로는 플루오르, 염소, 브롬 및 요오드로 구성된 군에서 하나 이상의 구성원을 지칭한다.
- [0128] 여기에서 사용된 것과 같이 용어 "하전된 아미노산"은 생리학적 pH의 수용액에서 음하전된 (가령, 양자 제거된) 또는 양하전된 (가령, 양자 추가된) 측쇄를 포함하는 아미노산을 말한다. 예를 들면, 음하전된 아미노산은 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인산, 호모시스테인산 및 호모글루타민산을 포함하며, 양하전된 아미노산은 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함한다. 하전된 아미노산은 인간 단백질에서 흔히 볼 수 있는 20개의 아미노산중 하전된 아미노산 뿐만 아니라 비전형적 또는 비-자연 발생적 아미노산도 포함한다.
- [0129] 여기에서 사용된 것과 같이 용어 "산성 아미노산"은 예를 들면, 카르복실산 또는 술폰산 기를 포함하는 제 2 산 모이어티(가령, 모든 아미노산이 보유하는 α -카르복실기 이외의)를 포함하는 아미노산을 말한다.
- [0130] 여기에서 사용된 것과 같이, 다른 명시없이 사용된 용어 "환자"는 임의의 온혈 가축 동물(가축, 말, 소, 개 및 다른 애완동물을 포함하는 이에 한정되지 않는), 포유동물 및 인간을 포함한다.
- [0131] **양태**
- [0132] 본 명세서에서는 가령, 당뇨병, 비만과 같은 질환 치료에 유용한 생활성 펩티드의 프로드럭 유도체 제제를 설명한다. 더 구체적으로, 여기에서 설명되는 프로드럭은 부모 생활성 펩티드 또는 단백질의 반감기를 강화하도록 조제되어, 비-효소적 분해 기전을 통하여 프로드럭의 후속적인 활성화를 허용한다. 이상적인 프로드럭은 생리적 조건(예를 들면, pH 7.2 및 37 °C)에서 물에 가용성이어야 하고, 장기간 저장을 위하여 분말형에서 안정적이어야 한다. 또한, 면역학적으로 침묵해야하고, 그리고 부모 약물에 비하여 낮은 활성을 나타내어야 한다. 일부 양태들에서, 프로드럭은 부모 약물의 활성의 10%만을 나타낼 것이다. 일부 양태들에서, 프로드럭은 부모 약물에 비해 약 10% 미만의, 약 5% 미만의, 약 1% 미만의, 또는 약 1% 미만의 활성을 나타낸다. 더욱이, 체내로 주사되었을 때 프로드럭은 정해진 시간내에 활성 약물로 정량적으로 전환되어야만 한다. 여기에서 설명된 것과 같이, 출원인은 글루카곤-관련된 펩티드, 오스테오칼신, 그리고 이들 목적에 각각 부합되는 이러한 폴리펩티드의 유사체, 유도체 및 콘쥬게이트를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드로 구성된 군으로부터 선택된 공지의 생활성 폴리펩티드의 프로드럭을 생산하는 일반 기술을 제시하였다.
- [0133] 좀더 구체적으로, 예를 들면, 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 아미드 결합을 통하여 펩티드에 공유 결합된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지도록 변형된 이의 유사체, 유도체 또는 콘쥬게이트를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 서열을 포함하는 화학가역적(chemoreversible) 프로드럭이 제시된다. 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 활성 부위에 이가펩티드 프로드럭 요소의 공유 결합은 이가펩티드 프로드럭 요소가 절단될 때까지 폴리펩티드의 활성을 억제시킨다. 일부 양태들에서, 생리적 조건하에서 약 1 내지 약 720 시간 사이의 "비-효소적 활성화 반감기"를 가지는 프로드럭이 제공된다. 여기에서 설명되는 생리적 조건은 약 35 내지

40℃의 온도, 약 7.0 내지 약 7.4의 pH를 포함하며 그리고 좀더 전형적으로, 7.2 내지 7.4의 pH 및 36℃ 내지 38℃의 온도를 포함한다.

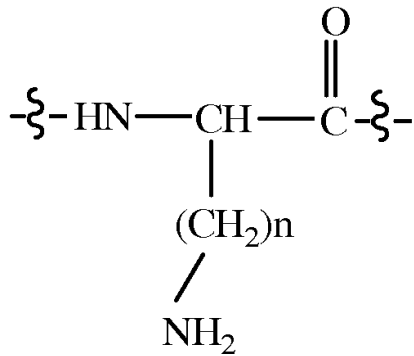
[0134] 유익하게, 프로드럭의 절단 속도 및 활성화는 이가펩티드 프로드럭 요소의 구조 및 입체화학에 따라 달라진다. 여기에서 설명되는 프로드럭은 약물의 고유 수용체에 의해 인지되는 구조로 최종 화학적으로 전환되며, 여기서 이러한 화학적 전환 속도는 생체내 생물학적 작용 개시 시간 및 지속 기간을 결정한다. 본 출원에서 개시된 분자 디자인은 추가되는 화학적 첨가제 또는 효소에 의존하지 않고 분자내 화학적 반응에 의존한다. 전환 속도는 이가펩티드 치환체의 화학적 성질 및 생리학적 조건하에서의 이의 절단에 의해 조절된다. 생리학적 pH 및 온도가 매우 한정된 범위내에서 엄격하게 조절되기 때문에, 프로드럭이 약물로 전환되는 속도는 환자간 그리고 환자내 재생성을 나타낸다.

[0135] 여기에서 설명된 것과 같이, 최소한 약 1 시간 동안 프로드럭 형태로 존재하기 때문에 연장된 반감기를 가지는 프로드럭이 제시되며, 그리고, 일부 형태들에서, 약 20 시간 이상이다. 일부 형태들에서, 프로드럭의 반감기는 약 1, 6, 8, 12, 20, 24, 48 또는 72 시간이다. 일부 형태들에서, 프로드럭의 반감기는 최대 약 168, 336, 504, 672 또는 720 시간까지의 반감기를 포함하는 약 100시간 이상이며, 그리고 고유 화학적 불안정성에 의해 야기되는 비-효소적 반응을 통하여 생리적 조건에서 활성형으로 전환된다. 일부 형태들에서, 프로드럭의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 은 1-100 시간이며, 그리고 좀더 일반적으로 12 내지 72 시간, 예를 들면, 12 내지 48 시간 그리고 48 내지 72 시간이며, 그리고 일부 형태들에서, $t_{1/2}$ 은 37℃, pH 7.2에서 인산완충염 용액(가령, PBS)내에 프로드럭을 항온처리하여 측정하였을 때 24-48 시간이다. 또 다른 형태에서 프로드럭의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 시간은 1 내지 6 시간, 예를 들면, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 또는 약 6 시간이다. 또 다른 형태에서 프로드럭의 비-효소적 활성화 $t_{1/2}$ 시간은 6 내지 24시간이다. 다양한 프로드럭의 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$, (이 식에서 k 는 프로드럭의 분해에 대한 1차 속도 상수임)에 의해 계산된다. 일부 형태들에서, 프로드럭의 활성화는 이가펩티드에 연결된 아마이드 결합의 절단 후에 일어나고 그리고 디케토피페라진 또는 디케토폴리포린의 형성, 그리고 활성 폴리펩티드 약물의 방출이 일어난다. 천연, 넌-코딩 및/또는 합성 아미노산으로 구성된 특이적 이가펩티드는 활성 폴리펩티드를 방출하기 위하여 생리적 조건하에 분자내 분해를 실행하는 것으로 확인되었다.

[0136] 일부 형태에 따르면, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 콘쥬게이트의 프로드럭은 구조 A-B-Q를 포함하는 것으로 제시된다. 이 형태에서, Q는 펩티드이고, A는 아미노산 또는 하이드록시 산이며 그리고 B는 N-알킬화된 아미노산이다. 일부 형태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. A와 B는 함께 A-B와 Q의 아민 사이에 아마이드 결합 형성을 통하여 Q에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 나타낸다. 일부 형태들에서, A, B, 또는 A-B가 연결되는 Q의 아미노산 중 최소한 하나는 비-암호화된 아미노산이다. 더욱이, 일부 형태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 생리적 조건하에서 약 1 내지 약 720 시간 이내에 Q로부터 A-B의 화학적 절단이 최소한 90% 완결되도록 선택된다. 추가 형태에서, 이가펩티드의 아미노산은 생리학적 조건하에서 PBS내에서 Q로부터 A-B의 절단 반감기가 DPP-IV 프로테아제 (예를 들면, 인간 혈청을 포함)를 포함하는 용액내에서 Q로부터 A-B의 절단 반감기의 2 내지 5배 이상이 되지 않도록 선택된다.

[0137] 일부 형태에 따르면, 아미노산 측쇄의 N-말단 아민 또는 아미노기를 포함하는, Q의 지방족 아미노기(가령 1차 아민)는 아마이드 결합을 통하여 이가펩티드 프로드럭 요소의 공유 결합에 의해 변형된다. 일부 형태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 Q에 존재하는 아미노산의 측쇄 아미노기에 직접 또는 연결 모이어티를 통하여 연결된다. 일부 형태들에서, 연결 모이어티는 아민을 가지는 아실기 또는 알킬기를 포함한다. 일부 형태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 10 또는 20의 아미노산에 공유적으로 연결된 아실기 또는 알킬기를 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드와 같은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드가 제시되는데, 여기서 아실기 또는 알킬기는 아마이드 결합을 통하여 아실기 또는 알킬기에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 더 포함한다. 예를 들면, 이 형태는 프로드럭이 Q의 아미노기에 직접 또는 연결기를 통하여 연결되며, 그리고 아실 또는 알킬기는 직접 또는 연결 모이어티를 통하여 프로드럭에 연결되는 것을 고려한다.

[0138] 일부 형태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 아미노산 측쇄에 바로 연결되며, 여기서 이 아미노산은 다음의 일반 구조를 가진다:



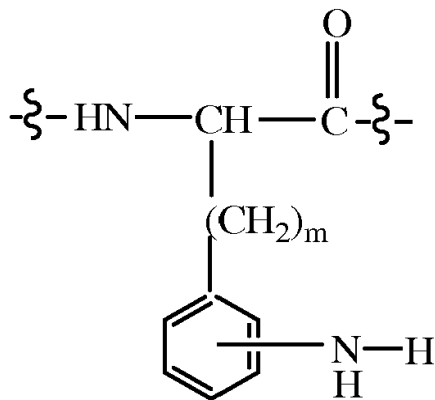
[0139]

[0140]

상기 구조에서 n은 1-4의 정수다.

[0141]

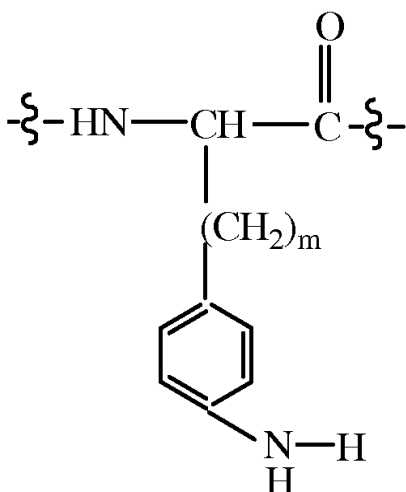
대안으로, 이가펩티드 프로드럭 요소는 아미노-Phe, 아미노-나프틸 알라닌, 아미노 트립토판, 아미노-페닐-글리신, 아미노-호모-Phe, 그리고 아미노 티로신으로 구성된 군으로부터 선택된 방향족 아미노산을 포함하는 방향족 아미노산의 아릴 링에 존재하는 아미노 치환체에 연결될 수 있다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 일반 구조를 가지는 아미노산의 방향족 아미노기에 연결된다:



[0142]

[0143]

상기 식에서 m은 0 내지 3의 정수다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 일반 구조를 가지는 아미노산의 4-아미노기에 연결된다:



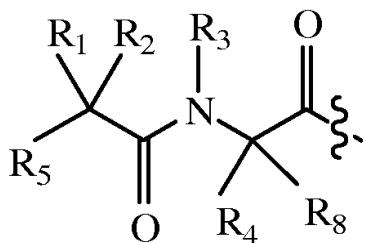
[0144]

[0145]

상기 식에서 m은 0 내지 3의 정수다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 리신 아미노산의 측쇄 아미노기 또는 4-아미노페닐알라닌 (고유 페닐알라닌 또는 생활성 펩티드의 티로신 잔기를 대체하여)의 방향족 아미노기에 연결된다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 글루카곤-관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 또는 이의 유사체, 유도체 또는 콘주게이트를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산에 존

재하는 1차 아민에 연결된다.

- [0146] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 일반 구조 A-B를 가지며, 여기서 A는 아미노산 또는 하이드록실산이며, 그리고 B는 펩티드의 상응하는 프로드럭을 만들기 위하여 이러한 펩티드의 1차 아미노기에 아미드 결합을 통하여 결합될 N-알킬화된 아미노산이다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 일부 양태들에서, A-B 이가펩티드가 아미드 결합을 통하여 이러한 펩티드의 1차 아민에 결합될 때, 펩티드로부터 A-B의 화학적 절단이 생리학적 조건하에서 PBS내에서 약 1 내지 약 720시간 내에 최소한 약 90% 완결되도록 A와 B가 선택된다. 일부 양태들에서, A 및/또는 B는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이며 그리고 B는 L 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A 는 L 입체이성질체 형상의 아미노산이고, 그리고 B 는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, A는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이고, 그리고 B는 D 입체이성질체 형상의 아미노산이다.
- [0147] 일부 양태에 따르면, 이가펩티드 프로드럭 요소는 친수성 모이어티를 포함하도록 추가 변형될 수 있다. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 쇄다. 일부 양태에 따르면, 40k 또는 그 이상의 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 이가펩티드 프로드럭 요소의 A 또는 B 아미노산의 측쇄에 공유적으로 결합된다. 또 다른 양태에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 추가적으로 또는 대안으로 지방산 또는 담즙산(bile acid), 또는 이의 염으로 아실화된 또는 알킬화되는데, 가령 C4 내지 C30 지방산, C8 내지 C24 지방산, 콜린산(cholic acid), C4 내지 C30 알킬, C8 내지 C24 알킬, 또는 담즙산의 스테로이드 모이어티를 포함하는 알킬이다. 대안으로, 이가펩티드 프로드럭 요소는 이가펩티드가 절단되어 활성 생활성 펩티드를 방출할 때까지 주사 부위에서 프로드럭을 격리시키는 역할을 하는 텍스트란 또는 큰 PEG 분자 (80,000 daltons 이상)와 같은 데포우 단백질에 연결될 수 있다. 이가펩티드 프로드럭의 추가 변형은 아래 글루카곤 관련된 펩티드 관련된 단락에서 설명된다.
- [0148] 이가펩티드 프로드럭 요소는 추가 화학적 첨가제, 또는 효소에 의존하지 않고 분자내 화학 반응에 근거하여 절단되도록 기획된다. 좀더 구체적으로, 일부 양태들에서, 이가펩티드 구조는 예를 들면 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)를 포함하는 포유류 장액에 존재하는 펩티다제에 의한 절단에 저항성이 있는 것이 선택된다. 따라서, 일부 양태들에서, 생활성 펩티드로부터 이가펩티드 프로드럭 요소의 절단 속도는 프로테아제 없이 실시한 반응과 비교하여, 혈청 프로테아제 존재하에서 생리적 조건을 이용하여 반응을 실시할 때 실질적으로 강화(가령, 2 ×배 이상)되지 않는다. 따라서 생리학적 조건하에서 PBS내에서 생활성 펩티드로부터 A-B의 절단 반감기는 DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액내에서 생활성 단백질로부터 A-B의 절단 반감기의 2, 3, 4, 또는 5배를 넘지 않는다. 일부 양태들에서, DPP-IV 프로테아제를 포함하는 용액은 혈청이며, 좀더 구체적으로 인간 혈청을 포함하는 포유동물의 혈청이다.
- [0149] 일부 양태에 따르면, 이가펩티드 프로드럭 요소의 A 또는 B, 또는 A-B가 연결되는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 아미노산은 비-암호화된 아미노산이다. 일부 양태들에서, 아미노산 "B"는 N-알킬화된 아미노산이지만 그러나 프롤린은 아니다. 일부 양태들에서, 아미노산 B의 N-알킬화된 기는 C₁-C₁₈ 알킬이며, 그리고 일부 양태들에서, C₁-C₆ 알킬이다.
- [0150] 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드럭 유도체는 프로드럭의 활성화를 지연시키는 수단으로서 특이적 DPP-IV 억제제 (가령, Januvia, Merck & Co, Inc)를 포함하는 프로테아제 억제제와 공동-투여될 수 있다. 이 양태에서, 프로드럭 요소의 아미노산은 이가펩티드가 DPP-IV 절단에 대해 허용되는 기질이 되도록 선택된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 프로테아제 억제제는 별개 조성물로 투여되거나 또는 프로드럭과 프로테아제 억제제는 단일 조성물로 조제될 수 있다. 별개 조성물로 투여될 때, 프로테아제 억제제는 프로드럭의 투여 후 1-5 시간, 1-2 시간, 30 분, 또는 10분 이내에 일반적으로 투여된다. 일부 양태들에서, 두 개의 별개 조성물은 하나가 투여된 후 바로 투여된다.
- [0151] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 화학식 I의 일반 구조를 가진다:



[0152]

[0153] 상기 식에서,

[0154] R_1 , R_2 , R_4 및 R_8 은 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 사이클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 W_1 는 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_{12} 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하고; 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_6 사이클로알킬을 형성하며;

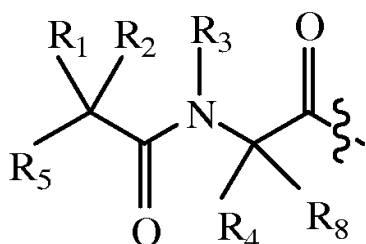
[0155] R_3 는 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 그리고(C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)으로 구성된 군으로부터 선택되며 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0156] R_5 는 NHR₆ 또는 OH이며;

[0157] R_6 은 H, C_1 - C_8 알킬이거나 또는 R_6 및 R_2 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4개, 5개 또는 6개 일원의 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0158] R_7 은 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0159] 또 다른 양태에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 하기 구조식 I의 일반 구조를 가지는 화합물을 포함한다:



[0160]

[0161] 상기 식에서

[0162] R_1 , R_2 , R_4 및 R_8 은 H, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_2 - C_3 알킬)SCH₃, (C_1 - C_4 알킬)CONH₂, (C_1 - C_4 알킬)COOH, (C_1 - C_4 알킬)NH₂, (C_1 - C_4 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6 사이클로알킬), (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴), 및 C_1 - C_{12} 알킬(W_1) C_1 - C_{12} 알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 W_1 은 N, S 및 O로 구성된 군으로부터 선택된 이형원자이며, 또는 R_1 및 R_2 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_{12} 사이클로알킬을 형성하거나; 또는 R_4 및 R_8 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C_3 - C_6 사이클로알킬을 형성하고;

[0163] R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬, (C_1 - C_{18} 알킬)OH, (C_1 - C_{18} 알킬)NH₂, (C_1 - C_{18} 알킬)SH, (C_0 - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, (C_0 - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), (C_0 - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 및 (C_1 - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)으로 구성된 군으로

부터 선택되거나 또는 R_4 및 R_3 는 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0164] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

[0165] R_6 는 H , C_1-C_8 알킬이거나 또는 R_6 및 R_1 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

[0166] R_7 은 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_0-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_0-C_4$ 알킬) OH , 및 할로로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0167] 일부 양태들에서, R_8 은 H 이고, R_5 는 NHR_6 이다.

[0168] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 화학식 I의 구조를 가지며, 이 식에서,

[0169] R_1 및 R_8 는 독립적으로 H 및 C_1-C_8 알킬이고;

[0170] R_2 및 R_4 는 H , C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, $(C_1-C_4$ 알킬) OH , $(C_1-C_4$ 알킬) SH , $(C_2-C_3$ 알킬) SCH_3 , $(C_1-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_1-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_1-C_4$ 알킬) $NHC(NH_2^+)NH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_3-C_6$ 사이클로알킬), $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_2-C_5$ 헤테로사이클), $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 , 및 $CH_2(C_5-C_9$ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_1 및 R_2 는 이에 부착된 원자들과 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬 또는 아릴을 형성하고;

[0171] R_5 는 NHR_6 이고; 그리고

[0172] R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이다.

[0173] 또 다른 양태에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 화학식 I의 구조를 가지며, 이 식에서,

[0174] R_1 및 R_8 는 독립적으로 H 및 C_1-C_8 알킬이고;

[0175] R_2 및 R_4 는 H , C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, $(C_1-C_4$ 알킬) OH , $(C_1-C_4$ 알킬) SH , $(C_2-C_3$ 알킬) SCH_3 , $(C_1-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_1-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_1-C_4$ 알킬) $NHC(NH_2^+)NH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_3-C_6$ 사이클로알킬), $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_2-C_5$ 헤테로사이클), $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 , 및 $CH_2(C_5-C_9$ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R_1 및 R_2 는 이에 부착된 원자들과 함께 C_3-C_{12} 사이클로알킬을 형성하고;

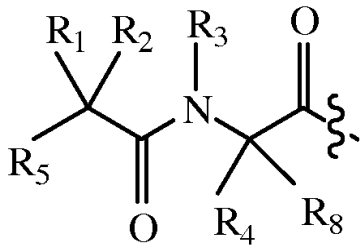
[0176] R_3 는 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0177] R_5 는 NHR_6 이고;

[0178] R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이며; 그리고

[0179] R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_0-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_0-C_4$ 알킬) OH , 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0180] 본 명세서에 따라 형성된 프로드럭의 반감기는 이가펩티드 프로드럭 요소의 치환체, 요소의 위치, 요소가 부착된 아미노산에 의해 결정된다. 예를 들면, 프로드럭은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드를 포함할 수 있고, 여기서 이가펩티드 프로드럭 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 단백질의 N-말단 아미노산의 알파 아미노산 기를 통하여 연결된다. 이 양태에서, 프로드럭은 가령, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



[0181]

[0182]

여기서

[0183]

R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_{18} 알킬 또는 아릴이며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

[0184]

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이며;

[0185]

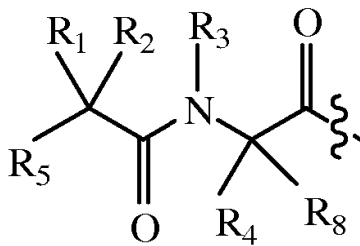
R_4 및 R_8 는 각각 수소이고; 그리고

[0186]

R_5 는 아민이다.

[0187]

다른 양태에서, 프로드럭은 가령, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



[0188]

[0189]

여기서

[0190]

R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_{18} 알킬 또는 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 이며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

[0191]

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이며;

[0192]

R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

[0193]

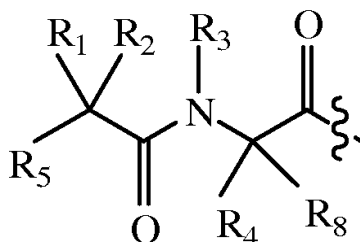
R_5 는 NH_2 이며; 그리고

[0194]

R_7 는 수소, C_1 - C_{18} 알킬, C_2 - C_{18} 알케닐, $(C_0$ - C_4 알킬) $CONH_2$, $(C_0$ - C_4 알킬) $COOH$, $(C_0$ - C_4 알킬) NH_2 , $(C_0$ - C_4 알킬) OH , 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0195]

더욱이, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



[0196]

[0197] 여기서

[0198] R_1 및 R_2 는 독립적으로 수소, C_1-C_{18} 알킬 또는 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

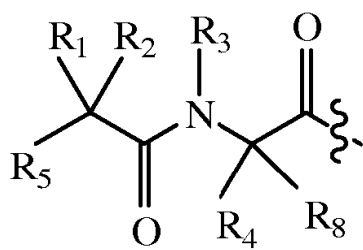
[0199] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0200] R_4 및 R_8 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

[0201] R_5 는 아민이고;

[0202] 단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R_4 및 R_8 중 하나는 수소다. 다.

[0203] 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 12 내지 약 72시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 또는 일부 양태에서 약 12 내지 약 48시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



I

[0204]

[0205] 상기 구조에서

[0206] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_{18} 알킬, $(C_1-C_{18}$ 알킬)OH, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

[0207] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12 헤테로사이클 링을 형성하고;

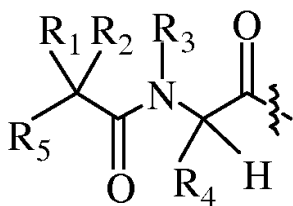
[0208] R_4 및 R_8 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬 및 $(C_0-C_4$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 으로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0209] R_5 는 NH₂이며; 그리고

[0210] R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬)CONH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)COOH, $(C_0-C_4$ 알킬)NH₂, $(C_0-C_4$ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0211] 단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R_4 및 R_8 중 최소한 하나는 수소다.

[0212] 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 12 내지 약 72시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 또는 일부 양태에서 약 12 내지 약 48시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



I

[0213]

[0214] 상기 구조에서

[0215] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬)NH₂로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_1 및 R_2 는

$-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

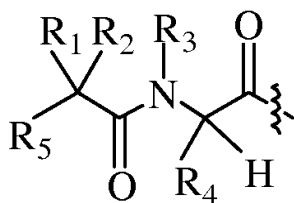
[0216] R_3 은 C_1-C_8 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0217] R_4 는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0218] R_5 는 NH_2 이며; 그리고

[0219] 단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

[0220] 다른 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 12 내지 약 72시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 또는 일부 양태에서 약 12 내지 약 48시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



I

[0221]

[0222] 상기 구조에서

[0223] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

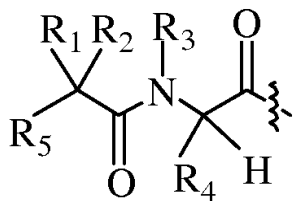
[0224] R_3 은 C_1-C_6 알킬이고;

[0225] R_4 는 수소이고;

[0226] R_5 는 NH_2 이며; 그리고

[0227] 단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

[0228] 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 12 내지 약 72시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 또는 일부 양태에서 약 12 내지 약 48시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



I

[0229]

[0230] 상기 구조에서

[0231] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) NH_2 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

[0232] R_3 은 C_1-C_8 알킬이고;

[0233] R_4 는 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아틸) R_7 이고;

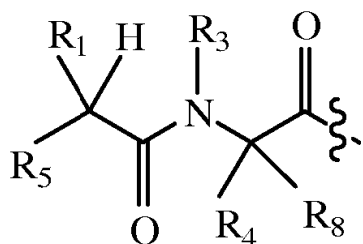
[0234] R_5 는 NH_2 이며; 그리고

[0235] R_7 는 수소, C_1-C_8 알킬, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬)OH로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0236] 단, R_1 및 R_2 는 둘 다 H가 아니다.

[0237] 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 이들 임의의 양태에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 서열 번호: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 하나이다.

[0238] 추가적으로, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 알파 아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지고, 가령, 약 72 내지 약 168시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭가 제시되며, 여기서 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 가진다:



[0239]

[0240] 상기 구조에서

[0241] R_1 는 H, C_1-C_8 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

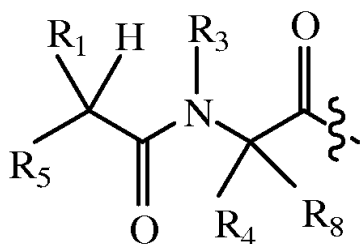
[0242] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0243] R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

[0244] R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실이며; 그리고

[0245] 단서 조건으로 R_1 이 알킬 또는 아릴이면, R_1 과 R_5 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4-11 헤테로사이클 링을 형성한다.

[0246] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 가진다:



I

[0247]

[0248] 상기 식에서,

[0249] R_1 는 H, C_1-C_8 알킬, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬)(C_6-C_{10} 아릴) R_7 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0250] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0251] R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

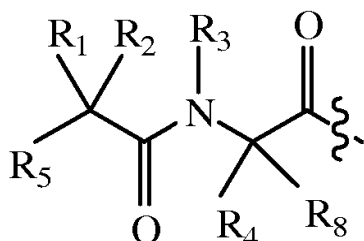
[0252] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

[0253] R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이거나, 또는 R_6 와 R_1 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

[0254] R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})CONH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})COOH$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})NH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})OH$, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0255] 단서 조건으로 R_1 이 알킬 또는 $(C_0-C_4 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$ 이면, R_1 과 R_5 는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4-11 헤테로사이클 링을 형성한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다.

[0256] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산의 측쇄 아민에 연결된다. 이 양태에서, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진다:



[0257]

[0258] 상기 구조에서

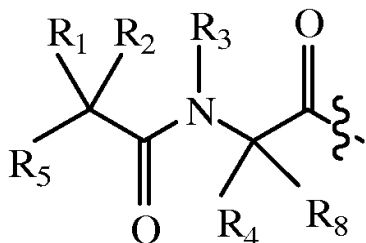
[0259] R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 아릴이며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9 이고;

[0260] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0261] R_4 및 R_8 는 각각 수소이고; 그리고

[0262] R_5 는 아민이다.

[0263] 일부 양태들에서, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가진다:



[0264]

[0265] 상기 구조에서

[0266] R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 $(C_0-C_4 \text{ 알킬})(C_6-C_{10} \text{ 아릴})R_7$ 이며; 또는 R_1 및 R_2 는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 연결되며, 여기서 p 는 2-9이고;

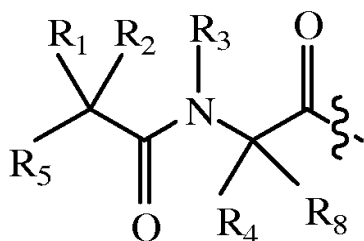
[0267] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0268] R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

[0269] R_5 는 NH_2 이며; 그리고

[0270] R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})CONH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})COOH$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})NH_2$, $(C_0-C_4 \text{ 알킬})OH$, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0271] 더욱이, 약 6 내지 약 24 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지고, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가지는 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



[0272]

[0273]

상기 구조에서

[0274]

R₁ 및 R₂는 독립적으로 C₁-C₈ 알킬 또는 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

[0275]

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나, 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

[0276]

R₄ 및 R₈은 각각 C₁-C₁₈ 알킬이거나 아릴이고;

[0277]

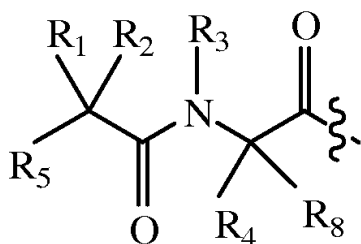
R₅는 아민 또는 N-치환된 아민이며;

[0278]

단서 조건으로 R₁과 R₂는 모두 수소가 아니며, 그리고 R₄ 및 R₈ 중 하나는 수소이다.

[0279]

일부 양태들에서, 약 12 내지 약 72 시간의 t_{1/2} 또는 일부 양태에서 약 12 내지 약 48시간의 t_{1/2}을 가지고, 그리고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지는 프로드럭은 다음의 구조를 가지는 이가펩티드 프로드럭 요소를 포함한다:



[0280]

[0281]

R₁ 및 R₂는 H, C₁-C₈ 알킬, 그리고 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

[0282]

R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

[0283]

R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 또는 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇이며;

[0284]

R₅는 NHR₆이고;

[0285]

R₆는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆와 R₂는 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

[0286]

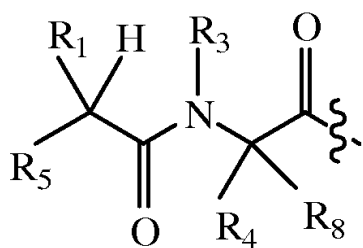
R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0287]

단서 조건으로 R₁ 및 R₂는 둘 다 H가 아니며, 그리고 R₄ 및 R₈ 중 최소한 하나는 수소다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다.

[0288]

추가로, 약 72 내지 약 168 시간의 t_{1/2}을 가지고, 그리고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지는 프로드럭이 제시되며, 이때 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 가진다:



[0289]

[0290] 상기 구조에서

[0291] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_{18} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

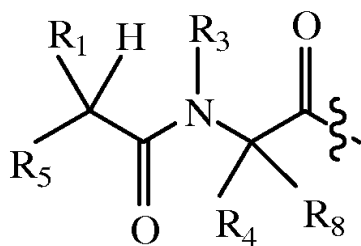
[0292] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

[0293] R_4 및 R_8 은 각각 수소이고;

[0294] R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실이며; 그리고

[0295] 단서 조건으로 R_1 및 R_2 가 모두 독립적으로 알킬 또는 아릴이면, R_1 및 R_2 중 하나는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 R_5 에 연결되며, 여기서 p는 2-9이다.

[0296] 일부 양태들에서, 약 72 내지 약 168 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지고, 그리고 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산 측쇄에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지는 프로드럭이 제시되며, 이때 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 가진다:



[0297]

[0298] 상기 구조에서,

[0299] R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_{18} 알킬, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0300] R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이고;

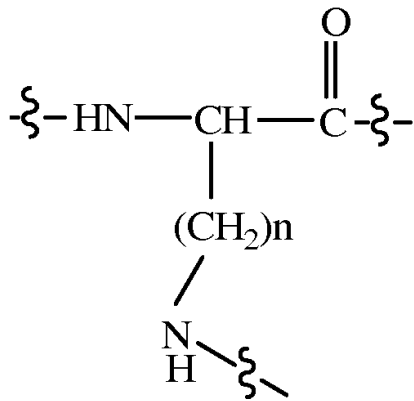
[0301] R_4 및 R_8 은 각각 수소이며;

[0302] R_5 는 NHR_6 또는 OH 이고;

[0303] R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이거나, 또는 R_6 와 R_1 은 함께 이들에 부속된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클링을 만들고; 그리고

[0304] R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_0-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_0-C_4$ 알킬) OH , 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 R_1 및 R_2 중 하나는 $-(CH_2)_p$ 를 통하여 R_5 에 연결되며, 여기서 p는 2-9이다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 이들 임의의 양태에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 서열 번호: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 임의의 것이다.

[0305] 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소가 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산의 측쇄 아민에 연결되며, 여기서 내부 아미노산은 화학식 II의 구조를 포함한다:



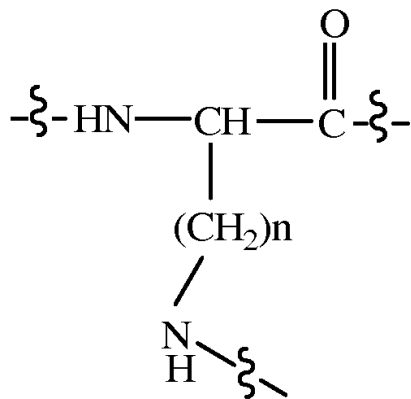
[0306]

[0307]

상기 식에서

[0308]

n은 1 내지 4에서 선택된 정수다. 일부 양태들에서, n은 3 또는 4이며, 그리고 일부 양태들에서, 내부 아미노산은 리신이다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29에 있는 아미노산의 측쇄 상에 있는 1차 아민에 연결된다. 일부 양태들에서, 위치 12, 16, 17, 18, 20, 28, 또는 29의 아미노산은 화학식 II의 구조를 포함한다:



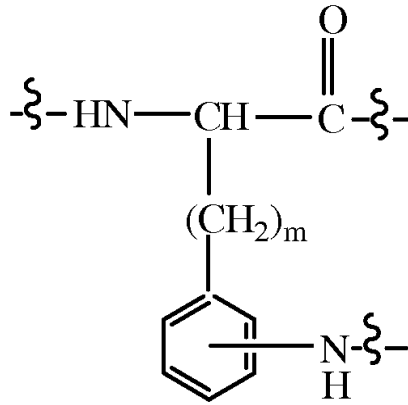
[0309]

[0310]

상기 식에서 n은 1 내지 4에서 선택된 정수이며, 이가펩티드 프로드럭 요소는 아마이드 결합을 통하여 아미노산 측쇄에 연결된다. 일부 양태들에서, n은 4이며, 그리고 아미노산은 위치 20에 위치한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다.

[0311]

추가 양태에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 방향족 아미노산의 아릴 기에 존재하는 아민을 통하여 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결된다. 일부 양태들에서, 방향족 아미노산은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 내부 아미노산이지만, 그러나 방향족 아미노산은 N-말단 아미노산이 될 수 있다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 일부 양태들에서, 방향족 아미노산은 아미노-Phe, 아미노-나프틸 알라닌, 아미노 트립토판, 아미노-페닐-글리신, 아미노-호모-Phe, 및 아미노 티로신로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소와 아마이드 결합을 형성하는 1차 아민은 아릴기의 파라-위치에 있다. 일부 양태들에서, 방향족 아민은 화학식 III의 구조를 포함한다:



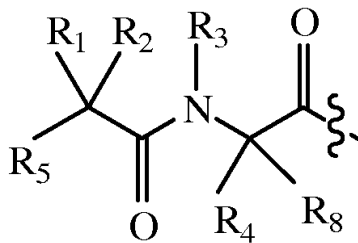
[0312]

[0313]

여기서 m 은 1 내지 3의 정수다.

[0314]

이가펩티드 프로드럭 요소는 방향족 아미노산의 아릴기에 존재하는 아민을 통하여 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결된 이러한 양태들에서, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 이가펩티드 구조를 가진다:



[0315]

[0316]

상기 구조에서,

[0317]

R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_{18} 알킬 또는 아릴이며;

[0318]

R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

[0319]

R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

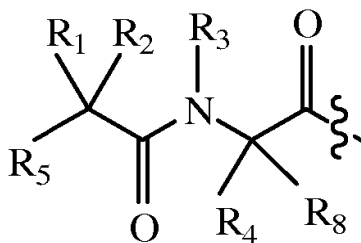
[0320]

R_5 는 아민 또는 하이드록실이다.

[0321]

[0322]

일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 방향족 아미노산의 아릴기에 존재하는 아민을 통하여 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드에 연결되며, 약 1 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭은 다음의 이가펩티드 구조를 가진다:



[0323]

[0324]

상기 구조에서,

[0325]

R_1 및 R_2 는 독립적으로 C_1 - C_{18} 알킬 또는 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 이며;

[0326]

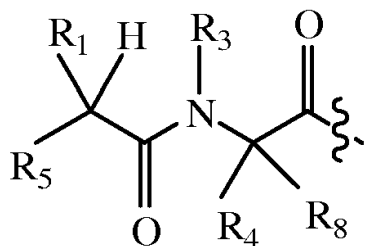
R_3 은 C_1 - C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-12헤테로사이클 링을 형성하고;

[0327]

R_4 및 R_8 은 독립적으로 수소, C_1 - C_{18} 알킬 및 $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0328] R₅는 NH₂ 또는 OH이며; 그리고

[0329] R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드다. 더욱이, 이가펩티드 프로드럭 요소이 방향족 아미노산을 통하여 연결되며, 그리고 약 6 내지 약 24 시간의 t_{1/2}을 가지는 프로드럭이 제시되며, 여기서 이가펩티드는 다음의 구조를 포함한다:



[0330]

[0331] R₁는 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며; 또는 R₁ 및 R₂는 -(CH₂)_p를 통하여 연결되며, 여기서 p는 2-9이고;

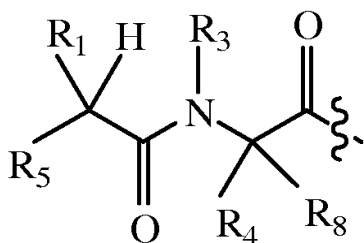
[0332] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6헤테로사이클 링을 형성하고;

[0333] R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며;

[0334] R₅는 아민 또는 N-치환된 아민이다.

[0335]

[0336] 일부 양태들에서, 방향족 아미노산을 통하여 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지며, 그리고 약 6 내지 약 24 시간의 t_{1/2}을 가지는 프로드럭이 제시되며, 여기서 이가펩티드는 다음의 구조를 포함한다:



[0337]

[0338] 상기 구조에서

[0339] R₁는 H, C₁-C₁₈ 알킬, (C₁-C₁₈ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0340] R₃은 C₁-C₁₈ 알킬이거나 또는 R₄ 및 R₃은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0341] R₄ 및 R₈은 독립적으로 수소, C₁-C₁₈ 알킬 및 (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고

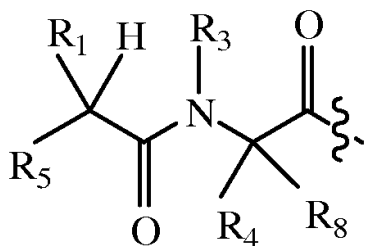
[0342] R₅는 NHR₆이며;

[0343] R₆는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이거나, 또는 R₆와 R₁은 함께 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

[0344] R₇는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0345] 추가로, 방향족 아미노산을 통하여 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지며, 그리고 약 72 내지 약 168 시간

의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭이 제시되며, 여기서 이가펩티드는 다음의 구조를 포함한다:



[0346]

상기 구조에서

[0347]

R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬 및 아릴로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0348]

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;;

[0349]

R_4 및 R_8 는 각각 수소이고;

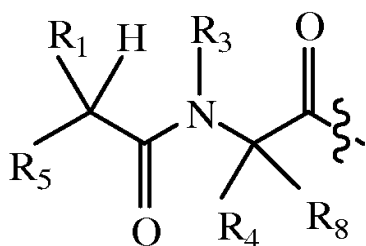
[0350]

R_5 는 아민 또는 N-치환된 아민 또는 하이드록실로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0351]

일부 양태들에서, 방향족 아미노산을 통하여 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소를 가지며, 그리고 약 72 내지 약 168 시간의 $t_{1/2}$ 을 가지는 프로드럭이 제시되며, 여기서 이가펩티드는 다음의 구조를 포함한다:

[0352]



[0353]

상기 구조에서

[0354]

R_1 및 R_2 는 H, C_1-C_8 알킬, $(C_1-C_4$ 알킬) $COOH$, 그리고 $(C_0-C_4$ 알킬) $(C_6-C_{10}$ 아릴) R_7 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R_1 및 R_5 는 이들에 부착된 원자들과 함께 4-11 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0355]

R_3 은 C_1-C_{18} 알킬이거나 또는 R_4 및 R_3 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0356]

R_4 는 수소이거나 또는 R_3 와 함께 4-6 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0357]

R_8 는 수소이고;

[0358]

R_5 는 NHR_6 또는 OH 이며;

[0359]

R_6 는 H 또는 C_1-C_8 알킬이거나, 또는 R_6 와 R_1 은 이들에 부착된 원자들과 함께 4, 5 또는 6원 헤테로사이클 링을 만들고; 그리고

[0360]

R_7 는 수소, C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐, $(C_0-C_4$ 알킬) $CONH_2$, $(C_0-C_4$ 알킬) $COOH$, $(C_0-C_4$ 알킬) NH_2 , $(C_0-C_4$ 알킬) OH , 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다.

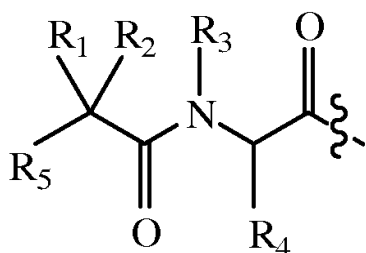
[0361]

일부 양태들에서, 이가펩티드 프로드럭 요소는 방향족 아미노산의 아릴 치환체로 존재하는 1차 아민을 통하여 방향족 아미노산에 연결되고, 여기서 방향족 아미노산은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 10, 13, 22, 또는 25에 위치한다(글루카곤에 대한 번호매김에 근거하여, 가령, 도 10 참고). 일부 양태들에서, 방향족 아미노산

[0362]

아미노산에 연결된 이가펩티드 프로드럭 요소는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 위치 22에 있다.

[0363] 일부 양태에 따르면, 이가펩티드 프로드럭 요소는 예를 들면 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 뿐만 아니라 전술한 것들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아민에 연결되며, 여기서 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 포함한다:



[0364]

[0365] 상기 구조에서

[0365]

[0366] R₁는 H, C₁-C₈ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0366]

[0367] R₂ 와 R₄는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;

[0367]

[0368] R₃ 은 C₁-C₈ 알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;

[0368]

[0369] R₅ 는 NHR₆ 또는 OH이고;

[0369]

[0370] R₆ 는 H이거나 또는 R₆ 및 R₂는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고

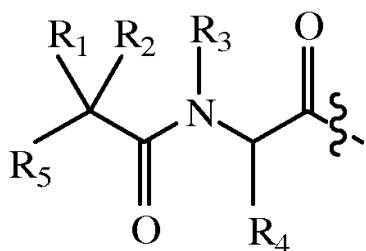
[0370]

[0371] R₇ 는 H 및 OH로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, R₁는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고, R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, CH₂OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₃-C₆ 사이클로알킬), CH₂(C₆아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R₆ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 사이클로알킬을 형성하고, R₃ 은 C₁-C₆ 알킬이고, 그리고 R₄는 H, C₁-C₄ 알킬, (C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₆아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 헤테로사이클 링을 형성한다. 추가 양태에서, R₃ 은 CH₃이고, R₅ 는 NHR₆이고, 대안적인 추가 양태에서, R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 헤테로사이클 링을 형성하고, R₅ 는 NHR₆이다.

[0371]

[0372] 또 다른 양태에 따르면, 이가펩티드 프로드럭 요소는 예를 들면 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 오스테오칼신, 뿐만 아니라 전술한 것들의 유사체, 유도체 및 콘주게이트를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단 아민에 연결되며, 여기서 이가펩티드 프로드럭 요소는 다음의 구조를 포함한다:

[0372]



[0373]

[0374] 상기 구조에서

[0374]

- [0375] R₁는 H, C₁-C₈ 알킬로부터 독립적으로 선택되고;
- [0376] R₂ 와 R₄는 H, C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐, (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₂-C₃ 알킬)SCH₃, (C₁-C₄ 알킬)CONH₂, (C₁-C₄ 알킬)COOH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₁-C₄ 알킬)NHC(NH₂⁺)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)(C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₀-C₄ 알킬)(C₆-C₁₀ 아릴)R₇, CH₂(C₅-C₉ 헤테로아릴)로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 또는 R₁ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬을 형성하고;
- [0377] R₃ 은 C₁-C₈ 알킬, (C₃-C₆)사이클로알킬로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고;
- [0378] R₅ 는 NHR₆ 또는 OH이고;
- [0379] R₆ 는 H이거나 또는 R₆ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5 또는 6-원 헤테로사이클 링을 형성하고; 그리고
- [0380] R₇ 는 수소, C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐, (C₀-C₄ 알킬)CONH₂, (C₀-C₄ 알킬)COOH, (C₀-C₄ 알킬)NH₂, (C₀-C₄ 알킬)OH, 그리고 할로(halo)로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, R₁는 H 또는 C₁-C₈ 알킬이고, R₂는 H, C₁-C₆ 알킬, CH₂OH, (C₁-C₄ 알킬)NH₂, (C₃-C₆ 사이클로알킬), CH₂(C₆아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되거나, 또는 R₆ 및 R₂ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 사이클로알킬을 형성하고, R₃ 은 C₁-C₆ 알킬이고, 그리고 R₄는 H, C₁-C₄ 알킬, (C₃-C₆ 사이클로알킬), (C₁-C₄ 알킬)OH, (C₁-C₄ 알킬)SH, (C₀-C₄ 알킬)(C₆아릴)R₇로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 헤테로사이클 링을 형성한다. 추가 양태에서, R₃ 은 CH₃이고, R₅ 는 NHR₆이고, 대안적인 추가 양태에서, R₄ 및 R₃ 는 이들에 부착된 원자들과 함께 5원 헤테로 사이클 링을 형성하고, R₅ 는 NHR₆이다.
- [0381] 일부 양태들에서, Q는 서열 번호: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908중 임의의 것이다.
- [0382]
- [0383] **글루카곤 관련된 펩티드**
- [0384] 특정 측면에서, 본 명세서는 글루카곤 관련된 펩티드 (지정된 기 "Q"의 부분으로서)에 관한 것이다. 용어 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤, GLP-1, GLP-2, 및 GIP 수용체 중 임의의 하나 이상에 생물학적 활성(항진제 또는 길항제로서)를 가지며, 그리고 고유 글루카곤, 고유 옥시토모듈린, 고유 엑센딘-4, 고유 GLP-1, 고유 GLP-2, 또는 고유 GIP 중 최소한 하나와 최소한 40% 서열 동일성 (가령, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%)을 공유하는 아미노산 서열을 포함하는 펩티드를 말한다. 글루카곤 관련된 펩티드의 모든 가능한 활성 서브세트가 고려된다는 것으로 이해되며, 가령 글루카곤 또는 GLP-1 또는 GIP 수용체중 임의의 하나 이상에서 생물학적 활성(항진제 또는 길항제로서)을 가지고, 고유 글루카곤 길이에 걸쳐 고유 글루카곤과 최소한 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% 서열 동일성을 공유하는 아미노산 서열을 포함하는, 각 열거된 고유 펩티드에 동일한 모든 가능한 서열 서브세트를 가지는 펩티드다. 본 발명의 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체 항진제 활성, GIP 수용체 항진제 활성, 글루카곤 수용체/GLP-1 수용체 공동-항진제 활성, 글루카곤 수용체 길항제 활성, 또는 글루카곤 수용체 길항제 & GLP-1 수용체 항진제 활성을 가지는 펩티드이다. 일부 양태들에서, 펩티드는 분자의 C-말단 절반에 알파-나선 형태를 유지한다. 일부 양태들에서, 펩티드는 수용체 상호작용 또는 신호발생에 관련된 위치, 가령, 글루카곤의 위치 3, 또는 (1-37)GLP-1의 위치 7, 10, 12, 13, 15 또는 17를 유지한다. 따라서, 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드 Class 1, Class 2, Class 3, Class 4, 및/또는 Class 5의 펩티드이며, 이들 각각은 여기에서 추가 설명된다.
- [0385] 일부 양태에 따르면, 이가펩티드 프로드럭 요소는 국제 출원 PCT/US2008/08608 (2008년 1월 3일자 출원된), PCT/US2008/053857 (2008년 2월 13일자 출원된), PCT/US2009/47437 (2009년 6월 16일자 출원된), PCT/US2009/47438 (2009년 6월 16일자 출원된), PCT/US2009/47447 (2009년 6월 16일자 출원된), PCT/US2008/080973 (2008년 10월 23일자 출원된), 및 PCT/US2008/081333 (2008년 10월 27일자 출원된)에서 이미 공개된 임의의 생활성 화합물에 아미드 결합을 통하여 부착될 수 있으며, 이들 명세서는 본 출원의 참고문헌에 명백하게 통합된다. 일부 예시적인 양태에서, 여기에서 설명되는 이가펩티드 프로드럭 요소는

PCT/US2008/08608, PCT/US2008/053857, PCT/US2009/47437, PCT/US2009/47438, PCT/US2009/47447, PCT/US2008/08097, 및 PCT/US2008/081333에서 설명된 생활성 펩티드에 N-말단 아민을 통하여 연결될 수 있거나 또는 공개된 임의의 생활성 펩티드의 위치 20에서 리긴의 측쇄 아미노기에 연결되거나 또는 공개된 임의의 생활성 펩티드의 위치 22의 아미노산에 대해 치환된 4-아미노 페닐알라닌의 방향족 아미노기에 연결될 수 있다.

[0386] 일부 예시적인 양태에서, 여기에서 설명되는 이가펩티드 프로드럭 요소는 PCT/US2008/08608, PCT/US2008/053857, PCT/US2009/47437, PCT/US2009/47438, 그리고 PCT/US2009/47447, PCT/US2008/08097, 및 PCT/US2008/081333에서 공개된 생활성 펩티드의 N-말단 아민에 아마이드 결합을 통하여 연결된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드는 서열 번호: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908중 임의의 것이다.

[0387] 변형

[0388] 글루카곤 관련된 펩티드는 변형을 가진 고유 글루카곤 아미노산 서열 (서열 번호; 701)을 포함할 수 있다. 예시적인 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 서열에 대해 총 1개, 최대 2개, 최대 3개, 최대 4개, 최대 5개, 최대 6개, 최대 7개, 최대 8개, 최대 9개 또는 최대 10개의 아미노산 변형, 가령, 보존성 또는 비-보존성 치환을 포함할 수 있다. 여기에서 설명되는 변형 및 치환은 특정 측면에서, 글루카곤 관련된 펩티드내에 특정 위치에서 만들어지며, 여기서 위치의 번호 매김은 글루카곤의 번호 매김에 상응한다 (서열 번호: 701). 일부 양태들에서, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 비-보존성 치환은 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29중 임의의 위치에서 실시되며, 그리고 이들 위치들중 임의의 위치에서 최대 5개의 추가 보존성 치환이 실시된다. 일부 양태들에서, 1, 2, 또는 3개의 아미노산 변형은 위치 1-16의 아미노산 내에서 실시되며, 및 1, 2 또는 3개의 아미노산 변형은 위치 17-26의 아미노산 내에서 실시된다. 일부 양태들에서, 이러한 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤의 대응하는 위치에서 최소한 22, 23, 24, 25, 26, 27 또는 28개의 자연 발생적 아미노산을 보유한다(가령, 자연 발생적 글루카곤에 대해 1-7, 1-5 또는 1-3개의 변형을 가지는).

[0389]

[0390] DPP-IV 저항성

[0391] 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키기 위하여 위치 1 또는 2에 변형을 포함한다. 좀더 구체적으로, 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 1(가령, 도 10에 있는 것들로부터 선택된)은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, 및 아미노이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 2는 D-세린이 아니다.

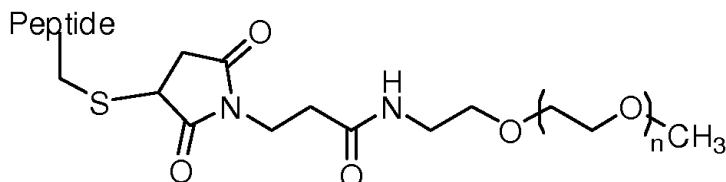
[0392] 친수성 모이어티

[0393] 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드(가령, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드 또는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드)는 친수성 모이어티에 부착된다(공유적으로 결합). 친수성 모이어티는 활성화된 폴리머 분자를 가진 단백질과 반응하는데 이용되는 임의의 적절한 조건하에 글루카곤 관련된 펩티드에 부착될 수 있다. 아실화, 환원성 알킬화, Michael 추가, 티올 알킬화 또는 PEG 모이어티 (가령, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미도 또는 하이드라지노 기)상의 반응기를 통하여 표적 화합물상의 반응기 (가령, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미도 또는 하이드라지노기)에 다른 화학선택성 공유결합/결합 방법을 포함하는 임의의 당업계에 공지된 방법들이 이용될 수 있다. 하나 이상의 단백질에 수용성 폴리머를 연결시키는데 이용되는 활성화기는 술폰, 말레이미드, 설퍼하이드릴, 티올, 트리플레이트, 트레실레이트, 아지드린, 옥시란 및 5-피리딜을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 환원성 알킬화에 의해 펩티드에 부착된다면, 선택되는 폴리머는 폴리머화 수준이 조절되도록 단일 반응성 알데히드를 보유해야만 한다. 예를 들면, Kinstler et al., Adv. Drug. Delivery Rev. 54: 477-485 (2002); Roberts et al., Adv. Drug Delivery Rev. 54: 459-476

(2002); 및 Zalipsky et al., Adv. Drug Delivery Rev. 16: 157-182 (1995).

[0394]

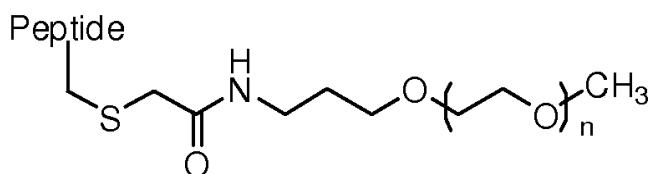
Classes 1 내지 3의 글루카곤 관련된 펩티드에 관하여, 하나 이상의 단백질에 수용성 폴리머를 연결시키는데 이용되는 추가 활성화기는 알파-할로겐화된 아실기 (가령, 알파-요오드 아세트산, 알파-브로모아세트산, 알파-클로로아세트산)를 포함한다. 일부 양태들에서, 여기서 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 경우, 티올을 포함하는 아미노산은 Michael 추가 반응에서 말레이미드-활성화된 PEG로 변형되어, 하기에 나타낸 것과 같이 티오에테르 결합을 포함하는 폐길화된 펩티드가 된다:



[0395]

[0396]

다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 티올은 친핵성치환 반응에서 할로아세틸-활성화된 PEG로 변형되어, 하기에 나타낸 것과 같이 티오에테르 결합을 포함하는 폐길화된 펩티드가 된다:



[0397]

[0398]

적합한 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸화된 폴리올 (가령, POG), 폴리옥시에틸화된 솔비톨, 폴리옥시에틸화된 포도당, 폴리옥시에틸화된 글리세롤 (POG), 폴리옥시알킬렌, 폴리에틸렌 글리콜 프로피온알데히드, 에틸렌 글리콜/프로필렌 글리콜의 코폴리머, 모노메톡시-폴리에틸렌 글리콜, 모노-(C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아세탈, 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리비닐 피롤리돈, 폴리-1,3-디옥소란, 폴리-1,3,6-트리옥산, 에틸렌/말레 무수물 코폴리머, 폴리 (.베타.-아미노산) (동종폴리머 또는 랜덤 코폴리머중 하나), 폴리(n-비닐 피롤리돈)폴리에틸렌 글리콜, 프로프로필렌 글리콜 동종폴리머 (PPG) 및 기타 폴리알키렌 산화물, 폴리프로필렌 산화물/에틸렌 산화물 코폴리머, 콜론산 또는 다른 폴리사카라이드 폴리머, Ficoll 또는 텍스트란 및 이의 혼합물들을 포함한다. 텍스트란은 주로 1-6 결합에 의해 연결된 포도당 소단위의 폴리사카라이드 폴리머다. 텍스트란은 다양한 분자량 범위로 이용되는데, 가령, 약 1 kD 내지 약 100 kD, 또는 약 5, 10, 15 또는 20 kD 내지 약 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90 kD로 이용된다.

[0399]

일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 글루카곤 관련된 펩티드의 하나 이상의 위치 16, 17, 21, 24, 29, 40에서의 아미노산 잔기의 측쇄, C-말단 연장부내에서 아미노산 잔기의 측쇄, 또는 C-말단 아미노산의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결된 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 쇠 또는 다른 수용성 폴리머다. 일부 양태들에서, 이들 위치에 있는 고유 아미노산은 친수성 모이어티와 교차 연결에 적합한 측쇄를 가지는 아미노산으로 치환되어, 펩티드에 친수성 모이어티가 결합된다. 예시적인 아미노산은 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe)을 포함한다. 다른 양태에서, 친수성기를 포함하도록 변형되는 아미노산이 펩티드의 C-말단에 추가된다.

[0400]

일부 양태에 따르면, 친수성 모이어티, 가령, 폴리에틸렌 글리콜 쇠는 약 500 내지 약 40,000 Daltons 범위에서 선택된 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇠는 약 500 내지 약 5,000 Daltons 범위, 또는 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons 범위에서 선택된 분자량을 가진다. 또 다른 양태에서, 친수성 모이어티, 가령, 폴리에틸렌 글리콜 쇠는 약 10,000 내지 약 20,000 Daltons의 분자량을 가진다. 다른 예시적인 양태들에서, 친수성 모이어티, 가령 폴리에틸렌 글리콜 쇠는 약 20,000 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.

[0401]

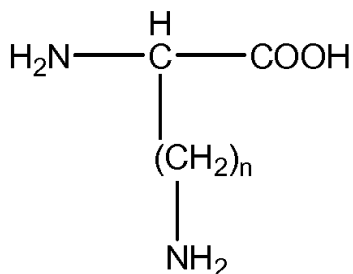
선형 또는 가지형 친수성 폴리머들이 고려된다. 생성된 콘주게이트 제제는 단분산(monodisperse) 또는 다분산(polydisperse)일 수 있고, 그리고 펩티드 당 약 0.5, 0.7, 1, 1.2, 1.5 또는 2개 폴리머 모이어티를 가질 수 있다.

[0402] 아실화

[0403] 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드 (가령, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드 또는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드)는 아실기를 포함하도록 변형된다. 예를 들면, 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 중 하나이며, 그리고 자연 발생적 아미노산에 비-고유적인 아실기를 포함할 수 있다. 아실화될 때 비-아실화된 글루카곤 관련된 펩티드에 의해 발휘되는 활성이 보유된다면, 아실화는 임의의 위치 1-29, C-말단 연장부내의 위치, 또는 C-말단 아미노산을 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드내의 임의의 위치에서 실시될 수 있다. 예를 들면, 아실화안된 펩티드가 글루카곤 항진제 활성을 가지면, 아실화된 펩티드는 글루카곤 항진제 활성을 보유한다. 또한, 예를 들면, 아실화안된 펩티드가 글루카곤 길항제 활성을 보유하면, 아실화된 펩티드는 글루카곤 길항제 활성을 보유한다. 예를 들면, 아실화안된 펩티드가 GLP-1 항진제 활성을 가지면, 아실화된 펩티드는 GLP-1 항진제 활성을 보유한다. 비-제한적 예는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응) 위치에서 아실화를 포함한다. Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대해서, 아실화는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)중 임의의 위치에서 일어날 수 있다. 아실기는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 공유적으로 직접 연결되거나, 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 스페이스를 통하여 간접적으로 연결될 수 있고, 여기서 스페이스는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산과 아실기 사이에 위치한다. 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티가 연결된 동일한 아미노산 위치, 또는 상이한 아미노산 위치에서 아실화될 수 있다. 비-제한적 예는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에서 아실화를 그리고 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분의 하나 이상의 위치, 가령, 위치 24, 28 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응), C-말단 연장부내에, 또는 C-말단 (가령, C-말단 Cys를 추가하여)에서 폐길화를 포함한다.

[0404] 본 발명의 특이적 측면에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 측쇄의 아민, 하이드록실, 또는 티올의 직접적인 아실화에 의해 아실기를 포함하도록 변형된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 아미노산의 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 통하여 직접적으로 아실화된다. 일부 양태들에서, 아실화는 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에서 일어난다. 이에 대해, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 701의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에서 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 아미노산을 최소한 하나를 가지는, 여기에서 설명되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변형된 아미노산을 포함한다. 본 발명의 일부 특이적 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 직접적인 아실화는 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)의 아미노산의 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 통하여 일어난다.

[0405] 일부 양태들에서, 측쇄 아민을 포함하는 아미노산은 화학식 I의 아미노산이다:



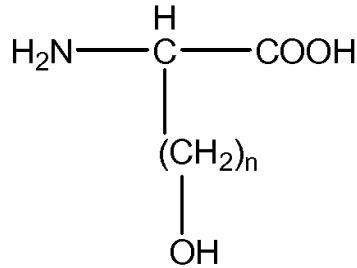
[0406]

[0407] 이 식에서 $n = 1$ 내지 4임

[0408] [화학식 I]

[0409] 일부 예시적인 양태에서, 화학식 I의 아미노산은 n 이 4인 아미노산(Lys)이거나 또는 n 은 3인 아미노산(Orn)이다.

[0410] 다른 양태에서, 측쇄 하이드록실을 포함하는 아미노산은 화학식 II의 아미노산이다:



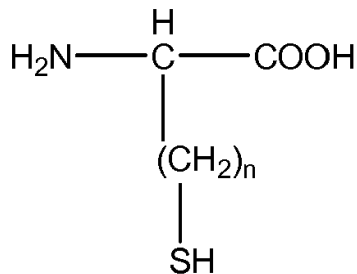
[0411]

[0412] 상기 식에서 $n = 1 \sim 4$

[0413] [화학식 II]

[0414] 일부 예시적인 양태에서, 화학식 II의 아미노산은 n 이 1인 아미노산(Ser)이다.

[0415] 또 다른 양태에서, 측쇄 티올을 포함하는 아미노산은 화학식 III의 아미노산이다:



[0416]

[0417] 상기 식에서 $n = 1 \sim 4$

[0418] [화학식 III]

[0419] 일부 예시적인 양태에서, 화학식 III의 아미노산은 n 이 1인 아미노산(Cys)이다.

[0420] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 다른 양태에서, 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산은 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 동일한 구조를 포함하는 이(di)치환된 아미노산인데, 단, 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 아미노산의 알파 탄소에 결합된 수소가 제2 측쇄로 치환된 것은 제외된다.

[0421] 본 발명의 일부 양태들에서, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드와 아실기 사이에 스페이스를 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스에 공유적으로 결합되며, 스페이스는 아실기에 공유적으로 결합된다. 일부 예시적인 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스의 아민, 하이드록실, 또는 티올의 아실화에 의해 아실기를 포함하도록 변형되며, 이때 스페이스는 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)의 아미노산의 측쇄, 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 부착된다. 스페이스가 부착되는 아미노산은 스페이스에 결합이 허용되는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 측쇄 $-\text{NH}_2$, OH , 또는 COOH (가령, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)를 포함하는 아미노산이 적합하다.

또한, Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대해, 측쇄 $-\text{NH}_2$, OH , 또는 COOH (가령, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)를 포함하는 아미노산(가령, 단일 또는 이중 α -치환된 아미노산)이 적합하다. 이점에 있어서, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 701의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에서 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 카르복실레이트를 포함하는 임의의 아미노산으로 변형된 아미노산을 최소한 하나를 가지는, 여기에서 설명되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변형된 아미노산을 포함한다.

[0422] 일부 양태들에서, 스페이스는 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산이거나, 또는 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 이가펩티드 또는 삼가펩티드이다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu가 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0423] 스페이스의 아미노산의 아민기를 통하여 아실화가 일어날 때, 아실화는 아미노산의 알파 아민 또는 측쇄 아민을

통하여 일어난다. 알파 아민이 아실화된 경우, 스페이스 아미노산은 임의의 아미노산이다. 예를 들면, 스페이스 아미노산은 소수성 아미노산, 가령, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태에서, 스페이스 아미노산은 예를 들면, 소수성 아미노산, 가령, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, 6-아미노 헥사논산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵타논산, 8-아미노옥타논산이다. 대안으로, 스페이스 아미노산은 산성 잔기, 가령, Asp 및 Glu이다. 스페이스 아미노산의 측쇄 아민이 아실화된 경우, 스페이스 아미노산은 측쇄 아민을 포함하는 아미노산, 가령, 화학식 I의 아미노산 (가령, Lys 또는 Orn)이다. 이 경우, 스페이스 아미노산의 알파 아민 및 측쇄 아민 모두 아실화될 수 되어 된, 글루카곤 펩티드는 이중아실화된다. 본 발명의 양태들은 이러한 이중아실화된 분자를 포함한다.

[0424] 아실화가 스페이스의 아미노산의 하이드록실기를 통하여 일어날 경우, 아미노산 또는 이가펩티드 또는 삼가펩티드의 아미노산중 하나는 화학식 II의 아미노산이다. 특정 예시적인 양태에서, 아미노산은 Ser이다.

[0425] 아실화가 스페이스의 아미노산의 티올기를 통하여 일어날 경우, 아미노산 또는 이가펩티드 또는 삼가펩티드의 아미노산중 하나는 화학식 III의 아미노산이다. 특정 예시적인 양태에서, 아미노산은 Cys이다.

[0426] 일부 양태들에서, 스페이스는 친수성 이중기능성 스페이스를 포함한다. 특이적 양태에서, 스페이스는 아미노폴리(알킬옥시)카르복실레이트를 포함한다. 이점에 있어서, 스페이스는 예를 들면, $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, (여기서 m은 1 내지 6중 임의의 정수이며, n은 2 내지 12중 임의의 정수이고)을 포함하며, 가령, 8-아미노-3,6-디옥사옥타논산이며, Peptides International, Inc. (Louisville, KY)에서 시판한다.

[0427] Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에만 속하는 일부 양태들에서, 스페이스는 친수성 이중기능성 스페이스를 포함한다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 두 개 이상의 반응기, 가령, 아민, 하이드록실, 티올, 및 카르복실기 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 하이드록실기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 아민기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 티올기 및 카르복실레이트를 포함한다.

[0428] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 스페이스는 소수성 이중기능성 스페이스이다. 소수성 이중기능성 스페이스는 당업계에서 공지되어 있다. 가령, Bioconjugates Technology, G. T. Hermanson (Academic Press, San Diego, CA, 1996), 이는 전문이 참고문헌에 통합된다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 두 개 이상의 반응기, 가령, 아민, 하이드록실, 티올, 및 카르복실기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 하이드록실기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 아민기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 티올기 및 카르복실레이트를 포함한다. 카르복실레이트, 하이드록실기 또는 티올기를 포함하는 적합한 소수성 이중기능성 스페이스는 당업계에서 공지되어 있고, 그리고 예를 들면, 8-하이드록시옥타논산 및 8-메틸캡토옥타논산을 포함한다.

[0429] 일부 양태들에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이중기능성 스페이스는 카르복실레이트 기들 사이에 1 내지 7개의 탄소의 가지화되지 않은, 메틸렌을 포함하는 디카르복실산은 아니다. 일부 양태들에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이중기능성 스페이스는 카르복실레이트 기들 사이에 1 내지 7개의 탄소의 가지화되지 않은, 메틸렌을 포함하는 디카르복실산이다.

[0430] 글루카곤 관련 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특이적 양태들에서, 스페이스 (가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스, 또는 소수성 이중기능성 스페이스)는 길이가 3 내지 10개 원자(가령, 6 내지 10개 원자들(가령, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 원자)이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특이적 양태들에서, 스페이스는 길이가 약 3 내지 10개 원자(가령, 6 내지 10개 원자)이며, 그리고 아실기는 C12 내지 C18 지방성 아실기, 가령, C14 지방성 아실기, C16 지방성 아실기가 되어, 스페이스 및 아실기의 총 길이는 14 내지 28개 원자, 가령, 약 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 또는 28개

원자다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 스페이스 및 아실기의 길이는 17 내지 28개의 (가령, 19 내지 26개, 19 내지 21개) 원자다.

[0431] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양태에 따르면, 이 중기능성 스페이스는 길이가 3 내지 10개 원자인 아미노산 골격을 포함하는 합성 또는 자연 발생적 아미노산 (여기에서 설명되는 설명된 임의의 것을 포함하는 이에 한정되지 않는)(가령, 6-아미노 헥사논산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵타논산, 및 8-아미노옥타논산)이다. 대안으로, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스는 길이가 3 내지 10개 원자인 펩티드 골격을 가지는 이가펩티드 또는 삼가펩티드 스페이스이다. Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이가펩티드 또는 삼가펩티드 스페이스의 각 아미노산은 이가펩티드 또는 삼가펩티드의 다른 아미노산과 동일하거나 상이할 수 있고, 그리고 독립적으로 다음의 군으로부터 선택될 수 있다: 자연 발생적 및/또는 비-자연 발생적 아미노산을 포함한다; 예를 들면, 임의의 자연 발생적 아미노산 (Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr)의 D 또는 L 이성질체, 또는 -알라닌 (-Ala), N--메틸-알라닌 (Me-Ala), 아미노부틸산 (Abu), -아미노부틸산 (-Abu), 아미노헥사논산 (-Ahx), 아미노이소부틸산 (Aib), 아미노메틸피롤 카르복실산, 아미노피페리딘카르복실산, 아미노세린 (Ams), 아미노테트라하이드로피란-4-카르복실산, 아르기닌 N-메톡시-N-메틸 아미드, β -아스파르트산 (β -Asp), 아제티딘 카르복실산, 3-(2-벤조티아졸일)알라닌, -tert-부틸글리신, 2-아미노-5-우레도-n-발레르산 (시트루린, Cit), -사이클로헥실알라닌 (Cha), 아세트아미도메틸-시스테인, 디아미노부타논산 (Dab), 디아미노프로피온산 (Dpr), 디하이드록시페닐알라닌 (DOPA), 디메틸티아졸리딘(DMTA), γ -글루타민산 (-Glu), 동종세린 (Hse), 하이드록시프롤린 (Hyp), 이소루이신 N-메톡시-N-메틸 아미드, 메틸-이소루이신 (MeIle), 이소니페코틴산 (Isn), 메틸-루이신 (MeLeu), 메틸-리신, 디메틸-리신, 트리메틸-리신, 메타노프롤린, 메티오닌-술포시드 (Met(O)), 메티오닌-술포 (Met(O2)), 노르루이신 (Nle), 메틸-노르루이신 (Me-Nle), 노르발린 (Nva), 오르니틴 (Orn), 파라-아미노벤조산 (PABA), 페니실아민 (Pen), 메틸페닐알라닌 (MePhe), 4-클로로페닐알라닌 (Phe(4-Cl)), 4-플루오로페닐알라닌 (Phe(4-F)), 4-니트로페닐알라닌 (Phe(4-NO2)), 4-시아노페닐알라닌 ((Phe(4-CN))), 페닐글리신 (Phg), 피페리디닐알라닌, 피페리디닐글리신, 3,4-데하이드로프롤린, 피롤리디닐알라닌, 사르코신 (Sar), 셀레노시스테인 (Sec), O-벤질-포스포세린, 4-아미노-3-하이드록시-6-메틸헵타논산 (Sta), 4-아미노-5-사이클로헥실-3-하이드록시헵타논산 (ACHPA), 4-아미노-3-하이드록시-5-페닐헵타논산 (AHPPA), 1,2,3,4,-테트라하이드로-이소퀴놀린-3-카르복실산 (Tic), 테트라하이드로피란글리신, 티에닐알라닌 (Thi), O-벤질-포스포티로신, O-포스포티로신, 메톡시티로신, 에톡시티로신, O-(비스-디메틸아미노-포스포노)-티로신, 티로신 술페이트 테트라부틸아민, 메틸-발린 (MeVal), 및 알킬화된 3-메틸캅토프로피온산으로 구성된 군으로부터 선택된 비-자연 발생적 아미노산의 임의의 D 또는 L-이성질체를 포함한다.

[0432] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 스페이스는 전반적으로 음하전된 가령, 하나 또는 두 개의 음하전된 아미노산을 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 이가펩티드는 일반 구조 A-B의 임의의 이가펩티드가 아니며, 여기서 A는 Gly, Gln, Ala, Arg, Asp, Asn, Ile, Leu, Val, Phe, 및 Pro로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 B는 Lys, His, Trp로 구성된 군으로부터 선택된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -아미노부틸산- γ -아미노부틸산, 및 γ -Glu- γ -Glu.

[0433] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드의 장쇄 알칸의 아실화에 의해 아실기를 포함하도록 변형된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 측면에서, 장쇄 알칸은 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복실기, 또는 이의 활성화된 형태 반응하는 아민, 하이드록실, 또는 티올기 (가령 옥타데실아민, 테트라데카놀, 및 헥사데칸티올)을 포함한다. Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복실기, 또는 활성화된 형태는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산(가령, 글루타민산, 아스파르트산)의 측쇄의 일부이거나 또는 펩티드 골격의 일부가 될 수 있다.

[0434] 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드에 부착되는 스페이스에 의한 장쇄 알칸의 아실화에 의해 아실기를 포함하도록 변형된다. 특이적 측면에서, 장쇄 알칸은 스페이스의 카르복실기, 또는 이의 활성화된 형태 반응하는 아민, 하이드록실, 또는 티올기를 포함한다. 카르복실기, 또는 이의 활성화된 형태를 포함하는 적합한 스페이스를 여기에서 설명하고, 그리고 예를 들면, 이중기능성 스페이스, 가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스 및 소수성 이중기능성 스페이스를

포함한다.

- [0435] 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 카르복실기의 활성화된 형은 일반 화학식 $R(C=O)X$ 의 카르복실기를 말한다(여기서 X 는 이탈기이며, R 은 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스임). 예를 들면, 카르복실기의 활성화된 형은 아실 클로라이드, 무수물, 및 에스테르를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 양태들에서, 활성화된 카르복실기는 N-하이드록시숙시니미드 (NHS) 이탈기를 가진 에스테르다.
- [0436] 장쇄 알칸이 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스에 의해 아실화된 본 발명의 이러한 측면에 있어서, 장쇄 알칸은 임의의 크기, 그리고 임의의 길이의 탄소 쇄를 포함할 수 있다. 장쇄 알칸은 선형 또는 가지형일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 측면에서, 장쇄 알칸은 C4 내지 C30 알칸이다. 예를 들면, 장쇄 알칸은 임의의 C4 알칸, C6 알칸, C8 알칸, C10 알칸, C12 알칸, C14 알칸, C16 알칸, C18 알칸, C20 알칸, C22 알칸, C24 알칸, C26 알칸, C28 알칸, 또는 a C30 알칸이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 장쇄 알칸은 C8 내지 C20 알칸, 가령, C14 알칸, C16 알칸, 또는 C18 알칸이다.
- [0437] 또한, 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 아민, 하이드록실, 또는 티올기는 콜레스테롤 산으로 아실화된다. 특이적 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 알킬화된 데스-아미노 Cys 스페이스 가령, 알킬화된 3-메캅토프로피온산 스페이스를 통하여 콜레스테롤산에 연결된다.
- [0438] 아민, 하이드록실, 및 티올을 통한 펩티드 아실화의 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Miller, Biochem Biophys Res Commun 218: 377-382 (1996); Shimohigashi 및 Stammer, Int J Pept Protein Res 19: 54-62 (1982); 및 Previero et al., Biochim Biophys Acta 263: 7-13 (1972) (하이드록실을 통한 아실화 방법들); 및 San 및 Silvius, J Pept Res 66: 169-180 (2005) (티올을 통한 아실화 방법들); Bioconjugates Chem. "Chemical Modification of Proteins: History and Applications" pages 1, 2-12 (1990); Hashimoto et al., Pharmaceutical Res. "Synthesis of Palmitoyl Derivatives of Insulin and their Biological Activity" Vol. 6, No: 2 pp.171-176 (1989).
- [0439] 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드의 아실기는 임의의 크기, 가령, 임의의 길이의 탄소 쇄가 되며, 선형 또는 가지형일 수 있다. 본 발명의 일부 특이적 양태에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방산이다. 예를 들면, 아실기는 임의의 C4 지방산, C6 지방산, C8 지방산, C10 지방산, C12 지방산, C14 지방산, C16 지방산, C18 지방산, C20 지방산, C22 지방산, C24 지방산, C26 지방산, C28 지방산, 또는 C30 지방산이다. 일부 양태들에서, 아실기는 C8 내지 C20 지방산, 가령, C14 지방산 또는 C16 지방산이다.
- [0440] 대안 양태에서, 아실기는 담즙산이다. 담즙산은 콜린산, চেদেদেউসিকولين산, 테옥시콜린산, 리소콜린산, 타우로콜린산, 글리코콜린산, 및 콜레스테롤 산을 포함하는 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 담즙산을 포함한다.
- [0441] 여기에서 설명되는 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티를 포함하도록 추가 변형될 수 있다. 일부 특이적 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 쇄를 포함할 수 있다. 친수성 모이어티의 통합은 임의의 적합한 수단, 예를 들면 여기에서 설명되는 임의의 방법들을 통하여 실시된다. 이점에 있어서, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 여기에서 설명되는 임의의 변형을 포함하는 서열 번호: 701을 포함할 수 있으며, 이때 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에서의 하나 이상중 최소한 하나는 아실기를 포함하고, 그리고 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응), C-말단 연장부내의 위치의 아미노산, 또는 C-말단 아미노산중 최소한 하나는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe으로 변형되고, 그리고 아미노산의 측쇄는 친수성 모이어티 (가령, PEG)에 공유적으로 결합한다. 일부 양태들에서, 아실기는 선택적으로 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe를 포함하는 스페이스를 통하여 위치 10 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호에 상응)에 부착되고, 그리고 친수성 모이어티는 위치 24의 Cys 잔기에 통합된다.
- [0442] 대안으로, 아실화된 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스를 포함하고, 여기서 스페이스는 아실화되고, 그리고 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 적합한 스페이스의 비-제한적 예는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 및 Ac-Phe로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 스페이스를 포함한다.
- [0443] **알킬화**
- [0444] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 관련된 펩티드, 가령, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드, Class 2 글루카곤 관련

된 펩티드, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 펩티드, 또는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드는 순환계에서의 반감기를 연장 및/또는 DPP-IV와 같은 프로테아제에 대한 저항성을 개선 및/또는 저항성 작용 개시의 지연 및/또는 작용 기간을 연장하기 위한 목적으로 에테르, 티오에테르, 또는 아미노 결합을 통하여 글루카곤 관련 펩티드에 부착된 알킬기를 포함하도록 변형된다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적인 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 자연 발생적 아미노산에 비교유적인 알킬기를 포함한다.

[0445] 알킬화는 글루카곤, GLP-1 또는 기타 글루카곤-관련된 펩티드 수용체에 대해 글루카곤 관련된 펩티드의 항진제 또는 길항제 활성이 유지되는 조건에서 위치 1-29, C-말단 연장부 내의 위치, 또는 C-말단 아미노산 중 임의의 위치를 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드내에서 실행된다. 일부 양태들에서, 알킬화안된 펩티드가 글루카곤 항진제 활성을 보유한다면, 그 다음 알킬화된 펩티드는 글루카곤 항진제 활성을 유지한다. 다른 양태에서, 알킬화안된 펩티드가 글루카곤 길항제 활성을 보유한다면, 알킬화된 펩티드는 글루카곤 길항제 활성을 유지한다. 일부 양태들에서, 알킬화안된 펩티드가 GLP-1 항진제 활성을 보유한다면, 알킬화된 펩티드는 GLP-1 항진제 활성을 유지한다. 비-제한적 예는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서의 알킬화를 포함한다. Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대해서, 알킬화는 위치 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서 일어날 수 있다. 알킬기는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 비로 공유결합에 의해 연결되거나, 또는 스페이스를 통하여 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산에 간접적으로 연결되며, 여기서 스페이스는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산과 알킬기 사이에 위치한다. 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티가 연결된 동일한 아미노산의 위치에서 알킬화되거나, 또는 상이한 아미노산 위치에서 알킬화된다. 비-제한적 예는 위치 10 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서의 알킬화와, 그리고 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분내 하나 이상의 위치, 가령, 위치 24, 28 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라), C-말단 연장부내의 하나 이상의 위치, 또는 C-말단 (가령, C-말단 Cys의 첨가를 통하여)에서의 폐길화를 포함한다.

[0446] 본 발명의 특정 측면에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산의 측쇄의 아민, 하이드록실, 또는 티올의 직접적인 알킬화에 의한 알킬기를 포함하도록 변형된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 아미노산의 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 통하여 직접적으로 알킬화된다. 일부 양태들에서, 알킬화는 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서 일어난다. 이점에 있어서, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 701의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 임의의 아미노산에서 변형된 최소한 하나의 아미노산을 가지는, 여기에서 설명된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변형된 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 일부 특이적 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 직접적인 알킬화는 위치 10 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)의 아미노산의 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 통하여 일어난다.

[0447] 일부 양태들에서, 측쇄 아민을 포함하는 아미노산은 화학식 I의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, 화학식 I의 아미노산은 n이 4인 아미노산(Lys)이거나 또는 n이 3인 아미노산(Orn)이다.

[0448] 다른 양태에서, 측쇄 하이드록실을 포함하는 아미노산은 화학식 II의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, 화학식 II의 아미노산은 n이 1인 아미노산(Ser)이다.

[0449] 다른 양태들에서, 측쇄 티올을 포함하는 아미노산은 화학식 III의 아미노산이다. 일부 예시적인 양태에서, 화학식 III의 아미노산은 n이 1인 아미노산(Cys)이다.

[0450] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 다른 양태들에서, 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산은 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 동일한 구조를 포함하는 이중치환된 아미노산이지만, 단, 화학식 I, 화학식 II, 또는 화학식 III의 아미노산의 알파 탄소에 결합된 수소가 제 2 측쇄로 대체된 것은 제외된다.

[0451] 본 발명의 일부 양태들에서, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드와 알킬기 사이에 스페이스를 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스에 공유적으로 결합되며, 스페이스는 알킬기에 공유적으로 결합한다. 일부 예시적인 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스의 아민, 하이드록실, 또는 티올의 알킬화에 의해 알킬기를 포함하도록 변형되며, 이때 스페이스는 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 10, 20, 24, 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에 있는 아미노산 측쇄에 부착된다. 스페이스가 부착된 아미노산은

스페이스에 결합을 허용하는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산일 수 있다. Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대해서, 스페이스가 부착된 아미노산은 스페이스에 결합을 허용하는 모이어티를 포함하는 임의의 아미노산(가령, 단일 α -치환된 아미노산 또는 α, α -이중치환된 아미노산)일 수 있다. 예를 들면, 측쇄 $-NH_2$, OH, 또는 $COOH$ (가령, Lys, Orn, Ser, Asp, 또는 Glu)를 포함하는 아미노산이 적합하다. 이 점에 있어서, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 701의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 카르복실레이트를 포함하는 임의의 아미노산에서 변형된 최소한 하나의 아미노산을 가지는, 여기에서 설명된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 변형된 아미노산 서열을 포함한다.

[0452] 일부 양태들에서, 스페이스는 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산 또는 측쇄 아민, 하이드록실, 또는 티올을 포함하는 아미노산으로 구성된 이가펩티드 또는 삼가펩티드다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu는 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu는 아니다.

[0453] 알킬화가 스페이스의 아미노산의 아민기를 통하여 일어날 경우, 알킬화는 아미노산의 알파 아민 또는 측쇄 아민을 통하여 일어난다. 알파 아민이 알킬화되는 경우에, 스페이스 아미노산은 임의의 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 스페이스 아미노산은 소수성 아미노산, 가령, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr일 수 있다. 대안으로, 스페이스 아미노산은 산성 잔기, 가령, Asp 및 Glu이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적인 양태에서, 스페이스 아미노산은 소수성 아미노산, 가령, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, 6-아미노 헥사논산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵타논산, 8-아미노옥타논산일 수 있다. 대안으로, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스 아미노산은 산성 잔기의 알파 아민에서 알킬화가 일어난다면, 산성 잔기, 가령, Asp 및 Glu일 수도 있다. 스페이스 아미노산의 측쇄 아민이 알킬화되는 경우에서, 스페이스 아미노산은 측쇄 아민을 포함하는 아미노산, 가령, 화학식 I의 아미노산 (가령, Lys 또는 Orn)일 수 있다. 이 경우에서, 스페이스 아미노산의 알파 아민과 측쇄 아민이 모두 알킬화되어, 글루카곤 펩티드는 이중-알킬화되는 것이 가능하다. 본 발명의 양태들은 이러한 이중-알킬화된 분자를 포함한다.

[0454] 스페이스의 아미노산의 하이드록실기를 통하여 알킬화가 일어나는 경우, 스페이스의 아미노산 또는 아미노산중 하나는 화학식 II의 아미노산일 수 있다. 특정 예시적인 양태에서, 아미노산은 Ser이다.

[0455] 스페이스의 아미노산의 티올기를 통하여 알킬화가 일어나는 경우, 스페이스의 아미노산 또는 아미노산중 하나는 화학식 III의 아미노산이다. 특정 예시적인 양태에서, 아미노산은 Cys이다.

[0456] 일부 양태들에서, 스페이스는 친수성 이중기능성 스페이스를 포함한다. 특이적 양태에서, 스페이스는 아미노 폴리(알킬옥시)카르복실레이트를 포함한다. 이점에 있어서, 스페이스는 예를 들면, $NH_2(CH_2CH_2O)_n(CH_2)_mCOOH$ 을 포함하고, 여기서 m 은 1 내지 6중 임의의 정수이며, n 은 2 내지 12중 임의의 정수이고, 예를 들면 가령, 8-아미노-3,6-디옥사옥타논산이며, 이는 Peptides International, Inc. (Louisville, KY)에서 시판된다.

[0457] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태에서, 스페이스는 친수성 이중기능성 스페이스다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 두 개 이상의 반응기, 가령, 아민, 하이드록실, 티올, 그리고 카르복실기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 하이드록실기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 아민기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 친수성 이중기능성 스페이스는 티올기 및 카르복실레이트를 포함한다.

[0458] 일부 양태들에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스는 소수성 이중기능성 스페이스다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 두 개 이상의 반응기, 가령, 아민, 하이드록실, 티올, 그리고 카르복실기 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 소수성 이중기능성 스페이스는 하이드록실기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 hydrophobic 이중기능성 스페이스는 아민기 및 카르복실레이트를 포함한다. 다른 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 hydrophobic 이중기능성 스페이스는 티올기 및 카르복실레이트를 포함한다. 카르복실레이트 및 하이드록실기

또는 티올기를 포함하는 적합한 소수성 이중기능성 스페이스는 당업계에 공지되어 있고, 그리고 예를 들면, 8-하이드록시옥타논산 및 8-멜캅토옥타논산을 포함한다.

[0459] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양태에서, 스페이스 (가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스, 또는 소수성 이중기능성 스페이스)는 길이가 3 내지 10개 원자(가령, 6 내지 10개 원자, (가령, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 원자))이다. 좀더 특정한 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스는 길이가 약 3 내지 10개의 원자 (가령, 6 내지 10개의 원자)이고, 그리고 알킬은 C12 내지 C18 알킬기, 가령, C14 알킬기, C16 알킬기이며, 따라서 스페이스와 알킬기의 총 길이는 14 내지 28개의 원자, 가령, 약 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 또는 28개 원자다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태에서, 스페이스와 알킬의 길이는 17 내지 28개 (가령, 19 내지 26, 19 내지 21) 원자다.

[0460] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정한 전술한 양태들에 따르면, 이중기능성 스페이스는 길이가 3 내지 10 원자인 아미노산 골격을 포함하는 합성 또는 비-자연 발생적 아미노산(가령, 6-아미노 헥사논산, 5-아미노발레르산, 7-아미노헵타논산, 및 8-아미노옥타논산)일 수 있다. 대안으로, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스는 길이가 3 내지 10 원자 (가령, 6 내지 10 원자)인 펩티드 골격을 가지는 이가펩티드 또는 삼가펩티드 스페이스다. Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 이가펩티드 또는 삼가펩티드 스페이스는 여기에서 설명되는 임의의 아미노산과 같은 자연 발생적 및/또는 비-자연 발생적 아미노산으로 구성될 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 스페이스는 전반적으로 음하전된, 가령, 하나 또는 두 개의 음하전된 아미노산을 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: Ala-Ala, β -Ala- β -Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ -아미노부틸산- γ -아미노부틸산, 그리고 γ -Glu- γ -Glu. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu는 아니다.

[0461] 아민, 하이드록실, 및 티올을 통하여 펩티드의 알킬화의 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Williamson 에테르 합성을 이용하여 글루카곤 관련된 펩티드와 알킬기 사이에 에테르 결합을 만들 수 있다. 또한, 펩티드와 알킬 할로젠화물과의 친핵성치환 반응으로 에테르, 티오에테르, 또는 아미노 결합중 하나가 일어난다.

[0462] 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드의 알킬기는 임의의 크기 가령, 임의의 길이의 탄소쇄가 되며, 선형 또는 가지형일 수 있다. 본 발명의 일부 양태들에서, 알킬기는 C4 내지 C30 알킬이다. 예를 들면, 알킬기는 C4 알킬, C6 알킬, C8 알킬, C10 알킬, C12 알킬, C14 알킬, C16 알킬, C18 알킬, C20 알킬, C22 알킬, C24 알킬, C26 알킬, C28 알킬, 또는 C30 알킬중 임의의 것일 수 있다. 일부 양태들에서, 알킬기는 C8 내지 C20 알킬, 가령, C14 알킬 또는 C16 알킬이다.

[0463] 일부 특정 양태들에서, 알킬기는 담즙산의 스테로이드 모이어티, 가령, 콜린산, 체노데옥시콜린산, 데옥시콜린산, 리소콜린산, 타우로콜린산, 글리코콜린산, 및 콜레스테롤 산을 포함한다.

[0464] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성, 장쇄 알칸이 글루카곤 관련된 펩티드와의 반응에 의한 알킬기를 포함하도록 변형되며, 여기서 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성 치환에 적합한 이탈기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 측면에서, 장쇄 알칸의 친핵기는 아민, 하이드록실, 또는 티올기 (가령 옥타데실아민, 테트라데카놀, 및 헥사데칸티올)를 포함한다. Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 이탈기는 아미노산의 측쇄 일부이거나 또는 펩티드 골격의 일부분이다. 적합한 이탈기는 예를 들면, N-하이드록시숙시니미드, 할로젠, 및 술포네이트 에스테르를 포함한다.

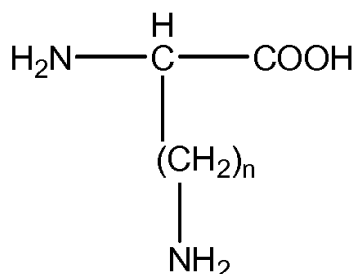
[0465] 특정 양태에서, Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 친핵성, 장쇄 알칸과 글루카곤 관련된 펩티드에 부착된 스페이스의 반응에 의한 알킬기를 포함하도록 변형되며, 여기서 스페이스는 이탈기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 측면에서, 장쇄 알칸은 아민, 하이드록실, 또는 티올기를 포함한다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 특정 양태에서, 이탈기를 포함하는 스페이스는 여기에서 논의되는 스페이스, 가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스 그리고 적합한 이탈기를 더 포함하는 소수성 이중기능성 스페이스중 임의의 것일 수 있다.

- [0466] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드이고 그리고 장쇄 알칸이 글루카곤 관련된 펩티드 또는 스페이스에 의해 알킬화된 본 발명의 이러한 측면에 있어서, 장쇄 알칸은 임의의 크기일 수 있고, 임의의 길이의 탄소 채를 포함할 수 있다. 장쇄 알칸은 선형 또는 가지형일 수 있다. 특정 측면들에서, 장쇄 알칸은 C4 내지 C30 알칸이다. 예를 들면, 장쇄 알칸은 C4 알칸, C6 알칸, C8 알칸, C10 알칸, C12 알칸, C14 알칸, C16 알칸, C18 알칸, C20 알칸, C22 알칸, C24 알칸, C26 알칸, C28 알칸, 또는 C30 알칸중 임의의 것일 수 있다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 장쇄 알칸은 C8 내지 C20 알칸, 가령, C14 알칸, C16 알칸, 또는 C18 알칸을 포함한다.
- [0467] 또한, 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 알킬화는 글루카곤 관련된 펩티드와 콜레스테롤 모이어티 사이에서 일어날 수 있다. 예를 들면, 콜레스테롤의 하이드록실기는 장쇄 알칸상의 이탈기를 대체하여 콜레스테롤-글루카곤 펩티드 산물을 형성할 수 있다.
- [0468] 여기에서 설명되는 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티를 포함하도록 추가 변형될 수 있다. 일부 특정 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 채를 포함할 수 있다. 친수성 모이어티의 통합은 여기에서 설명되는 임의의 방법들과 같은 임의의 적합한 수단을 통하여 이루어질 수 있다. 이점에 있어서, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 701를 포함하거나, 여기에서 설명되는 하나 이상의 아미노산 변형을 포함하는 이의 변형된 아미노산 서열을 포함하는데, 이때 위치 10, 20, 24, 및 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에 있는 아미노산중 최소한 하나는 알킬기를 포함하며, 그리고 위치 16, 17, 21, 24, 및 29에 있는 아미노산, C-말단 연장부내의 위치에 있는 아미노산 또는 C-말단 아미노산중 최소한 하나는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe으로 변형되며, 그리고 아미노산의 측쇄는 친수성 모이어티 (가령, PEG)에 공유결합된다. 일부 양태들에서, 알킬기는 위치 10 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에 부착되는데, 선택적으로 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 또는 Ac-Phe을 포함하는 스페이스를 통하여 부착되며, 그리고 친수성 모이어티는 위치 24의 Cys 잔기에 통합된다.
- [0469] 대안으로, 알킬화된 글루카곤 관련된 펩티드는 스페이스를 포함할 수 있으며, 여기서 스페이스는 알킬화되고, 그리고 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 적합한 스페이스의 비-제한적 예는 Cys, Lys, Orn, 호모-Cys, 및 Ac-Phe로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하는 스페이스를 포함한다.
- [0470] **알파-나선 구조의 안정화**
- [0471] 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단 부분 (가령, 아미노산 12-29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라))의 3차원 구조를 안정화시키기 위하여 두 개 아미노산 측쇄 사이에 분자내 다리가 형성된다. 두 개의 아미노산 측쇄는 수소-결합, 염 다리의 형성과 같은 이온성 상호작용, 또는 공유 결합에 의해 서로 연결될 수 있다.
- [0472] 일부 양태들에서, 분자내 다리는 3개의 아미노산 만큼 떨어져 있는, 가령, 위치 i 와 $i+4$ 에 있는 두 개 아미노산 사이에서 형성되는데, 여기서 i 는 야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라 위치 12와 25 (가령, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25) 사이의 임의의 정수다. 더 구체적으로, 야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라, 위치 12과 16, 16과 20, 20과 24 또는 24과 28 (아미노산 쌍, 여기서 $i = 12, 16, 20$, 또는 24임)의 아미노산 측쇄는 서로 연결되어, 따라서 글루카곤 알파 나선이 안정화된다. 대안으로, i 는 17이다.
- [0473] 일부 특정 양태들에서, 여기서 위치 i 와 $i+4$ 의 아미노산은 분자내 다리에 의해 연결되며, 링커의 크기는 약 8개 원자, 또는 약 7-9개 원자다.
- [0474] 다른 양태에서, 분자내 다리는 2개의 아미노산 만큼 떨어져 있는, 가령, 위치 j 와 $j+3$ 에 있는 두 개 아미노산 사이에서 형성되는데, 여기서 j 는 야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라 위치 12와 26 (가령, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 및 26) 사이의 임의의 정수다. 일부 특정 양태들에서, j 는 17이다.
- [0475] 일부 특정 양태들에서, 여기서 위치 j 와 $j+3$ 의 아미노산은 분자내 다리에 의해 연결되며, 링커의 크기는 약 6개 원자, 또는 약 5-7개 원자다.
- [0476] 다른 양태에서, 분자내 다리는 6개의 아미노산 만큼 떨어져 있는, 가령, 위치 k 와 $k+7$ 에 있는 두 개 아미노산 사이에서 형성되는데, 여기서 k 는 야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라 위치 12와 22 (가령, 12, 13, 14, 15,

16, 17, 18, 19, 20, 21, 및 22) 사이의 임의의 정수다. 일부 특정 양태들에서, k는 17이다.

[0477]

6개 원자 연결 다리를 만들기 위하여 공유 결합할 수 있는 아미노산 페어링(pairing)의 예는 Orn와 Asp, Glu와 화학식 I(여기서 n은 2이며)의 아미노산, 그리고 호모글루타민산과 화학식 I의 아미노산(여기서 n은 1임)의 페어링을 포함하며, 여기서 화학식 I은 다음과 같다:



[0478]

상기 식에서 n = 1 내지 4임

[0479]

[화학식 I]

[0480]

[0481]

7개 원자 연결 다리를 만들기 위하여 공유 결합할 수 있는 아미노산 페어링의 예는 Orn-Glu (락탐 링); Lys-Asp (락탐); 또는 Homoser-Homoglu (락톤)을 포함한다. 8개 원자 링커를 만들 수 있는 아미노산 페어링의 예는 Lys-Glu (락탐); Homolys-Asp (락탐); Orn-Homoglu (락탐); 4-아미노Phe-Asp (락탐); 또는 Tyr-Asp (락톤)을 포함한다. 9개 원자 링커를 만들 수 있는 아미노산 페어링의 예는 Homolys-Glu (락탐); Lys-Homoglu (락탐); 4-아미노Phe-Glu (락탐); 또는 Tyr-Glu (락톤)을 포함한다. 이러한 아미노산의 측쇄중 임의의 것들은 알파-나선의 3차원 구조가 파괴되지 않는 한, 추가 화학기에 의해 추가적으로 치환될 수 있다. 당업계 숙련자는 유사한 크기와 원하는 효과를 가진 안정화된 구조를 만들 수 있는 대체 페어링 또는 대체 아미노산 유사체를 구상할 수 있을 것이다. 예를 들면, 호모시스테인-호모시스테인 이황화물 다리는 길이가 6개 원자이며, 원하는 효과를 제공하기 위하여 추가 변형될 수 있다. 공유 결합 없이, 상기에서 설명하고 있는 아미노산 페어링 및 당업계 숙련자가 구상할 수 있는 유사한 페어링은 비-공유 결합, 예를 들면, 염 다리의 형성 또는 수소-결합 상호작용을 통하여 알파-나선에 추가적인 안정성을 제공할 수 있다.

[0482]

락탐 링의 크기는 아미노산 측쇄의 길이에 따라 다양할 수 있으며, 그리고 일부 양태들에서, 락탐은 리신 아미노산의 측쇄가 글루타민산 측쇄에 연결되어 형성된다. 추가 예시적인 양태들은(야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라) 락탐 다리를 선택적으로 가지는, 다음의 페어링을 포함한다: 위치 12에 있는 Glu과 위치 16에 있는 Lys; 위치 12에 있는 고유 Lys과 위치 16에 있는 Glu; 위치 16에 있는 Glu과 위치 20에 있는 Lys; 위치 16에 있는 Lys과 위치 20에 있는 Glu; 위치 20에 있는 Glu와 위치 24에 있는 Lys; 위치 20에 있는 Lys와 위치 24에 있는 Glu; 위치 24에 있는 Glu와 위치 28에 있는 Lys; 위치 24에 있는 Lys와 위치 28에 있는 Glu. 대안으로, 락탐 링에 있는 amid 결합의 순서는 역전될 수 있다(가령, 락탐 링 Lys12와 Glu16의 측쇄 사이에서 또는 대안으로 Glu12와 Lys16 사이의 측쇄 사이에서 형성될 수 있다).

[0483]

락탐 다리 이외의 분자내 다리를 이용하여 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선을 안정화시킬 수 있다. 일부 양태들에서, 분자내 다리는 소수성 다리다. 이 경우, 분자내 다리는 선택적으로 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 소수성 면의 일부가 되는 두 개 아미노산의 측쇄 사이에 있다. 예를 들면, 소수성 다리에 의해 연결된 아미노산중 하나는 위치 10, 14, 및 18 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)의 아미노산일 것이다.

[0484]

한 가지 특정 측면에서, 모든-탄화수소 교차연결 시스템을 이용하여, 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 하나 또는 두 개의 턴을 교차-연결시키는데 올레핀 자위전환(metathesis)이 이용될 수 있다. 이 경우, 글루카곤 관련된 펩티드는 다양한 길이의 올레핀 측쇄를 보유하고 그리고 i 및 i+4 또는 i+7 위치에서 R 또는 S 입체화학적 양태의 α-메틸화된 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들면, 올레핀 측쇄는 (CH₂)_n (여기서 n은 1 내지 6의 정수)을 포함한다. 일부 양태들에서, 8개 원자의 교차-결합의 경우, n은 3이다. 이러한 분자내 다리를 만드는 적합한 방법은 당업계에서 설명된다. 예를 들면, Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc. 122: 5891-5892 (2000) 및 Walensky et al., Science 305: 1466-1470 (2004). 대안으로, 글루카곤 펩티드는 인접한 나선형 턴에 위치한 O-알릴 Ser 잔기를 포함하는데, 이 잔기들은 루테늄-촉매된 링 폐쇄 자위전환을 통하여 서로 다리로 연결된다. 이러한 과정의 교차연결은 예를 들면, Blackwell et al., Angew. Chem., Int. Ed. 37: 3281-3284 (1998)에서 설명된다.

- [0485] 또 다른 특정 측면에서, 시스템의 펩티드모방체로 광범위하게 이용되는 비자연적 티오-디알라닌 아미노산인 란티오닌을 이용하여, 알파 나선의 한 개의 턴을 교차-연결시킨다. 란티오닌-기반 고리화의 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Matteucci et al., *Tetrahedron Letters* 45: 1399-1401 (2004); Mayer et al., *J. Peptides Res.* 51: 432-436 (1998); Polinsky et al., *J. Med. Chem.* 35: 4185-4194 (1992); Osapay et al., *J. Med. Chem.* 40: 2241-2251 (1997); Fukase et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 65: 2227-2240 (1992); Harpp et al., *J. Org. Chem.* 36: 73-80 (1971); Goodman and Shao, *Pure Appl. Chem.* 68: 1303-1308 (1996); and Osapay and Goodman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1599-1600 (1993) 참고.
- [0486] 일부 양태들에서, 위치 i와 i+7에 있는 두 개의 Glu 잔기 사이에 α , ω -디아미노알칸 테터, 가령, 1,4-디아미노프로판 및 1,5-디아미노펜탄)을 이용하여 글루카곤 펩티드의 알파 나선을 안정화시킨다. 이러한 테터는 디아미노알칸 테터의 길이에 따라 길이가 9-원자 또는 더 긴 다리의 형성을 이끈다. 이러한 테터와 교차-연결된 펩티드를 생산하는 적합한 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Phelan et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119: 455-460 (1997) 참고.
- [0487] 본 발명의 또 다른 양태에서, 이황화물 다리를 이용하여 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선의 한 개 또는 두 개 턴을 교차-연결시킨다. 대안으로, 메틸렌기로 대체되어 등전자 거대고리화가 된 변형된 이황화물 다리를 이용하여 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선을 안정화시킨다. 펩티드를 이황화물 다리 또는 황-기반 고리화를 가지도록 변형시키는 적합한 방법은 예를 들면, Jackson et al., *J. Am. Chem. Soc.* 113: 9391-9392 (1991) and Rudinger and Jost, *Experientia* 20: 570-571 (1964)에서 설명된다.
- [0488] 또 다른 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 두 개의 His 잔기 또는 위치 i와 i+4에 위치한 His와 Cys 페어링에 의한 금속 원자의 결합을 통하여 안정화된다. 금속 원자는 예를 들면, Ru(III), Cu(II), Zn(II), 또는 Cd(II)일 수 있다. 이러한 금속 결합-기반 알파 나선 안정화 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, Andrews and Tabor, *Tetrahedron* 55: 11711-11743 (1999); Ghadiri et al., *J. Am. Chem. Soc.* 112: 1630-1632 (1990); and Ghadiri et al., *J. Am. Chem. Soc.* 119: 9063-9064 (1997) 참고.
- [0489] 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 대안으로 다른 펩티드 고리화 수단을 통하여 안정화될 수 있으며, 이러한 수단들은 Davies, *J. Peptide. Sci.* 9: 471-501 (2003)에서 설명된다. 알파 나선은 아미드 다리, 티오에테르 다리, 티오에스테르 다리, 요소 다리, 카르바메이트 다리, 술폰아미드 다리, 그리고 이와 유사한 것의 형성을 통하여 안정화될 수 있다. 예를 들면, 티오에스테르 다리는 C-말단과 Cys 잔기의 측쇄 사이에 형성될 수 있다. 대안으로, 티오에스테르는 티올 (Cys)과 카르복실산을 가지는 아미노산 (가령, Asp, Glu)의 측쇄를 통하여 형성될 수 있다. 또 다른 방법에서, 교차연결제, 가령 디카르복실산, 가령 수베르산 (옥탄디온산) 등은 아미노산 측쇄의 두 개의 기능기, 가령, 자유 아미노, 하이드록실, 티올기, 및 이의 조합 사이에 링크를 도입시킬 수 있다.
- [0490] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 관련된 펩티드의 알파 나선은 위치 i와 i+4 사이에서 소수성 아미노산의 통합에 의해 안정화된다. 예를 들면, i는 Tyr이고, 그리고 i+4는 Val 또는 Leu일 수 있으며; i는 Phe이고, i+4는 Cys 또는 Met일 수 있으며; i는 Cys이고, 그리고 i+4는 Met일 수 있으며; 또는 i는 Phe이고, 그리고 i+4는 Ile일 수 있다. 여기에서 설명되는 목적을 위하여, 상기의 아미노산 페어링이 취소되어, 위치 i에서 지정된 아미노산은 대안으로 i+4에 위치하고, 위치 i+4의 아미노산은 i 위치에 있을 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0491] 글루카곤 관련된 펩티드가 글루카곤 항진제 활성, GIP 항진제 활성, 글루카곤 길항제 및 GLP-1 활성을 가지는 펩티드인 경우의 본 발명의 또 다른 양태들에 있어서, 알파 나선은 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분 (야생형 글루카곤의 아미노산 번호 매김에 따라 아미노산 12-29 주변)에 하나 이상의 알파 나선-안정화 아미노산의 통합(아미노산 치환 또는 삽입에 의해)을 통하여 안정화된다. 특이적 양태에서, 알파 나선-안정화 아미노산은 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, 아미노 이소-부틸산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 및 n-부틸로 구성된 군으로부터 선택된 동일한 또는 상이한 기로 이중 치환된 아미노산, 또는 사이클로옥탄 또는 사이클로헥탄으로 이중 치환된 아미노산 (가령, 1-아미노사이클로옥탄-1-카르복실산)을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29중 하나, 둘, 셋 또는 넷 이상이 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환된다. 특이적 양태에서, 위치 16, 20, 21, 및 24 중에서 하나, 둘, 셋 또는 모두다 AIB로 치환된다.
- [0492] **콘주게이트**
- [0493] 본 명세서는 글루카곤 관련된 펩티드 (가령 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드,

Class 3 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드)가 선택적으로 공유 결합을 통하여, 그리고 선택적으로 링커를 통하여 콘쥬게이트 모이어티에 연결된 콘쥬게이트를 포함한다. 공유 화학적 결합, 정전기, 수소, 이온성, van der Waals, 또는 소수성 또는 친수성 상호작용과 같은 물리적 힘에 의해 결합이 일어날 수 있다. 다양한 비-공유 커플링 시스템이 이용될 수 있는데, 바이오틴-아비딘, 리간드/수용체, 효소/기질, 핵산/핵산 결합 단백질, 지질/지질 결합 단백질, 세포 흡착 분자 파트너; 또는 임의의 결합 파트너 또는 서로에 대한 친화력을 가지는 이의 단편들을 포함한다.

[0494] 글루카곤 관련된 펩티드는 이러한 표적의 아미노산의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도화 물질과 펩티드의 표적이 되는 아미노산 잔기가 반응함으로써 직접적인 공유 결합을 통하여 콘쥬게이트 모이어티에 연결될 수 있다. 펩티드 또는 콘쥬게이트 모이어티상의 반응기는 가령, 알데히드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미도 또는 하이드라지노기를 포함한다. 유도화 물질은 예를 들면, 말레이미도벤조일 술포숙시니미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 콘쥬게이션), N-하이드록시숙시니미드 (리신 잔기를 통한), 글루타알데히드, 숙신 무수물 또는 당업계에 공지되어 있는 다른 물질들을 포함한다. 대안으로, 콘쥬게이트 모이어티는 중간생성물 운반체, 가령, 폴리사카라이드 또는 폴리펩티드 운반체를 통하여 간접적으로 펩티드에 연결될 수 있다. 폴리사카라이드 운반체의 예는 아미노덱스트란을 포함한다. 적합한 폴리펩티드 운반체의 예는 폴리리신, 폴리글루타민산, 폴리아스파르트산, 이의 코폴리머, 그리고 이들 아미노산과 다른 아미노산 가령, 생성된 부하된 운반체 상에 원하는 가용성 성질을 부여하는 세린의 혼합 폴리머를 포함한다.

[0495] 시스테인 잔기는 가장 흔하게 α -할로아세테이트 (및 상응하는 아민), 가령, 클로로아세트산 또는 클로로아세트아미드와 반응하여, 카르복시메틸 또는 카르복시아미도메틸 유도체를 제공한다. 시스테인 잔기는 또한 브로모트리플루오르아세톤, 알파-브로모- β -(5-이미다조일)프로피온산, 클로로아세틸 인산염, N-알킬말레이미드s, 3-니트로-2-피리딜 이황화물, 메틸 2-피리딜 이황화물, p-클로로머큐리벤조에이트, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀, 또는 클로로-7-니트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸과 반응하여 유도화될 수 있다.

[0496] 히스티딘 잔기는 디에틸피로카르보네이트와 pH 5.5-7.0에서 반응하여 유도화되는데, 이 물질은 히스티딘 측쇄에 상대적으로 특이적이다. 파라-브로모페놀아실 브롬화물 또한 유용하며; 반응은 0.1 M 나트륨 카코디에이트, pH 6.0에서 선호적으로 실시된다.

[0497] 리신 및 아미노-말단 잔기는 숙신 또는 다른 카르복실산 무수물과 반응한다. 이러한 물질의 유도화는 리신 잔기의 전하를 역전시키는 효과를 가진다. 알파-아미노-함유 잔기를 유도화시키는 다른 적합한 시약들은 이미도에스테르 가령, 메틸 피콜리니미데이트, 피리독살 인산염, 피리독살, 클로로보로하이드라이드, 트리니트로벤젠술포산, O-메틸이소우레아, 2,4-벤타디온, 및 글리옥실레이트와 트랜스아미나제-촉매된 반응을 포함한다.

[0498] 아르기닌 잔기는 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-사이클로헥산디온, 및 닌히드린과 같은 하나 또는 몇 가지 통상적인 시약과의 반응에 의해 변형된다. 아르기닌 잔기의 유도화는 구아니딘 기능기의 높은 pKa 때문에 알칼리 조건에서 반응이 일어나야 한다. 더욱이, 이러한 시약들은 리신기 뿐만 아니라 아르기닌 입실론-아미노기와도 반응할 수 있다.

[0499] 티로실 잔기의 특이적 변형은 방향족 디아조늄 화합물 또는 테트라니트로메탄과의 반응에 의해 티로실 잔기로 스펙트럼 라벨의 도입시에 특정 성질을 가지도록 만들 수 있다. 가장 흔하게는, N-아세틸이미다졸과 테트라니트로메탄을 이용하여 차례로 O-아세틸 티로실 중 및 3-니트로 유도체를 만든다.

[0500] 카르복실 측쇄 기들(아스파르트 또는 글루타미)는 카르보디이미드 ($R-N=C=N-R'$)와의 반응에 의해 선택적으로 변형되며, 이 식에서 R 및 R'는 상이한 알킬기, 가령 1-사이클로헥실-3-(2-몰포리닐-4-에틸) 카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸펜틸) 카르보디이미드다. 더욱이, 아스파르트 및 글루타미 잔기는 암모늄 이온과 반응에 의해 아스파라기닌 및 글루타미닌 잔기로 전환된다.

[0501] 다른 변형은 프롤린 및 리신의 하이드록실화, 세린 또는 트레오닌 잔기의 포스포릴화, 리신, 아르기닌, 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화(T. E. Creighton, Proteins: Structure 및 Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)), 아스파라진 또는 글루타민의 아미드제거반응, N-말단 아민의 아세틸화, 및/또는 C-말단 카르복실산기의 아미드화 또는 에스테르화를 포함한다.

[0502] 또 다른 유형의 공유 변형은 펩티드에 화학적 또는 효소에 의한 커플링 글리코시드를 수반한다. 슈가는 (a) 아르기닌 및 히스티딘, (b) 유리 카르복실기, (c) 시스테인의 것과 같은 유리 설퍼하이드릴기, (d) 세린, 트레오닌, 또는 하이드록시프롤린의 것과 같은 유리 하이드록실기, (e) 티로신, 또는 트립토판의 것과 같은 방향족 잔기, 또는 (f) 글루타민의 아미드기에 부착될 수 있다. 이러한 방법들은 1987년 9월 11일에 공개된

W087/05330에서 설명되며, 그리고 Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)에서도 설명되고 있다.

[0503] 여기에서 설명되는 글루카곤 관련된 펩티드중 하나에 연결되는 예시적인 콘쥬게이트 모이어티는 이형성 펩티드 또는 폴리펩티드 (예를 들면, 혈장 단백질을 포함), 표적화 물질, 면역글로블린 또는 이의 부위 (가령 가변 부위, CDR, 또는 Fc 부분), 방사능동위원소, 형광단 또는 효소 라벨, 수용성 폴리머를 포함하는 폴리머를 포함하는 진단용 라벨, 또는 기타 치료제 또는 진단제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 양태들에서, 본 발명의 글루카곤 관련된 펩티드 및 혈장 단백질을 포함하는 콘쥬게이트가 제시되는데, 여기서 혈장 단백질은 알부민, 트랜스페린, 피브리노겐 및 글로블린으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, 콘쥬게이트의 혈장 단백질 모이어티는 알부민 또는 트랜스페린이다. 일부 양태들에서, 링커는 원자가 1 내지 약 60, 또는 1 내지 30개 또는 그 이상의 원자, 2 내지 5 원자, 2 내지 10 원자, 5 내지 10 원자, 또는 10 내지 20개 원자 길이의쇄를 포함한다. 일부 양태들에서, 쇄의 원자는 모두 탄소 원자다. 일부 양태들에서, 링커의 골격내쇄 원자는 C, O, N, 및 S으로 구성된 군으로부터 선택된다. 쇄 원자 및 링커는 가용성이 더 큰 콘쥬게이트를 제공하기 위하여 예상 용해도(친수성)에 따라 선택될 수 있다. 일부 양태들에서, 링커는 표적 조직 또는 기관 또는 세포에서 볼 수 있는 효소 또는 다른 촉매 또는 조건에 의해 절단되는 기능을 제시한다. 일부 양태들에서, 링커는 공간적 방해의 가능성을 감소시킬 정도의 충분한 길이를 가진다. 링커가 공유 결합 또는 펩티드 결합이고, 그리고 콘쥬게이트가 폴리펩티드이면, 전체적인 콘쥬게이트는 융합 단백질이다. 이러한 펩티드 링커는 임의의 길이를 가진다. 예시적인 링커는 길이가 약 1 내지 50개 아미노산, 5 내지 50, 3 내지 5, 5 내지 10, 5 내지 15, 또는 10 내지 30개 아미노산이다. 대안으로 이러한 융합 단백질은 당업계 숙련자에 공지된 재조합 유전 공학 방법에 의해 만들어질 수 있다.

[0504] 상기에서 언급된 바와 같이, 일부 양태들에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 콘쥬게이트되는데, 가령, 면역글로블린 또는 이의 부분 (가령 가변 부위, CDR, 또는 Fc 부분)에 융합된다. 공지된 유형의 면역글로블린 (Ig)은 IgG, IgA, IgE, IgD 또는 IgM을 포함한다. Fc 부분은 Ig 중쇄의 C-말단 부분이며, 리사이클링(반감기를 연장시킨다), 항체 의존적 세포-중개된 세포독성 (ADCC), 및 보체 의존적 세포독성 (CDC)과 같은 활성을 가지는 Fc 수용체에 결합을 맡고 있다.

[0505] 예를 들면, 일부 정의에 따르면, 인간 IgG 중쇄 Fc 부분은 중쇄의 Cys226에서 C-말단까지 이어진다. "힌지 부분" 일반적으로 인간 IgG1의 Glu216에서 Pro230까지다(다른 IgG 이소타입의 힌지 부분은 시스테인 결합에 관여한 시스테인의 배열에 의해 IgG1 서열과 나란히 배열될 수 있다). IgG의 Fc 부분은 두 개의 불변 도메인 CH2와 CH3를 포함한다. 인간 IgG Fc 부분의 CH2 도메인은 보통 아미노산 231에서부터 아미노산 341까지 이어져 있다. 인간 IgG Fc 부분의 CH3 도메인은 아미노산 342부터 447까지 이어진다. 면역글로블린 또는 면역글로블린 단편들, 또는 부분의 아미노산 번호 매김에 참조자료는 Kabat et al. 1991, Sequences of proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Public Health, Bethesda, Md에 근거한다. 관련된 양태에서, Fc 부분은 CH1이외의 면역글루블린 중쇄의 하나 이상 공유 또는 변형된 불변부, 예를 들면, IgG 및 IgA의 CH2 및 CH3 부분, 또는 IgE의 CH3 및 CH4 부분을 포함할 수 있다.

[0506] 적합한 콘쥬게이트 모이어티는 FcRn 결합 부위를 포함하는 면역글로블린 서열의 일부를 포함한다. 구출 수용체인 FcRn은 면역글로블린 리사이클링 및 혈액내 순환계로 복귀를 담당한다. FcRn 수용체에 결합하는 IgG의 Fc 일부분의 부위는 X-ray 결정학 (Burmeister et al. 1994, Nature 372:379)에 근거하여 설명되었다. FcRn과 Fc의 주요 접촉 지역은 CH2 및 CH3 도메인의 접합점 부근이다. Fc-FcRn 접촉점은 모두 단일 Ig 중쇄내에 있다. 주요 접촉 부위는 CH2 도메인의 아미노산 잔기 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311, 및 314와, 그리고 CH3 도메인의 아미노산 잔기 385-387, 428, 및 433-436를 포함한다.

[0507] 일부 콘쥬게이트 모이어티는 FcγR 결합 부위를 포함할 수도 있고, 또는 포함하지 않을 수도 있다. FcγR는 ADCC 및 CDC를 담당한다. FcγR와 직접적인 접촉을 하는 Fc 부분내의 위치의 예는 아미노산 234-239 (하부 힌지 부분), 아미노산 265-269 (B/C 루프), 아미노산 297-299 (C'/E 루프), 그리고 아미노산 327-332 (F/G) 루프 (Sondermann et al., Nature 406: 267-273, 2000)다. IgE의 하부 힌지 부분은 FcRI 결합에 또한 연루되어 있다 (Henry, et al., Biochemistry 36, 15568-15578, 1997). IgA 수용체 결합에 관여하는 잔기들은 Lewis et al., (J Immunol. 175:6694-701, 2005)에서 설명되고 있다. IgE 수용체 결합에 관여하는 아미노산 잔기들은 Sayers et al. (J Biol Chem. 279(34):35320-5, 2004)에 설명되고 있다.

[0508] 면역글로블린의 Fc 부분에 아미노산 변형이 있을 수 있다. 이러한 변이체 Fc 부분은 Fc 부분의 CH₃ 도메인(잔기 342-447)내에 최소한 하나의 아미노산 변형 및/또는 Fc 부분의 CH₂ 도메인(잔기 231-341)내에 최소한 하나의

아미노산 변형을 포함한다. FcRn에 대한 친화력을 증가시키는 것으로 보여지는 돌연변이는 T256A, T307A, E380A, 및 N434A (Shields et al. 2001, J. Biol. Chem. 276:6591)을 포함한다. 다른 돌연변이들은 FcRn에 대한 친화력의 심각한 감소없이 Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB, 및/또는 Fc γ RIIIA에 대한 Fc 부분의 결합을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, Fc 부분의 위치 297에서 Ans을 Ala 또는 다른 아미노산으로 치환하면 고도로 보존된 N-글리코실화 부위가 제거되고, 그리고 Fc 부분의 반감기의 연장과 수반되어 면역원성의 감소, 뿐만 아니라 Fc γ Rs에 대한 감소된 결합을 초래한다(Routledge et al. 1995, Transplantation 60:847; Friend et al. 1999, Transplantation 68:1632; Shields et al. 1995, J. Biol. Chem. 276:6591). IgG1의 위치 233-236에서 아미노산 변형으로 Fc γ Rs에 대한 결합이 감소된다 (Ward and Ghetie 1995, Therapeutic Immunology 2:77 and Armour et al. 1999, Eur.J. Immunol. 29:2613). 일부 예시적인 아미노산 치환은 미국 특허 제7,355,008호 및 제 7,381,408호에서 설명되고 있으며, 이들 각각은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0509] **rPEG**

[0510] 일부 양태들에서, 본 발명의 콘주게이트는 글루카곤-관련된 펩티드, 오스테오칼신, 그리고 전술한 것들의 유사체, 유도체 및 화학적 PEG와 유사한 확장된 형태를 만들 수 있는 보조 펩티드에 융합된 콘주게이트 (가령, 재조합 PEG (rPEG) 분자)를 포함하는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드를 포함하며, 이러한 것들은 국제 특허 출원 공개 WO2009/023270 및 U.S. 특허 출원 공개 US2008/0286808에서 설명되고 있다. rPEG 분자는 폴리에틸렌 글리콜이 아니다. 일부 측면에서, rPEG 분자는 하나 이상의 글리신, 세린, 글루타민산, 아스파르트산, 알라닌, 또는 프롤린을 포함하는 폴리펩티드다. 일부 측면에서, rPEG는 동종폴리머, 가령, 폴리-글리신, 폴리-세린, 폴리-글루타민산, 폴리-아스파르트산, 폴리-알라닌, 또는 폴리-프롤린. 다른 양태에서, rPEG는 두 가지 유형의 반복된 아미노산 가령, 폴리(Gly-Ser), 폴리(Gly-Glu), 폴리(Gly-Ala), 폴리(Gly-Asp), 폴리(Gly-Pro), 폴리(Ser-Glu), 등을 포함한다. 일부 측면에서, rPEG는 세 가지 상이한 유형의 아미노산, 가령, 폴리(Gly-Ser-Glu)다. 특정 측면에서, rPEG는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 오스테오칼신의 반감기를 증가시킨다. 일부 측면에서, rPEG는 순 양전하 또는 순 음전하이다. 일부 측면에서 rPEG는 2차 구조가 없다. 일부 양태들에서, rPEG는 10개 이상의 아미노산 길이를 가지고, 그리고 일부 양태들에서, 약 40 내지 약 50개의 아미노산 길이를 가진다. 일부 측면에서, 보조 펩티드는 펩티드 결합 또는 단백질분해효소 절단 부위를 통하여 본 발명의 펩티드의 N- 또는 C- 말단에 융합되거나, 본 발명의 펩티드의 루프안으로 삽입된다. 일부 측면에서, rPEG는 친화력 태그를 포함하거나 또는 5 kDa이상의 PEG에 연결된다. 일부 양태들에서, rPEG는 본 발명의 펩티드에 증가된 유체역학적 반경, 혈청 반감기, 프로테아제 저항성, 또는 용해도를 부여하고, 그리고 일부 측면에서 펩티드에 감소된 면역원성을 부여한다.

[0511] **융합 펩티드 - C-말단 연장부**

[0512] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 C-말단 또는 C-말단 아미노산 서열을 포함한다: COOH, CONH₂, GPSSGAPPPS (서열 번호: 710), GPSSGAPPPS-CONH₂ (서열 번호: 711), 옥시토모듈린 카르복시 말단 연장, KRNRNIA (서열 번호: 714) 또는 KGKNDWKHNITQ (서열 번호: 713). 예를 들면, 엑센딘-4의 말단 10개 아미노산 (가령, 서열 번호: 710 (GPSSGAPPPS))은 본 명세서의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드, 또는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에 연결된다.

[0513] 체중 감소를 유도하는 또다른 화합물은 소장에서 발견되는 자연발생 소화 호르몬인 옥시토모듈린이다(Diabetes 2005; 54:2390-2395 참고). 옥시토모듈린은 글루카곤의 29개 아미노산 서열을 포함하는 37개 아미노산 펩티드 (서열 번호: 706)와 서열 번호: 714 (KRNRNIA)의 8개 아미노산 카르복시 말단 연장부로 구성된다. 따라서, 일부 양태들에서, 서열 번호: 714의 서열로 된 카르복시 말단 연장부 또는 서열 KRNR을 가지는 4개의 아미노산 연장부를 더 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드의 프로드럭 유도체가 제시된다.

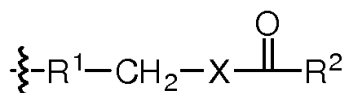
[0514] **위치 3에서의 글루카곤 변형**

[0515] 여기에서 설명되는 Class 1 내지 3의 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서의 활성을 유지 또는 증가시키기 위하여 위치 3(야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서 변형될 수 있다.

[0516] 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 일부 양태들에서, 위치 3의 Gln을 글루타민 유사체로 변형함으로써, 글루카곤 수용체에서 유지된 또는 강화된 활성이 수득될 수 있다. 예를 들면, 위치 3에 글루카곤 유사체를 포함하는 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 50%, 또는 약 85% 이상을 나타낸다. 일

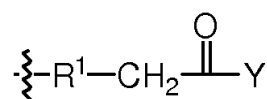
부 양태들에서, 위치 3에 글루카곤 유사체를 포함하는 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루타민 유사체를 포함하며, 위치 3에서 변형된 것을 제외하고 동일한 아미노산 서열을 가지는 상응하는 글루카곤 펩티드의 글루카곤 수용체에서의 활성의 약 20%, 약 50%, 약 75%, 약 100%, 약 200% 또는 약 500% 이상을 나타낸다. 일부 양태들에서, 위치 3에 글루카곤 유사체를 포함하는 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 강화된 활성을 나타내지만, 강화된 활성은 고유 글루카곤의 활성의 또는 글루타민 유사체를 포함하며, 위치 3에서 변형된 것을 제외하고 동일한 아미노산 서열을 가지는 상응하는 글루카곤 펩티드의 활성의 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 나타낸다.

[0517] 일부 양태들에서, 글루타민 유사체는 구조 I, II 또는 III의 측쇄를 포함하는 자연 발생적 또는 비-자연 발생적 아미노산이다:



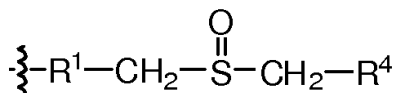
[0518]

[0519] 구조 I



[0520]

[0521] 구조 II



[0522]

[0523] 구조 III

[0524] 상기 식에서,

[0525] R^1 은 C_{0-3} 알킬 또는 C_{0-3} 헤테로알킬이며; R^2 는 NHR^4 또는 C_{1-3} 알킬이며; R^3 은 C_{1-3} 알킬이며; R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며; X는 NH, O, 또는 S이고; 그리고 Y는 NHR^4 , SR^3 , 또는 OR^3 이다. 일부 양태들에서, X는 NH이고 또는 Y는 NHR^4 이다. 일부 양태들에서, R^1 은 C_{0-2} 알킬 또는 C_1 헤테로알킬이다. 일부 양태들에서, R^2 은 NHR^4 또는 C_1 알킬이다. 일부 양태들에서, R^4 는 H 또는 C_1 알킬이다. 글루카곤 관련된 펩티드가 Class 1, Class 2, 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드인 예시적인 양태에서, 구조 I의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되는데, 이 식에서 R^1 은 CH_2-S 이며, X는 NH이고, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세트아미도메틸-시스테인, C(Acm))이며; R^1 은 CH_2 이고, X는 NH이며, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세틸디아미노부타논산, Dab(Ac))이고; R^1 은 CO 알킬이며, X는 NH이고, R^2 는 NHR^4 이고, 그리고 R^4 는 H (카르바모일디아미노프로판산, Dap(요소))이고; 또는 R^1 은 CH_2-CH_2 이고, X는 NH이며, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세틸오르니틴, Orn(Ac))이다. 예시적인 양태에서, 구조 II의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되는데, 식에서 R^1 은 CH_2 이고, Y는 NHR^4 이며, 그리고 R^4 는 CH_3 (메틸글루타민, Q(Me))이다. 예시적인 양태에서, 구조 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되는데, 이 구조에서 R^1 은 CH_2 이고, 그리고 R^4 는 H (메티오닌-술폭시드, M(O))이다. 특정 양태에서, 위치 3의 아미노산은 Dab(Ac)으로 치환된다.

[0526] 이량체

[0527] Class 1, Class 2, 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대하여, 글루카곤 관련된 펩티드는 링커를 통하여 결합된 최소한 2개, 3개 또는 그 이상의 펩티드를 포함하는 이량체, 삼량체 또는 더 많은 다량체의 일부분일 수 있으며, 여기서 최소한 하나 또는 두 개의 펩티드는 글루카곤 관련된 펩티드이다. 이량체는 동종이량체 또는

이중이량체가 될 수 있다. 일부 양태들에서, 링커는 이중기능성 티올 교차링커 및 이중-기능기 아민 교차링커로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 링커는 PEG, 가령, 5 kDa PEG, 20 kDa PEG다. 일부 양태들에서, 링커는 이황화물 결합이다. 예를 들면, 이량체의 각 단량체는 Cys 잔기 (가령, 말단 또는 내부에 위치한 Cys)을 포함할 수 있고, 각 Cys 잔기의 황 원자가 이황화물 결합 형성에 참여한다. 본 발명의 일부 측면에서, 단량체들은 말단 아미노산 (가령, N-말단 또는 C-말단), 내부 아미노산, 또는 최소한 하나의 단량체의 말단 아미노산 및 최소한 하나의 다른 단량체의 내부 아미노산을 통하여 연결된다. 특정 측면에서, 단량체들은 N-말단 아미노산을 통하여 연결되지 않는다. 일부 측면에서, 다량체의 단량체들은 각 단량체의 C-말단 아미노산이 서로 연결된 “꼬리에 꼬리 연결” 배향으로 서로 연결된다. 콘주게이트 모이어티는 이량체, 삼량체 또는 더 큰 다량체를 포함하는 여기에서 설명되는 임의의 글루카곤 관련된 펩티드에 공유 연결될 수 있다.

[0528] 글루카곤 관련된 펩티드를 만드는 방법

[0529] 여기에서 설명되는 글루카곤 관련된 펩티드 (및 프로드럭)는 표준 합성 방법, 재조합 DNA 기술, 또는 펩티드 및 융합 단백질을 제조하는 임의의 다른 방법들에 의해 제조될 수 있다. 특정 비-천연 아미노산이 표준 재조합 DNA 기술에 의해 발현되지는 못하지만, 이들 제조하는 기술은 당업계에 공지되어 있다. 비-펩티드 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 표준 펩티드 화학 반응에 추가하여, 표준 유기 화학 반응에 의해 합성될 수도 있다.

[0530] 글루카곤 관련된 펩티드 Class들은 하기에서 상세하게 설명된다. Class 1, 2, 3, 4 및 5 글루카곤 관련된 펩티드에 관계하는 명세서의 각 부분에 대해서 상기에서 설명된 프로드럭 화합물의 글루카곤 관련된 펩티드 부분 (Q)에 대해 변형이 설명된다. 따라서, 글루카곤 관련된 펩티드 Class에 대하여 설명된 구조적 요소들은 상기에서 설명된 프로드럭 화합물을 만들기 위하여 추가 변형되는 구조적 요소들이다.

[0531] Class 1 글루카곤 관련된 펩티드

[0532] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드이며, 이는 여기에서 설명되며, 그리고 국제 특허 출원 No. PCT US2009/47437 (2009년 6월 16일자 제출됨), 국제 특허 출원 공개 No. WO 2008/086086 (2008년 7월 17일자 공개됨) 그리고 U.S. 가출원 61/090,415에서 설명되며, 이들 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0533] Class 1 글루카곤 관련된 펩티드에 관련된 다음 단락에서 언급되는 생물학적 서열(서열 번호: 801-915)은 국제 특허 출원 No. PCT US2009/47437의 서열 번호: 1-115에 대응한다.

[0534] 활성

[0535] Class 1 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드 (서열 번호: 801)에 관한 글루카곤 수용체 활성을 보유한다. 예를 들면, 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤의 활성의 최소한 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75% 활성, 80% 활성, 85% 활성, 또는 90% 활성을 보유할 수 있다(실시에 5에서 전반적으로 설명된 분석을 이용하여 cAMP 생산으로 측정하였을 때, 글루카곤 펩티드 대 글루카곤의 EC₅₀의 역비율로 계산됨). 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤과 동일한 또는 더 큰 활성(여기에서 용어 “효능(potency)”과 유사한 용어로 이용됨)을 가진다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드의 활성의 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 만큼 나타낸다.

[0536] 여기에서 설명되는 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 실시예 5의 분석을 이용하였을 때, 글루카곤 수용체를 과다발현시키는 HEK293 세포내에서 cAMP 유도에 대하여 테스트하였을 때, 인간 글루카곤 수용체에서 약 100 nM, 75 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 5 nM, 1 nM 또는 이 미만의 EC₅₀을 나타낼 수 있다. 전형적으로, 폐길화된 펩티드는 폐길화안된 펩티드와 비교하였을 때 더 큰 EC₅₀을 나타낼 것이다. 예를 들면, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 폐길화안된 경우, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 (서열 번호: 801)의 활성의 최소한 20% (가령, 최소한 30%, 최소한 40%, 최소한 50%, 최소한 60%, 최소한 75%, 최소한 80%, 최소한 90% 최소한 95%, 최소한 98%, 최소한 99%, 100%, 150%, 200%, 400%, 500% 또는 그 이상)의 활성을 나타낼 수 있다. 특정 양태에서, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 표시된 활성%을 나타내지만, 친수성 모이어티가 없을 때 글루카곤 수용체에서 친수성 모이어티를 포함하는 고유 글루카곤의 활성보다 감소된 활성을 나타낸다. 예를 들면, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 폐길화된 경우, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 최소한 2% (가령 최소한 3%, 최소한 4%, 최소한 5%, 최소한 6%, 최소한 7%, 최소한 8%, 최소한 9%, 또는 최소한 10%)을 나타낼 수 있

다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 표시된 활성 이상의 활성을 나타내지만, 고유 글루카곤의 활성의 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 넘지는 않는다.

[0537] 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1% 미만의 활성을 나타내거나 및/또는 GLP-1 수용체와 비교하였을 때 글루카곤 수용체에 대해 약 5-배, 10-배, 또는 15-배 이상의 선택성을 나타낸다. 예를 들면, 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 GLP-1 활성의 약 5% 미만의 활성을 나타내거나 및/또는 GLP-1 수용체와 비교하였을 때 글루카곤 수용체에 대해 약 5-배 이상의 선택성을 나타낸다.

[0538] 개선된 용해도

[0539] 고유 글루카곤은 수성 용액, 특히 생리학적 pH에서 시간이 경과함에 따라 응집하고 침전되는 경향이 있는 낮은 용해도를 나타낸다. 대조적으로, 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 6 내지 9의 pH, 예를 들면, pH 7에서 25°C, 24시간 후, 고유 글루카곤과 비교하였을 때 최소한 2-배, 5-배, 또는 또는 더 큰 용해도를 나타낸다.

[0540] 따라서, 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 펩티드의 생물학적 활성은 유지하면서, 수성 용액, 특히 약 5.5 내지 약 8.0 pH 범위에서 펩티드의 용해도가 개선되도록 야생형 펩티드 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr(서열 번호: 801)에 대해 변형되었다.

[0541] 예를 들면, 여기에서 설명되는 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드에 친수성 모이어티를 부착하여 추가 개선될 수 있다. 이러한 기들의 도입은 순환계에서의 연장된 반감기로 측정되는, 작용 기간을 연장시킨다. 친수성 모이어티는 여기에서 추가 설명된다.

[0542] 하전된 잔기에 의한 변형

[0543] 일부 양태들에서, 고유의 비-하전된 아미노산을 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환시키거나, 또는 펩티드의 아미노 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산을 추가함으로써, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드에 전하를 추가하여 용해도가 개선된다.

[0544] 일부 양태에 따르면, 펩티드의 C-말단 부분에 하전된 아미노산의 도입에 의한 아미노산 치환 및/또는 추가를 통하여 펩티드가 변형되기 때문에, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 개선된 용해도를 가지며, 그리고 일부 양태들에서, 서열 번호: 801의 서열중 위치 27의 C-말단 위치에서 변형된다. 선택적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분내에 도입될 수 있고, 그리고 일부 양태들에서, 위치 27의 C-말단 부분에 도입된다. 일부 양태에 따르면, 위치 28 및/또는 29에서의 고유 아미노산은 하전된 아미노산으로 치환되거나, 및/또는 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 펩티드의 가령 위치 27, 28 또는 29 다음의 C-말단에 추가된다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개 또는 세 개 모두의 하전된 아미노산은 음하전된 아미노산이다. 다른 양태에서, 1개, 2개 또는 세 개 모두의 하전된 아미노산은 양하전된 아미노산이다.

[0545] 특정 예시적인 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 다음중 임의의 하나 또는 두 개의 변형을 포함할 수 있다: N28이 E로 치환; N28이 D로 치환; T29가 D로 치환; T29가 E로 치환; 위치 27, 28 또는 29 다음에 E의 삽입; 위치 27, 28 또는 29 다음에 D의 삽입. 예를 들면, D28E29, E28E29, E29E30, E28E30, D28E30가 된다.

[0546] 예시적인 한 가지 양태에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 811의 아미노산 서열, 또는 고유 글루카곤, 또는 이의 글루카곤 항진제 유사체에 대해 1 내지 3개의 추가 아미노산 변형을 포함하는 이의 유사체(글루카곤 항진제에 대해 설명됨)를 포함한다. 서열 번호: 811은 변형된 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드를 나타내며, 여기서 고유 단백질의 위치 28에 있는 아스파라진 잔기는 아스파르트산으로 치환되었다. 또 다른 예시적인 양태에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 838의 아미노산 서열을 포함하는데, 여기서 고유 단백질의 위치 28에 있는 아스파라진 잔기는 글루타민산으로 치환된다. 기타 예시적인 양태들은 서열 번호: 824, 825, 826, 833, 835, 836 및 837의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드를 포함한다.

[0547] 위치 28 및/또는 29에 있는 정상적으로 발생하는 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환하거나, 및/또는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에 1개 내지 2개의 하전된 아미노산을 추가하면, 생리학적 관련 pH(가령, pH 약 6.5 내지 약 7.5)에서 수성 용액내에서 글루카곤 펩티드의 용해도 및 안정성이 최소한 5-배 그리고 30-배까지 강화된다. 따라서, 일부 양태의 Class 1 글루카곤 펩티드는 글루카곤 활성을 유지하며, 그리고 25

℃에서 24시간 후에 측정하였을 때, 약 5.5 내지 8 사이의 주어진 pH, 가령, pH 7에서 고유 글루카곤에 비교하여 최소한 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 또는 그 이상의 용해도를 나타낸다.

[0548] 추가적으로 글루카곤 활성을 유지시키면서 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드에 추가 변형, 가령 보존성 치환이 있을 수 있고, 추가 변형은 여기에서 더 설명된다.

[0549] 개선된 안정성

[0550] 임의의 Class 1 글루카곤 펩티드는 추가적으로 개선된 안정성 및/또는 감소된 분해를 나타내는데, 예를 들면, 25℃에서 24시간 후, 고유 펩티드의 최소한 95%를 유지한다. 여기에서 설명되는 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 5.5 내지 8 사이의 pH에서 개선된 안정성을 추가로 나타낼 수 있는데, 예를 들면, 25℃에서 24시간 후, 고유 펩티드의 최소한 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 나타낸다. 일부 양태들에서, 본 발명의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 최소한 20℃ (가령, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 최소한 27.5℃, 최소한 30℃, 최소한 35℃, 최소한 40℃, 최소한 50℃) 그리고 100℃, 85℃, 75℃, 또는 70℃의 온도에서 용액내에 1주 이상 둔 후 UV 탐지기에 의해 280nm에서 펩티드 농도의 최소한 75% (가령, 최소한 80%, 최소한 85%, 최소한 90%, 최소한 95%, 95%이상, 최대 100%) 또는 약 25% 미만의 (가령, 20%미만의, 15%미만의, 10%미만의, 5%미만의, 4%, 3%, 2%, 1%, 0%까지) 분해된 펩티드가 탐지되는, 개선된 안정성을 가진다. Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 이의 약제학적 성질, 가령, 증가된 효능, 순환계에서 연장된 반감기, 증가된 반감기, 감소된 침전 또는 응집 및/또는 감소된 분해, 가령, 보관 후 절단 또는 화학적 변형 발생이 감소된 것과 같은 성질을 개질하는 추가 변형을 포함할 수 있다.

[0551] 추가 예시적인 양태들에서, 전술한 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 산 또는 알칼리 완충액에서 시간이 경과함에 따라 펩티드의 분해를 감소시키기 위하여, 서열 번호: 801의 위치 15에 있는 아미노산을 변형시킴으로써 추가 변형될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 위치 15의 Asp는 Glu, 호모-Glu, 시스테인산, 또는 호모-시스테인산으로 치환된다.

[0552] 대안으로, 여기에서 설명되는 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 801의 위치 16에 있는 아미노산을 변형시킴으로써 안정성이 개선되도록 추가 변형될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 위치 16에 있는 Ser은 Thr 또는 AIB으로 치환되거나, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드에 대해 글루카곤 수용체에서 효능을 개선시키는 것으로 설명된 임의의 아미노산 치환체로 치환된다. 이러한 변형은 Asp15-Ser16 사이의 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다.

[0553] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 임의의 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 20, 21, 24, 또는 27에 있는 임의의 1개, 2개, 3개 또는 4개 모두 변형시킴으로써 다양한 아미노산 위치에서 분해가 감소되도록 추가 변형될 수 있다. 예시적인 양태들은 위치 20의 Gln을 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환, 위치 21의 Asp를 Glu으로 치환, 위치 24의 Gln을 Ala 또는 AIB으로 치환, 위치 27의 Met을 Leu 또는 Nle으로 치환한 것을 포함한다. 메티오닌의 제거 또는 치환으로 메티오닌의 산화에 의해 초래되는 분해가 감소된다. Gln 또는 Asn의 제거 또는 치환으로 Gln 또는 Asn의 아미드제거에 의한 분해가 감소된다. Asp의 제거 또는 치환으로 사이클 숙시니미드 중간생성물의 형성과, 이어서 이소-아스파르테이트로의 이성체에 의한 분해가 감소된다.

[0554] 강화된 효능

[0555] 또다른 양태에 따르면, 글루카곤 수용체에서 강화된 효능을 가지는 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드가 제시되는데, 여기서 펩티드는 고유 글루카곤 (서열 번호: 801)의 위치 16에 있는 아미노산 변형을 포함한다. 비-제한적인 예로서, 위치 16의 자연 발생적 세린이 글루타민산으로 치환되거나 또는 4원자 길이의 측쇄를 가진 또다른 음하전된 아미노산으로 치환되거나 또는 대안으로 글루타민, 호모-글루타민산, 또는 호모-시스테인산, 또는 최소한 한 개의 이형원자(가령 N, O, S, P)를 포함하는 측쇄를 가지고 측쇄 길이가 약 4개(또는 3-5개) 원자가 되는 하전된 아미노산중 임의의 하나로 치환됨으로써 이러한 강화된 효능이 제공될 수 있다. 위치 16에 있는 세린이 글루타민산으로 치환되면 글루카곤 수용체에서 글루카곤 활성이 최소한 2-배, 4-배, 5-배 그리고 최대 10-배 강화된다. 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성을, 가령, 최소한 5-배, 10-배, 또는 15-배 유지한다.

[0556] DPP-IV 저항성

[0557] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 펩티드는 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 대한 민감성을 감소시키기 위하여 위치 1 또는 2에서 추가 변형된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 1 및/또는 위치 2는 여기에서 설명되는 DPP-IV 저항성 아미노산으로 치환된다. 일

부 양태들에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 아미노 이소부틸산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 글리신, N-메틸 세린, 및 ϵ -아미노 부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 또 다른 양태에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 2는 D-세린, 글리신, 및 아미노 이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 위치 2의 아미노산은 D-세린이 아니다.

[0558] 글루카곤 펩티드의 위치 1 및/또는 위치 2에 있는 아미노산 변형시 글루카곤 활성 감소는 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분(아미노산 12-29 부근)에 있는 알파-나선의 안정화에 의해 복원될 수 있다. 가령, 공유 또는 비-공유 분자내 다리의 형성 (가령, 위치 i와 i+4에서의 아미노산 측쇄 사이에 락탐 다리, 여기서 i는 12 내지 25의 정수), 치환 및/또는 여기에서 추가 설명되는 것과 같이 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)을 가진 아미노산의 삽입에 의해 알파 나선 구조는 안정화될 수 있다.

[0559] 위치 3에서의 변형

[0560] 글루카곤 수용체 활성은 위치 3 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)에서의 아미노산 변형에 의해 감소될 수 있는데, 가령, 위치 3에서의 자연 발생적 글루타민을 산, 염기 또는 소수성 아미노산으로 치환에 의해 감소될 수 있다. 예를 들면, 위치 3에서 글루타민산, 오르니틴, 또는 노르루이신으로 치환되면 실질적으로 글루카곤 수용체 활성이 감소되거나 파괴된다.

[0561] 글루카곤 수용체에서 활성의 유지 또는 강화는 위치 3에 있는 Gln을 여기에서 설명되는 글루타민 유사체로 변형시켜 실시될 수 있다. 예를 들면, 글루카곤 항진제는 서열 번호: 863, 서열 번호: 869, 서열 번호: 870, 서열 번호: 871, 서열 번호: 872, 서열 번호: 873, 및 서열 번호: 874의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0562] C-말단 아미드 및 에스테르에 의한 GLP-1 활성의 강화

[0563] C-말단 아미노산의 카르복실산을 아미드 또는 에스테르와 같은 하전-중성 기로 대체하여, GLP-1 수용체에서의 강화된 활성이 제공된다. 역으로, 펩티드의 C-말단에 고유 카르복실산을 유지하면, 글루카곤 수용체 대 GLP-1 수용체에 대한 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 상대적으로 더 큰 선택성을 유지한다 (가령, 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20-배 이상).

[0564] 추가 변형 및 조합

[0565] 용해도 및/또는 안정성 및/또는 글루카곤 활성을 더 증가시키도록 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드에 추가 변형이 있을 수 있다. Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 대안으로 용해도 또는 안정성에 실질적으로 영향을 주지 않고, 그리고 글루카곤 활성을 실질적으로 감소시키지 않는 다른 변형들을 포함할 수 있다. 예시적인 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 서열에 대하여 총 최대 11개, 또는 최대 12개, 또는 최대 13개 또는 최대 14개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 예를 들면, 보존성 또는 비-보존성 치환, 추가 또는 결손은 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29중 임의의 위치에서 실시될 수 있다.

[0566] Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 예시적인 변형은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0567] (a) 최소한 부분적 글루카곤 항진제 활성을 유지하면서, 비-보존성 치환, 보존성 치환, 추가 또는 결손, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29중 하나 이상에서 보존성 치환, 위치 10에서의 Tyr은 Val 또는 Phe으로 치환, 위치 12에서의 Lys은 Arg으로 치환, 이들 위치중 하나 이상은 Ala으로 치환;

[0568] (b) 최소한 부분적 글루카곤 항진제 활성을 유지하면서 위치 29 및/또는 28, 그리고 선택적으로 위치 27에서 아미노산 결손;

[0569] (c) 위치 15의 아스파르트산이 예를 들면, 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환되는 변형, 이러한 변형은 분해를 감소시킬 수 있고; 또는 위치 16의 세린은 트레오닌, AIB, 글루타민산으로 치환에 의한 변형 또는 길이가 4원자인 측쇄를 가진 다른 음하전된 아미노산으로 치환에 의한 변형 또는 대안으로 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호모시스테인산 중 임의의 하나로 치환에 의한 변형, 이러한 변형은 Asp15-Ser16 결합의 절단으로 인한 분해를 감소시킬 수 있다;

[0570] (d) 여기에서 설명되는 수용성 폴리머 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티가 위치 16, 17, 20, 21, 24,

29, 40 또는 C-말단 아미노산에 추가, 이러한 변형으로 용해도 및/또는 반감기가 증가될 수 있다;

- [0571] (e) 산화 분해를 감소시키기 위하여, 위치 27의 메티오닌을 루이신 또는 노르루이신으로 치환에 의한 변형;
- [0572] (f) Gln의 아미드제거를 통하여 일어나는 분해를 감소시키기 위하여, 위치 20 또는 24의 Gln을 가령, Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환에 의한 변형;
- [0573] (g) 환형 숙시니미드 중간생성물의 형성에 이어 이소-아스파르테이트로의 이성체화를 위하여 Asp의 탈수를 통하여 발생하는 분해를 감소시키기 위하여, 위치 21의 Asp를 Glu으로 치환에 의한 변형;
- [0574] (h) DPP-IV 절단에 대한 저항성의 개선시키는 여기에서 설명되는 위치 1 또는 2에서의 변형과, 선택적으로 위치 i와 i+4사이에 락탐 다리와 같은 분자내 다리, 여기서 i는 12부터 25 사이의 정수, 가령, 12, 16, 20, 24이다;
- [0575] (i) 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화, 이러한 변형은 글루카곤 수용체 및/또는 the GLP-1 수용체에서 활성을 증가시키고, 순환계에서 반감기를 증가시키고 및/또는 작용 기간을 연장시키고 및/또는 작용 개시를 지연시킬 수 있으며, 이러한 변형에 선택적으로 친수성 모이어티의 추가가 있을 수 있거나, 추가적으로 또는 대안으로, 선택적으로 GLP-1 펩티드에서 활성을 선택적으로 감소시키는 변형과 복합될 수 있는데, 가령, 이러한 변형은 위치 7의 Thr의 변형, 예를 들면, 위치 7의 Thr은 하이드록실기가 없는 아미노산, 가령, Abu 또는 Ile으로 치환되거나; 위치 27의 아미노산의 C-말단 아미노산의 결손 (가령, 위치 28 과 29의 한 개 아미노산 또는 두 개 아미노산의 결손으로 길이가 펩티드 27개 또는 28개의 아미노산으로 된 펩티드가 생성됨)을 포함하며;
- [0576] (j) 여기에서 설명되는 것과 같은 C-말단 연장;
- [0577] (k) 여기에서 설명되는 것과 같은 동종이량체화 또는 이종이량체화; 그리고
- [0578] (a)부터 (k)까지의 조합.
- [0579] 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 예시적인 변형은 Group A로부터 선택된 최소한 하나의 아미노산 변형과 Group B 및/또는 Group C로부터 선택된 최소한 하나의 아미노산 변형을 포함하며, 여기서,
- [0580] 여기서 Group A는 다음과 같다:
- [0581] 위치 28의 Asn을 하전된 아미노산으로 치환;
- [0582] 위치 28의 Asn을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;
- [0583] 위치 28을 Asn, Asp, 또는 Glu으로 치환;
- [0584] 위치 28을 Asp으로 치환;
- [0585] 위치 28을 Glu으로 치환;
- [0586] 위치 29의 Thr을 하전된 아미노산으로 치환;
- [0587] 위치 29의 Thr을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;
- [0588] 위치 29를 Asp, Glu, 또는 Lys으로 치환;
- [0589] 위치 29를 Glu으로 치환;
- [0590] 위치 29 다음에 1-3개의 하전된 아미노산을 삽입;
- [0591] 위치 29 다음에 Glu 또는 Lys을 삽입;
- [0592] 위치 29 다음에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys을 삽입;
- [0593] 또는 이의 조합들;
- [0594] 여기서 Group B는 다음과 같다:
- [0595] 위치 15의 Asp를 Glu으로 치환;
- [0596] 위치 16의 Ser를 Thr 또는 AIB으로 치환;

- [0597] 그리고
- [0598] 여기서 Group C는 다음과 같다:
- [0599] 위치 1의 His를 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 치환,
- [0600] 위치 2의 Ser을 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 치환,
- [0601] 위치 12의 Lys을 Arg으로 치환;
- [0602] 위치 20의 Gln을 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환;
- [0603] 위치 24의 Gln을 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환;
- [0604] 위치 27의 Met을 Leu 또는 Nle으로 치환;
- [0605] 위치 27-29의 아미노산 결손;
- [0606] 위치 28-29의 아미노산 결손;
- [0607] 위치 29의 아미노산 결손;
- [0608] 또는 이의 조합들.
- [0609] 예시적인 양태들에서, 위치 12의 Lys은 Arg으로 치환된다. 다른 예시적인 양태들에서, 위치 29 및/또는 28의 아미노산과, 선택적으로 위치 27의 아미노산이 결손된다.
- [0610] 일부 특정 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 (a) DPP-IV 저항성을 부여하는 위치 1 및/또는 2에서의 아미노산 변형, 가령, 위치 1에서 DMIA으로 치환, 또는 위치 2에서 AIB으로 치환, (b) 위치 12-29안에, 가령 위치 16과 20에 분자내 다리, 또는 위치 16, 20, 21, 및 24의 아미노산중 하나 이상을 α, α 이중치환된 아미노산으로 치환, 선택적으로 (c) PEG와 같은 친수성 모이어티에 연결, 가령, 위치 24, 29 또는 C-말단 아미노산에 있는 Cys를 통하여 연결, 선택적으로 (d) 위치 27의 Met을 가령, Nle으로 치환하는 아미노산 변형, 선택적으로 (e) 분해를 감소시키는 위치 20, 21 및 24에서의 아미노산 변형, 그리고 선택적으로 (f) 서열 번호: 820에 연결을 포함한다. 글루카곤 펩티드가 서열 번호: 820에 연결될 때, 특정 양태에서, 위치 29의 아미노산은 Thr 또는 Gly이다. 다른 특이적 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 (a) Asp28Glu29, 또는 Glu28Glu29, 또는 Glu29Glu30, 또는 Glu28Glu30 또는 Asp28Glu30, 그리고 선택적으로 (b) 위치 16의 Ser을 가령 Thr 또는 AIB으로 치환하는 아미노산 변형과, 그리고 선택적으로 (c) 위치 27의 Met을 가령, Nle으로 치환하는 하나 이상 변형, 그리고 선택적으로 (d) 분해를 감소시키는 위치 20, 21 및 24에서의 아미노산 변형을 포함한다. 특이적 양태에서, 글루카곤 펩티드는 T16, A20, E21, A24, Nle27, D28, E29이다.
- [0611] 일부 양태들에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:
- [0612] X1-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Z (서열 번호: 839)과 이 서열에 1 내지 3개의 아미노산 변형을 가지며,
- [0613] 상기 서열에서 X1 및/또는 X2는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 (또는 저항성을 증가시키는) 비-고유 아미노산이고,
- [0614] 상기 서열에서 Z는 COOH (자연 발생적 C-말단 카르복실레이트), -Asn-COOH, Asn-Thr-COOH, 및 Y-COOH으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 Y는 1 내지 2개의 아미노산이며, 그리고
- [0615] 여기서 분자내 다리, 바람직하게는 공유 결합은 위치 i의 아미노산과 위치 i+4의 아미노산의 측쇄를 연결하고, 여기서 i는 12, 16, 20 또는 24이다.
- [0616] 일부 양태들에서, 분자내 다리는 락탐 다리다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 839의 위치 i와 위치 i+4의 아미노산은 Lys과 Glu, 가령, Glu16과 Lys20이다. 일부 양태들에서, X1은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: D-His, N-메틸-His, 알파-메틸-His, 이미다졸 아세트산, 데스-아미노-His, 하이드록실-His, 아세틸-His, 호모-His, 그리고 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA). 다른 양태에서, X2는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다: D-Ser, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, Val, 및 알파, 아미노 이소부틸산 (AIB). 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40중 임의의 아미노산, C-말단 연장부내 임의의 아미노산, 또는

C-말단 아미노산에서 친수성 모이어티에 공유적으로 연결된다. 예시적인 양태들에서, 이 친수성 모이어티는 이들 위치중 임의의 위치에 있는 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌 잔기에 공유적으로 연결된다. 예시적인 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예를 들면, 약 1,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons의 분자량, 또는 약 20,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons의 분자량의 PEG를 포함한다.

[0617] 다른 양태에서, Class 1 글루카곤 관련된 펩티드는 다음의 아미노산 서열을 포함한다:

[0618] X1-X2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Z (서열 번호: 839),

[0619] 상기 서열에서 X1 및/또는 X2는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 (또는 저항성을 증가시키는) 비-고유 아미노산이고,

[0620] 여기서 글루카곤 펩티드의 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나, 둘, 셋 또는 네 개 이상은 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환되며, 그리고

[0621] 여기서 Z는 COOH (자연 발생적 C-말단 카르복실레이트), -Asn-COOH, Asn-Thr-COOH, 및 Y-COOH으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 Y는 1 내지 2개 아미노산이다.

[0622] 전술한 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드 또는 유사체에 추가 예시적인 아미노산 변형은 위치 7의 Thr을 하이드록실기가 없는 아미노산, 가령, 아미노부틸산 (Abu), Ile으로 치환, 선택적으로, 아실 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 측쇄(선택적으로 스페이스를 통하여)를 포함하는 아미노산의 치환 또는 추가와 복합되며, 여기서 아실 또는 알킬기는 자연 발생적 아미노산에 고유한 것이 아니며; 위치 12의 Lys을 Arg으로 치환; 위치 15의 Asp을 Glu으로 치환; 위치 16의 Ser을 Thr 또는 AIB으로 치환; 위치 20의 Gln을 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환; 위치 21의 Asp을 Glu으로 치환; 위치 24의 Gln을 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환; 위치 27의 Met을 Leu 또는 Nle으로 치환; 위치 28의 Asn을 하전된 아미노산으로 치환; 위치 28의 Asn을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환; 위치 28을 Asn, Asp, 또는 Glu으로 치환; 위치 28을 Asp으로 치환; 위치 28을 Glu으로 치환; 위치 29의 Thr을 하전된 아미노산으로 치환; 위치 29의 Thr를 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환; 위치 29를 Asp, Glu, 또는 Lys으로 치환; 위치 29를 Glu으로 치환; 위치 29 다음에 1-3개의 하전된 아미노산 삽입; 위치 30에 (가령, 위치 29 다음) Glu 또는 Lys의 삽입; 선택적으로 위치 31에 Lys의 삽입; C-말단에 서열 번호: 820을 추가, 선택적으로, 여기서 위치 29의 아미노산은 Thr 또는 Gly이며; 친수성 모이어티에 공유적으로 부착된 아미노산의 치환 또는 추가; 또는 이의 조합을 포함한다.

[0623] Class 1 글루카곤 항진제에 대한 글루카곤 수용체 활성을 증가시키고, 부분적 글루카곤 수용체 활성을 유지하고, 용해도를 개선시키고, 안정성을 증가시키고, 또는 분해를 감소시키는 상기에서 언급된 임의의 변형은 개별적으로 또는 조합하여 Class 1 글루카곤 펩티드에 적용될 수 있다. 따라서, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 20%를 유지하고, 6 내지 8사이의 pH 또는 6 내지 9 사이의 pH, (가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25°C에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유하는(가령 고유 펩티드의 5% 미만이 분해되거나 절단된) Class 1 글루카곤 관련된 펩티드가 제조될 수 있다. 대안으로, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 약 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900% 또는 10-배 이상을 나타내고, 6 내지 8사이의 pH 또는 6 내지 9 사이의 pH, (가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25°C에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유하는(가령 고유 펩티드의 5% 미만이 분해되거나 절단된) 고효능 Class 1 글루카곤 관련된 펩티드가 제조될 수 있다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 1 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체에서 표시된 최소한 임의의 상대적인 활성 수준을 나타내지만, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 10,000%, 100,000% 또는 1,000,000% 미만의 활성을 나타낸다.

[0624] **Class 1 글루카곤 관련된 펩티드의 양태들의 실시예**

[0625] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 801의 고유 글루카곤 펩티드는 위치 28 및/또는 29의 고유 아미노산을 음하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)으로 치환하고, 그리고 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 음하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)을 추가하여 변형된다. 대체 양태에서, 서열 번호: 801의 고유 글루카곤 펩티드는 위치 29의 고유 아미노산을 양하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로 치환하고, 그리고 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 하나 또는 두 개의 양하전된 아미노산

(가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)을 추가하여 변형된다. 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 안정성이 개선된 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체는 서열 번호: 834의 아미노산 서열을 포함하며, 단서 조항으로 위치 28, 또는 29중 최소한 한 개의 아미노산은 산성 아미노산으로 치환되며 및/또는 서열 번호: 834의 카르복시 말단에 추가로 산성 아미노산이 추가된다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 Asp, Glu, 시스테인산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0626] 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 개선된 안정성을 가지는 글루카곤 항진제가 제시되는데, 여기서 항진제는 서열 번호: 833의 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 위치 27, 28 또는 29의 아미노산중 최소한 하나는 비-고유 아미노산 잔기로 치환된다(가령 유사체의 위치 27, 28 또는 29에 있는 최소한 한 개의 아미노산은 서열 번호: 801에서 대응하는 위치에 존재하는 아미노산과는 상이한 산성 아미노산이다). 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 833의 서열을 포함하고, 단서 조항으로 위치 28의 아미노산이 아스파라진이고, 위치 29의 아미노산이 트레오닌인 경우, 펩티드는 Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 한 개 내지 두 개의 아미노산이 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 추가된, 글루카곤 항진제가 제시된다.

[0627] 고유 글루카곤 펩티드의 특정 위치는 부모 펩티드의 최소한 일부의 활성을 유지시키면서 변형될 수 있다고 보고되었다. 따라서, 출원인은 서열 번호: 811의 펩티드의 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 위치한 하나 이상의 아미노산이 고유 글루카곤 펩티드에 존재하는 것과 상이한 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 강화된 효능, 생리학적 pH 안정성 그리고 부모 글루카곤 펩티드의 생물학적 활성을 유지한다고 기대한다. 예를 들면, 일부 양태에 따르면, 고유 펩티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해를 방지하기 위하여 루이신 또는 노르루이신으로 교체된다.

[0628] 일부 양태들에서, 서열 번호: 833의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24로부터 선택된 1 내지 6개 아미노산은 서열 번호: 801의 대응 아미노산과는 상이하다. 또다른 양태에 따르면, 서열 번호: 833의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24로부터 선택된 1 내지 3개 아미노산은 서열 번호: 801의 대응 아미노산과는 상이하다. 또 다른 양태에서, 서열 번호: 807, 서열 번호: 808 또는 서열 번호: 834의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 24로부터 선택된 1 내지 2개 아미노산은 서열 번호: 801의 대응 아미노산과는 상이하고, 그리고 추가 양태에서, 이들 한 개 내지 2개의 상이한 아미노산은 고유 서열 (서열 번호: 801)에 존재하는 아미노산에 대해 보존성 아미노산 치환을 나타낸다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 811 또는 서열 번호: 813의 글루카곤 펩티드가 제시되는데, 여기서 글루카곤 펩티드는 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27 또는 29로부터 선택된 위치에 한 개, 두 개 또는 세 개의 아미노산 치환을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 27 또는 29에서의 치환은 보존성 아미노산 치환이다.

[0629] 일부 양태들에서, 서열 번호: 801의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 항진제가 제시되는데, 여기서 유사체는 위치 2에서 세린 이외의 아미노산을 가지며, 그리고 위치 28 또는 29의 고유 아미노산을 대신하여 치환된 산성 아미노산을 가지거나 또는 서열 번호: 801의 펩티드의 카르복시 말단에 추가된 산성 아미노산을 가짐으로써 서열 번호: 801과는 상이하다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 809, 서열 번호: 812, 서열 번호: 813 또는 서열 번호: 832의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체는 위치 2에서 치환에 의해 부모 분자와는 상이하다. 더 구체적으로, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 글리신, n-메틸 세린 및 아미노 이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다.

[0630] 또 다른 양태에서, 서열 번호: 801의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 항진제가 제시되는데, 여기서 유사체는 위치 1에서 히스티딘 이외의 아미노산을 가지며, 그리고 위치 28 또는 29의 고유 아미노산을 대신하여 치환된 산성 아미노산을 가지거나 또는 서열 번호: 801의 펩티드의 카르복시 말단에 추가된 산성 아미노산을 가짐으로써 서열 번호: 801과는 상이하다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 809, 서열 번호: 812, 서열 번호: 813 또는 서열 번호: 832의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체는 위치 1에서 치환에 의해 부모 분자와는 상이하다. 더 구체적으로, 유사체 펩티드의 위치 1은 DMIA, D-히스티딘, 데스아미노히스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다.

[0631] 일부 양태에 따르면, 변형된 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 809, 서열 번호: 812, 서열 번호: 813 및 서열

번호: 832로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 양태에서, 서열 번호: 809, 서열 번호: 812, 서열 번호: 813 또는 서열 번호: 832의 서열을 포함하고, 서열 번호: 809, 서열 번호: 812, 서열 번호: 813 또는 서열 번호: 832의 C-말단에 한 개 내지 두 개 아미노산이 추가된 것을 더 포함하는 글루카곤 펩티드가 제시되는데, 여기서 추가 아미노산은 Lys, Arg, His, Asp Glu, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 양태들에서, 카르복시 말단에 추가되는 추가 아미노산은 Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu로 구성된 군으로부터 선택되거나 또는 추가 양태에서, 추가 아미노산은 Asp 또는 Glu이다.

[0632] 또 다른 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 7의 서열을 포함하거나 또는 이의 글루카곤 항진제 유사체를 포함한다. 일부 양태들에서, 펩티드는 서열 번호: 808, 서열 번호: 810, 서열 번호: 811, 서열 번호: 812 및 서열 번호: 813으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 또 다른 양태에서, 펩티드는 서열 번호: 808, 서열 번호: 810 및 서열 번호: 811로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 808, 서열 번호: 810 및 서열 번호: 811의 서열을 포함하고, 글루카곤 펩티드의 C-말단에 추가된 Asp 및 Glu에서 선택된 추가 아미노산을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 811 또는 서열 번호: 813의 서열을 포함하고, 그리고 추가 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 811의 서열을 포함한다.

[0633] 일부 양태에 따르면, 다음에서 선택된 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤 항진제가 제시된다:

[0634] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 834),

[0635] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asp-Thr-R}$ (서열 번호: 811) 그리고

[0636] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Glu-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asp-Thr-R}$ (서열 번호: 813)

[0637] 상기 서열에서 위치 15의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이며, 위치 28의 Xaa는 Asn 또는 산성 아미노산이며, 그리고 위치 29의 Xaa는 Thr 또는 산성 아미노산이며, 그리고 R은 산성 아미노산, COOH 또는 CONH_2 이고, 단서 조항으로 산성 산 잔기는 위치 28, 29 또는 30 중 하나에 존재한다. 일부 양태들에서, R은 COOH이며, 그리고 또 다른 양태에서 R은 CONH_2 이다.

[0638] 본 공개내용은 또한 글루카곤 융합 펩티드를 포함하는데, 여기서 제 2 펩티드는 글루카곤 펩티드의 안정성 및 용해도를 강화시키기 위하여, 글루카곤 펩티드의 C-말단에 융합되었다. 더 구체적으로, 융합 글루카곤 펩티드는 다음 서열의 글루카곤 펩티드 $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 834)를 포함하는 글루카곤 항진제 유사체를 포함할 수 있으며, 이 서열에서 R은 산성 아미노산 또는 결합 그리고 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 820 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 821 (KRNRRNIA) 또는 서열 번호: 822 (KRNRR)의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 833, 서열 번호: 807 또는 서열 번호: 808로 구성된 군으로부터 선택되며, 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 820 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 821 (KRNRRNIA) 또는 서열 번호: 822 (KRNRR)의 아미노산을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 융합 펩티드는 서열 번호: 802, 서열 번호: 803, 서열 번호: 804, 서열 번호: 805 및 서열 번호: 806 또는 또는 이의 글루카곤 항진제 유사체를 포함하며, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 820 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 821 (KRNRRNIA) 또는 서열 번호: 822 (KRNRR)의 아미노산 서열을 더 포함한다. 일부 양태에 따르면, 융합 펩티드는 위치 16, 17, 21, 24, 29에 있는 아미노산, C-말단 연장부내의 아미노산, 또는 C-말단 아미노산에 연결된 PEG 쇄를 더 포함하는데, 여기서 PEG 쇄는 500 내지 40,000 Daltons 범위로 부터 선택된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 820 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 821 (KRNRRNIA) 또는 서열 번호: 822 (KRNRR)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통하여 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 결합된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 부분은 서열 번호: 810, 서열 번호: 811 및 서열 번호: 813으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 부분은 서열 번호: 811 또는 서열 번호: 813의 서열을 포함하는데, 여기서 PEG 쇄는 위치 21, 24, 29에서, C-말단 연장부내에서 또는 C-말단 아미노산에 각각 연결된다.

[0639] 또 다른 양태에서, 융합 펩티드의 글루카곤 펩티드 서열은 서열 번호: 811의 서열을 포함하고, 글루카곤 펩티드

의 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 820 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 821 (KRNRNNIA) 또는 서열 번호: 822 (KRNR)의 아미노산 서열을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 융합 펩티드는 서열 번호: 824, 서열 번호: 825 및 서열 번호: 826으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 융합 펩티드는 표준 카르복실산 기를 가지는 C-말단 아미노산을 가질 수 있다. 그러나, C-말단 아미노산이 카르복실산을 대신하여 치환된 아미드를 가지는 이들 서열의 유사체 또는 구체예로 포함된다. 일부 양태에 따르면, 융합 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 810, 서열 번호: 811 및 서열 번호: 813으로 구성된 군으로부터 선택된 글루카곤 항진제 유사체를 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 823 (GPSSGAPPPS-CONH₂)의 아미노산 서열을 더 포함한다.

[0640] 본 발명의 글루카곤 항진제는 글루카곤 펩티드의 생물학적 활성을 유지하면서, 수성 용액내에서 펩티드의 용해도 및 안정성을 개선시키기 위하여 추가 변형될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 811의 펩티드, 또는 또는 이의 글루카곤 항진제 유사체의 위치 16, 17, 20, 21, 24 및 29로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 위치에 친수성 기를 도입시키면 pH 안정화된 글루카곤 유사체의 용해도 및 안정성을 개선시킬 것으로 기대된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 서열 번호: 810, 서열 번호: 811, 서열 번호: 813, 또는 서열 번호: 832의 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 21 및 24에 존재하는 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된 하나 이상의 친수성기를 포함하도록 변형된다.

[0641] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 811의 글루카곤 펩티드는 위치 16, 17, 20, 21, 24 및/또는 29에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하도록 변형되며, 여기서 고유 아미노산은 예를 들면, PEG를 포함하는 친수성 모이어티와 교차 연결에 적합한 측쇄를 가지는 아미노산으로 치환된다. 고유 펩티드는 자연 발생 아미노산 또는 합성 (비-자연적으로 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생적 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생되지 않지만, 그럼에도 불구하고, 여기에서 설명되는 펩티드 구조에 통합될 수 있는 아미노산을 지칭한다.

[0642] 일부 양태들에서, 고유 글루카곤 펩티드 서열은 위치 16, 17, 21, 24, 29중 최소한 하나, C-말단 연장부내의 아미노산 또는 고유 서열의 C-말단 아미노산에 자연 발생적 또는 합성 아미노산을 포함하도록 변형된, 서열 번호: 810, 서열 번호: 811 또는 서열 번호: 813의 글루카곤 항진제가 제시되며, 여기서 아미노산 치환체는 추가로 친수성 모이어티를 포함한다. 일부 양태들에서, 치환은 위치 21 또는 24에서 일어나며, 그리고 추가 구체예에서, 친수성 모이어티는 PEG 측쇄. 일부 양태들에서, 서열 번호: 811의 글루카곤 펩티드는 최소한 하나의 시스테인 잔기로 치환되며, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예를 들면, 말레이미도, 비닐 술폰, 2-피리디티오, 할로알킬, 및 할로아실을 포함하는 티올 반응 시약으로 추가 변형된다. 이러한 티올 반응 시약은 카르복시, 케토, 하이드록실, 및 에테르기 뿐만 아니라 폴리에틸렌 글리콜 단위와 같은 기타 친수성 모이어티를 포함할 수 있다. 대체 구체예에서, 고유 글루카곤 펩티드는 리신으로 치환되며, 그리고 치환되는 리신 잔기의 측쇄는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 알데히드 또는 카르복실산의 활성 에스테르(숙신이미도, 무수물, 등)과 같은 아민 반응시약을 이용하여 추가 변형된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 814, 서열 번호: 815, 서열 번호: 816, 서열 번호: 817, 서열 번호: 818 및 서열 번호: 819로 구성된 군으로부터 선택된다.

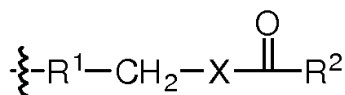
[0643] 일부 양태에 따르면, 폐길화된 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드에 공유적으로 결합된 두 개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 측쇄를 포함하며, 여기서 글루카곤 측쇄의 전체 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 일부 양태들에서, 폐길화된 글루카곤 항진제는 서열 번호: 806의 펩티드를 포함하며, 여기서 PEG 측쇄는 위치 21과 위치 24의 아미노산 잔기에 공유적으로 연결되며, 그리고 여기서 두 개 PEG 측쇄의 복합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 또 다른 양태에서, 폐길화된 글루카곤 항진제는 서열 번호: 806의 펩티드를 포함하며, 여기서 PEG 측쇄는 위치 21과 위치 24의 아미노산 잔기에 공유적으로 연결되며, 그리고 여기서 두 개 PEG 측쇄의 복합 분자량은 약 5,000 내지 약 20,000 Daltons이다.

[0644] 폴리에틸렌 글리콜 측쇄는 직쇄 형이 될 수도 있고, 가지형이 될 수도 있다. 일부 양태에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜 측쇄는 약 500 내지 약 40,000 Daltons 범위에서 선택된 평균 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 측쇄는 약 500 내지 약 5,000 Daltons 범위에서 선택된 분자량을 가진다. 또 다른 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 측쇄는 약 20,000 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.

[0645] 상기에서 설명된 임의의 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분내에 (아미노산 위치 12-29) 공유 또는 비-공유 분자내 다리 또는 알파 나선-안정화 아미노산을 포함하도록 추가 변형될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 글루카곤 펩티드는 위치 16, 20, 21, 또는 24 (또는 또는 이의 조합)의 아미노산이 α , α -이중치환된 아

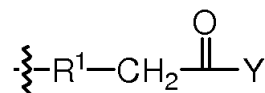
미노산, 가령, AIB으로 치환되는 것에 추가하여 상기에서 언급한 임의의 하나 이상 변형을 포함한다. 또다른 구체예에 따르면, 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 16과 20 사이의 아미노산 측쇄 사이에 락탐과 같은 분자내 다리에 추가하여, 상기에서 논의된 임의의 하나 이상 변형을 포함한다.

[0646] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 877의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 위치 3의 Xaa는 구조 I, II, 또는 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이다:



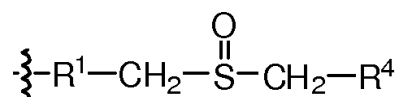
[0647]

[0648] 구조 I



[0649]

[0650] 구조 II



[0651]

[0652] 구조 III

[0653] 상기 구조에서 R^1 은 C_{0-3} 알킬 또는 C_{0-3} 헤테로알킬이며; R^2 는 NHR^4 또는 C_{1-3} 알킬이며; R^3 은 C_{1-3} 알킬이며; R^4 는 H 또는 C_{1-3} 알킬이며; X는 NH, O, 또는 S이고; 그리고 Y는 NHR^4 , SR^3 , 또는 OR^3 이다. 일부 양태들에서, X는 NH 이거나 또는 Y는 NHR^4 다. 일부 양태들에서, R^1 은 C_{0-2} 알킬 또는 C_1 헤테로알킬이다. 일부 양태들에서, R^2 는 NHR^4 또는 C_1 알킬이다. 일부 양태들에서, R^4 는 H 또는 C_1 알킬이다. 예시적인 양태들에서, 구조 I의 측쇄를 가지는 아미노산이 제시되는데, 구조에서, R^1 은 CH_2 -S이고, X는 NH이며, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세트아미도메틸-시스테인, C(Acm))이고; R^1 은 CH_2 이고, X는 NH이고, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세틸디아미노부탄산, Dab(Ac))이며; R^1 은 C_0 알킬이고 X는 NH이고, R^2 는 NHR^4 이고, 그리고 R^4 는 H (카르바모일디아미노프로판산, Dap(요소))이며; 또는 R^1 은 CH_2 - CH_2 이고, X는 NH이고, 그리고 R^2 는 CH_3 (아세틸오르니틴, Orn(Ac))이다. 예시적인 양태들에서, R^1 은 CH_2 이고, Y는 NHR^4 이고, 그리고 R^4 는 CH_3 (메틸글루타민, Q(Me))이며; 예시적인 양태들에서, 구조 III의 측쇄를 포함하는 아미노산이 제시되는데, 이 구조에서 R^1 은 CH_2 이고, R^4 는 H (메티오닌-술포시드, M(O))이다. 특이적 구체예에서, 위치 3의 아미노산은 Dab(Ac)으로 치환된다. 예를 들면, 글루카곤 항진제는 서열 번호: 863, 서열 번호: 869, 서열 번호: 871, 서열 번호: 872, 서열 번호: 873, 및 서열 번호: 874의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0654] 특정 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체다. 특정 측면에서, 유사체는 다음을 포함하는 이에 한정되지 않는 여기에서 설명되는 임의의 아미노산 변형을 포함한다: 위치 28의 Asn을 하전된 아미노산으로 치환; 위치 28의 Asn을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환; 위치 28을 Asn, Asp, 또는 Glu으로 치환; 위치 28을 Asp으로 치환; 위치 28을 Glu으로 치환; 위치 29의 Thr을 하전된 아미노산으로 치환; 위치 29의 Thr을 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환; 위치 29를 Asp, Glu, 또는 Lys으로 치환; 위치 29를 Glu으로 치환; 위치 29 다음의 1-3개의 하전된 아미노산을 삽입; 위치 29 다음에 Glu 또는 Lys을 삽입; 위치 29 다음에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys을 삽입; 그리고 이의 조합.

[0655] 특정 양태에서, 서열 번호: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체는 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나, 둘 또는 세 개

의 위치 또는 이들 모두에서 AIB와 같은 α , α -이중치환된 아미노산을 포함한다.

- [0656] 특정 양태에서, 서열 번호: 877의 글루카곤 펩티드의 유사체는 다음중 하나 이상을 포함한다: 위치 1의 His을 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 치환, 위치 2의 Ser을 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP-IV)에 의한 절단에 대해 글루카곤 펩티드의 민감성을 감소시키는 비-고유 아미노산으로 치환, 위치 7의 Thr을 하이드록실기 없는 아미노산 가령, Abu 또는 Ile으로 치환; 위치 10의 Tyr을 Phe 또는 Val으로 치환; 위치 12의 Lys을 Arg으로 치환; 위치 15의 Asp을 Glu으로 치환, 위치 16의 Ser을 Thr 또는 AIB으로 치환; 위치 20의 Gln을 Ala 또는 AIB으로 치환; 위치 15의 Asp을 Glu으로 치환; 위치 24의 Gln을 Ala 또는 AIB으로 치환; 위치 27의 Met을 Leu 또는 Nle으로 치환; 위치 27-29의 아미노산 결손; 위치 28-29의 아미노산으로 치환; 위치 29에서 아미노산의 결손; C-말단에 서열 번호: 820의 아미노산 서열을 추가, 여기서 위치 29의 아미노산은 Thr 또는 Gly이며, 또는 이들의 조합.
- [0657] 특이적 구체예에 따르면, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 862-867 및 869-874중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0658] 특정 양태에서, 서열 번호: 877을 포함하는 글루카곤 펩티드의 유사체는 위치 16, 17, 20, 21, 24, 및 29중 임의의 위치의 아미노산 또는 C-말단 아미노산에 공유적으로 연결된 친수성 모이어티, 가령, PEG를 포함한다.
- [0659] 특정 양태에서, 서열 번호: 877을 포함하는 글루카곤 펩티드의 유사체는 아실기 또는 알킬기에 공유적으로 부착된, 선택적으로 스페이스를 통하여 공유적으로 부착된 측쇄를 포함하는 아미노산을 포함하며, 여기서 아실기 또는 알킬기는 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 것이다. 일부 양태들에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방성 아실기다. 다른 양태에서, 알킬기는 C4 내지 C30 알킬이다. 특정 측면에서, 아실기 또는 알킬기는 위치 10의 아미노산의 측쇄에 공유적으로 부착된다. 일부 양태들에서, 위치 7의 아미노산은 Ile 또는 Abu이다.
- [0660] 글루카곤 항진제는 글루카곤 항진제 활성을 유지하는 최대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 추가 변형을 선택적으로 가지는, 서열 번호: 801-919의 임의의 아미노산을 포함하는 펩티드일 수 있다. 특정 양태에서, 글루카곤 항진제는 임의의 서열 번호: 859-919의 아미노산을 포함한다.

[0661] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드

[0662] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 여기에서 설명되며 그리고 국제 특허 출원 PCT US2009/47447 (2009년 6월 16일자 제출됨), U.S. 가출원 61/090,448, 및 U.S. 출원 61/151,349에서 설명된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드이며, 이들 각 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0663] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련된 다음 단락에서 언급되는 생물학적 서열(서열 번호: 1001-1262)은 국제 특허 출원 PCT US2009/47447의 서열 번호: 1-262에 대응한다.

[0664] 활성

[0665] 고유 글루카곤은 GIP 수용체를 활성화시키지 않으며, 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 약 1%를 가진다. 여기에서 설명되는 고유 글루카곤 서열은 고유 글루카곤 (서열 번호: 1001)의 활성과 등가의 또는 더 나은 유효한 글루카곤 활성을 나타내는, 고유 GIP (서열 번호: 1004)의 활성과 등가의 또는 더 나은 유효한 GIP 활성을 나타내는, 및/또는 고유 GLP-1의 활성과 등가의 또는 더 나은 유효한 GLP-1 활성을 나타내는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드를 생산한다. 이점에 있어서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 여기에서 추가 설명되는 것과 같은 글루카곤/GIP 공동-항진제, 글루카곤/GIP/GLP-1 삼중-항진제, GIP/GLP-1 공동-항진제, 또는 GIP 항진제 글루카곤 펩티드 중 하나일 수 있다.

[0666] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체 활성화에 대해 약 100 nM 이하, 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 EC_{50} 을 나타낸다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체 활성화에 대해 약 100 nM 이하 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 EC_{50} 을 나타낸다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체 활성화에 대해 약 100 nM 이하, 또는 약 75, 50, 25, 10, 8, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 nM 또는 그 이하의 EC_{50} 을 나타낸다. 수용체 활성화는 수용체를 과다발현시키는 HEK293 세포에서 cAMP 유도를 측정하는 시험관 분석에 의해 측정될 수 있는데, 가령, 실시예 5에서 설명되는 것과 같이 cAMP 반응 요소에 연결된 루시페라제 유전자와 수용체를 인코딩하는 DNA로 공동-형질감염된 HEK293 세포를 분석한다.

[0667] 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 GIP (GIP 효능)에 대하여 GIP 수용체에서 최소한 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 또는 더 높은 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 고유 GIP에 대해 GIP 수용체에서 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 이하의 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 (글루카곤 효능)에 대해 글루카곤 수용체에서 최소한 약 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 또는 500% 또는 더 큰 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 고유 글루카곤에 대해 글루카곤 수용체에서 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 이하의 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 GLP-1 (GLP-1 효능)에 대해 GLP-1 수용체에서 최소한 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 또는 더 높은 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 고유 GLP-1에 대해 GLP-1 수용체에서 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000% 이하의 활성을 나타낸다. 수용체의 고유 리간드에 대해 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 활성은 고유 리간드에 대한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 반비례의 EC₅₀으로 계산된다.

[0668] 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체 및 GIP 수용체 (글루카곤/GIP 공동-항진제) 모두에서 활성을 나타낸다. 이러한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체와 비교하여, 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤의 선택성을 상실하였다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 글루카곤 수용체에서 이의 EC₅₀보다 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 미만으로 상이하(더 높거나 더 낮다). 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 이의 글루카곤 효능보다 약 500-, 450-, 400-, 350-, 300-, 250-, 200-, 150-, 100-, 75-, 50-, 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 상이하(더 높거나 더 낮다). 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서의 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 글루카곤 효능과 비교하여 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능의 비율은 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서의 효능을 글루카곤 수용체에서의 효능으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 양태들에서, 위치 7의 아미노산 변형, 위치 27 또는 28의 아미노산의 C-말단의 아미노산 결손으로 27개 또는 28개 아미노산 펩티드의 생성, 또는 이의 조합에 의해 GLP-1 활성이 상당히 감소되거나 파괴되었다.

[0669] 또다른 측면에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤, GIP 및 GLP-1 수용체 (글루카곤/GIP/GLP-1 삼중-항진제)에서 활성을 나타낸다. 이러한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 및 GIP 수용체 둘 다와 비교하였을 때, 글루카곤 수용체에 대한 고유 글루카곤 활성을 상실하였다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 글루카곤 및 GLP-1 수용체에서 이들 각 EC₅₀과 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 미만으로 상이하(더 높거나 더 낮다). 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 이의 글루카곤 및 GLP-1 효능과 약 500-, 450-, 400-, 350-, 300-, 250-, 200-, 150-, 100-, 75-, 50-, 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 미만으로 상이하(더 높거나 더 낮다). 일부 양태들에서, GIP 수용체에서의 삼중-항진제의 EC₅₀을 GLP-1 수용체에서의 삼중-항진제의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 EC₅₀을 GLP-1 수용체에서 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2)이다. 일부 양태들에서, 삼중-항진제의 GLP-1 효능과 비교하여 삼중-항진제의 GIP 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 효능을 GLP-1 수용체에서 효능으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만이다(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2). 관련된 양태들에서, GIP 수용체에서 삼중-항진제의 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서 삼중-항진제의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만이다(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2). 일부 양태들에서, 삼중-항진제의 글루카곤 효능과 비교하여 삼

중-항진제의 GIP 효능의 비율은 약 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 효능을 글루카곤 수용체에서의 효능으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만이다(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2). 일부 양태들에서, GLP-1 수용체에서 삼중-항진제의 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서 삼중-항진제의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GLP-1 수용체에서 EC₅₀을 글루카곤 수용체에서 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만이다(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2). 일부 양태들에서, 삼중-항진제의 글루카곤 효능과 비교하여, 삼중-항진제의 GLP-1 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이다. 일부 양태들에서, GLP-1 수용체에서 효능을 글루카곤 수용체에서 효능으로 나눈 비율은 약 1 또는 약 1 미만이다(가령, 약 0.01, 0.013, 0.0167, 0.02, 0.025, 0.03, 0.05, 0.067, 0.1, 0.2).

[0670] 또다른 측면에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 및 GIP 수용체에서 활성을 나타내지만, 그러나 글루카곤 활성은 위치 3의 아미노산 변형에 의해 상당히 감소되었거나 파괴되었다(GIP/GLP-1 공동-항진제). 예를 들면, 이 위치에서 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산(글루타민산, 오르니틴, 노르루이신)으로의 치환은 글루카곤 활성을 감소시킨다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 글루카곤 펩티드의 EC₅₀은 GLP-1 수용체에서 이의 EC₅₀보다 약 50-배, 40-배, 30-배 또는 20-배 미만으로 상이하다(더 높거나 또는 더 낮다). 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능은 이의 GLP-1 효능보다 약 25-, 20-, 15-, 10-, 또는 5-배 미만으로 상이하다(더 높거나 또는 더 낮다). 일부 양태들에서, 이러한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 10% 이하, 가령 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상 약 10% 미만이다. 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀을 GLP-1 수용체에서 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀으로 나눈 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이며, 그리고 1과 마찬가지로. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GLP-1 효능과 비교하였을 때 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GIP 효능의 비율은 약 100, 75, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 또는 5 미만이며, 그리고 1과 마찬가지로.

[0671] 추가 측면에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체에서 활성을 나타내는데, 여기서 글루카곤 및 GLP-1 활성은 위치 3의 아미노산이 Glu으로, 그리고 위치 7의 아미노산이 Ile으로 아미노산 변형에 의해 상당히 감소되었거나 파괴되었다(GIP 항진제 글루카곤 펩티드). 일부 양태들에서, 이러한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 10% 이하, 가령 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상, 0.5%이상, 또는 1% 이상 그러나 약 1% 미만, 5% 미만, 또는 10% 미만이다. 일부 양태들에서, 이러한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 또한 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 10% 이하를 가지는데, 가령 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상, 0.5%이상, 또는 1% 이상이나 약 1% 미만, 5% 미만, 또는 10% 미만이다.

[0672] 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드가 폐길화안된 경우, GIP 수용체 활성화에 대한 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 이하이거나 또는 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP 활성의 최소한 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%를 가진다. 관련된 양태에서, 폐길화안된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GLP-1 수용체 활성화에 대한 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 미만이거나 또는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%를 가진다. 다른 관련된 양태에서, 폐길화안된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 글루카곤 수용체 활성화에 대한 EC₅₀은 약 4, 2, 1 nM 또는 그 미만이거나, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 약 5%, 10%, 15% 또는 20%를 가진다. 일부 양태들에서, 폐길화안된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 1% 미만을 가진다. 다른 양태에서, 폐길화안된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 10%, 5% 또는 1% 미만을 가진다.

[0673] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드가 PEG와 같은 친수성 모이어티에 연결된 양태에서, 하나 이상의 수용체에서 관련 EC₅₀은 더 높을 수 있는데 가령, 약 10-배 더 높다. 예를 들면, 폐길화된 유사체의 GIP 수용체 활성화에 대한 EC₅₀은 약 10 nM 이하이거나, 또는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GIP 수용체에서 고유 GIP 활성의 최소한 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%를 가진다. 관련된 양태에서, 폐길화된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 GLP-1 수용체 활성화에 대한 EC₅₀은 약 10 nM 이하이거나 또는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소

한 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%를 가진다. 다른 관련된 양태에서, 폐길화된 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 글루카곤 수용체 활성화에 대한 EC₅₀은 약 10 이하이거나, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 약 0.5%, 1%, 1.5% 또는 2%를 가진다. 일부 양태들에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 1% 미만을 가진다. 다른 양태에서, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 10%, 5% 또는 1% 미만을 가진다.

[0674] 변형

[0675] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 변형은 글루카곤 (서열 번호: 1001)을 조작하여 증가된 GIP 활성, 글루카곤 활성, 및/또는 GLP-1 활성을 나타내는 글루카곤 펩티드를 만들 수 있도록 한다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 다른 변형은 반감기를 연장시키고, 용해도를 증가시키고, 또는 생성된 펩티드의 안정성을 증가시킨다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드에 관련하여 여기에서 설명되는 다른 변형은 활성에 영향을 주지 않고, 또는 원하는 활성(들)을 파괴시키지 않도록 만들 수 있다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 동일한 목적(가령, GIP 활성을 증가)에 적용되는 임의의 변형 조합이 개별적으로 또는 복합되어 적용될 수 있다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 강화된 성질을 부여하는 단일 또는 일련의 조합을 개별적으로 또는 복합하여 적용시킬 수 있는데, 가령 증가된 GIP 및/또는 GLP-1 활성은 증가된 반감기와 복합될 수 있다. 관련된 양태에서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 아미노산 변형은 비-보존성 치환, 추가 또는 결손일 수 있다. 일부 양태들에서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상의 아미노산 변형은 보존성 치환이 될 수 있다.

[0676] GIP 활성에 영향을 주는 변형

[0677] 위치 1에서의 아미노산 변형에 의해 GIP 수용체에서 강화된 활성이 제공된다. 예를 들면, 위치 1의 His은 큰, 방향족 아미노산, 선택적으로 Tyr, Phe, Trp, 아미노-Phe, 니트로-Phe, 클로로-Phe, 술폰-Phe, 4-피리딜-Ala, 메틸-Tyr, 또는 3-아미노 Tyr으로 치환된다. 아미노산 12-29에 대응하는 부분내의 알파 나선의 안정화와 함께 위치 1에 있는 Tyr의 조합으로 GIP 수용체 뿐만 아니라 GLP-1 수용체 및 글루카곤 수용체를 활성화시키는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드를 제공한다. 알파 나선 구조는 공유 또는 비-공유 분자내 다리의 형성, 또는 치환 및/또는 위치 12-29 부근에 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α, α-이중치환된 아미노산)의 삽입에 의해 안정화된다.

[0678] 위치 27 및/또는 28, 그리고 선택적으로 위치 29의 아미노산 변형에 의해 GIP 수용체에서 강화된 활성이 제공된다. 예를 들면, 위치 27의 Met은 큰 지방족 아미노산, 선택적으로 Leu으로 치환되며, 위치 28의 Asn은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Ala으로 치환되며, 그리고 위치 29의 Thr는 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Gly으로 치환된다. 위치 27-29를 LAG으로 치환시키면 이들 위치에서 고유 MNT 서열에 대해 GIP 활성이 증가된다.

[0679] 위치 12에서 아미노산 변형에 의해 GIP 수용체에서 증가된 활성이 제공된다. 예를 들면, 위치 12는 큰, 지방족, 비극성 아미노산, 선택적으로 Ile으로 치환된다.

[0680] 위치 17 및/또는 18에서 아미노산 변형에 의해 GIP 수용체에서 증가된 활성이 제공된다. 예를 들면, 위치 17은 극성 잔기, 선택적으로 Gln으로 치환되며, 그리고 위치 18은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Ala으로 치환된다. 위치 17 및 18를 QA로 치환시키면 이들 위치에서 고유 RR 서열에 대하여 증가된 GIP 활성을 제공한다.

[0681] 위치 12 내지 29 사이의 아미노산 측쇄 사이에 분자내 다리의 형성을 허용하는 변형에 의해 GIP 수용체에서 증가된 활성이 제공된다. 예를 들면, 위치 i 와 i+4 위치 또는 위치 j와 j+3 사이 또는 위치 k와 k+7 사이에 있는 두 개 아미노산의 측쇄 간에 공유 결합에 의해 분자내 다리가 형성될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 다리는 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 24와 28, 또는 17과 20 사이에 형성된다. 다른 양태에서, 염 다리와 같은 비-공유 상호작용은 이들 위치에서 양하전된 아미노산과 음하전된 아미노산 사이에서 형성될 수 있다.

[0682] GIP 수용체 활성을 증가시키는 상기에서 설명하는 임의의 변형을 개별적으로 또는 조합하여 적용할 수 있다. GIP 수용체 활성을 증가시키는 변형 조합은 일반적으로 이러한 변형을 단독으로 취한 경우보다 더 큰 GIP 활성을 제시한다.

[0683] 글루카곤 활성에 영향을 주는 변형

[0684] 일부 양태들에서, 고유 글루카곤 (서열 번호: 1001)의 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 강화된 글루카곤 효능이 제공된다. 비-제한적 예로서, 이러한 강화된 효능은 위치 16의 자연 발생적 세린을 글루타민산으로 또는 4 원자 길이의 측쇄를 가지는 또 다른 음하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호

모시스테인산, 또는 최소한 한 개의 이형원소(가령 N, O, S, P)와 약 4개(또는 3-5개) 원자 길이의 측쇄를 포함하는 측쇄가 있는 하전된 아미노산중 하나로 치환됨으로써, 제공될 수 있다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대해 고유의 선택성을 유지한다.

[0685] 글루카곤 수용체 활성화는 위치 3의 자연 발생적 글루타민을 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산으로 치환에 의한 아미노산 변형에 의해 강화될 수 있다. 예를 들면, 위치 3을 글루타민산, 오르니틴, 또는 노르루이신으로 치환시키면 실질적으로 글루카곤 수용체 활성을 감소 또는 파괴된다.

[0686] 여기에서 설명되는 것과 같이, 위치 3의 Gln을 글루타민 유사체로 변형시켜 글루카곤 수용체에서의 활성을 유지 또는 강화시킬 수 있다. 예를 들면, 글루카곤 항진제는 다음의 임의의 서열 번호의 아미노산을 포함할 수 있다; 서열 번호: 1243-1248, 1250, 1251, 및 1253-1256.

[0687] 위치 1과 2에서의 아미노산 변형에 의해 감소된 글루카곤 활성화는 글루카곤 펩티드 또는 이의 유사체의 C-말단 부분 (아미노산 12-29)의 알파 나선 구조를 안정화시키는 변형에 의해 복원된다. 예를 들면, 분자내 다리는 위치 i와 i+4 또는 위치 j와 j+3, 또는 위치 k와 k+7에 있는 두 개의 아미노산 측쇄 사이에 공유 결합에 의해 형성될 수 있다. 다른 양태에서, 염 다리와 같은 비-공유 상호작용은 이러한 위치에 있는 양하전된 아미노산과 음하전된 아미노산 사이에 형성될 수 있다. 다른 양태들에서, 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산이 이의 C-말단 부분 (아미노산 12-29)내의 원하는 활성을 유지시키는 위치로 삽입 또는 치환된다. 예를 들면, 위치 16, 20, 21 또는 24중 하나, 둘, 셋 또는 이들 모두가 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, AIB으로 치환된다.

[0688] **GLP-1 활성화에 영향을 주는 변형**

[0689] GLP-1 수용체에서의 강화된 활성화는 C-말단 아미노산의 카르복실산을 아마이드 또는 에스테르와 같은 중성-하전 기로 대체하여 제공된다.

[0690] GLP-1 수용체에서의 강화된 활성화는 글루카곤의 C-말단 부분내(아미노산 12-29 주변) 알파 나선 구조의 안정화, 가령, 여기에서 설명되는 것과 같이, 두 개 아미노산의 측쇄 사이에 분자내 다리 형성을 통하여 또는 위치 12-29 주변의 아미노산 삽입 또는 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)으로의 치환을 통하여 제공된다. 예시적인 양태들에서, 아미노산 쌍 12와 16, 13과 17, 16과 20, 17과 21, 20과 24 또는 24와 28 (아미노산 쌍, 이때 $i = 12, 16, 20$, 또는 24)의 측쇄는 서로 연결되고, 따라서 글루카곤 알파 나선을 안정화시킨다. 일부 양태들에서, 다리 또는 링커는 다리가 위치 i와 i+4 사이에 있을 때, 특히 길이가 약 8 (또는 약 7-9) 원자이다. 일부 양태들에서, 다리 또는 링커는 다리가 위치 j와 j+3 사이에 있을 때, 특히 길이가 약 6 (또는 약 5-7) 원자이다.

[0691] 일부 양태들에서, 분자내 다리는 (a) 위치 16의 자연 발생적 세린을 글루타민산으로 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 가지는 또다른 음하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호모시스테인산, 또는 최소한 한 개의 이형원소(가령 N, O, S, P)와 약 4개(또는 3-5개) 원자 길이의 측쇄를 포함하는 측쇄가 있는 하전된 아미노산중 하나로 치환되고, 그리고 (b) 위치 20의 자연 발생적 글루타민을 하전된 또는 수소 결합 능력을 가지고, 그리고 길이가 최소한 약 5 (또는 약 4-6) 원자인 측쇄를 가지는 또다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트루린, 아르기닌, 또는 오르니틴으로 치환됨으로써 형성된다. 위치 16과 20에서 이러한 아미노산의 측쇄는 염 다리를 형성하거나 또는 공유적으로 연결될 수 있다. 일부 양태들에서, 두 개의 아미노산이 서로 결합되어 락탐 링을 형성한다.

[0692] 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분내의 알파 나선 구조의 안정화는 락탐 다리 이외의 분자내 다리 형성을 통하여 이루어진다. 예를 들면, 적합한 공유 결합 방법들은 임의의 하나 이상의 올레핀 자위전환, 라티오닌-기반 고리화, 이황화물 다리 또는 변형된 황-함유 다리 형성, α , ω -디아미노알칸 테터의 이용, 금속-원자 다리 형성을 포함하고, 그리고 다른 펩티드 고리화 수단이 이용되어 알파 나선을 안정화시킨다.

[0693] 다른 양태들에서, 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산은 이러한 C-말단 부분 (아미노산 12-29)안에 원하는 활성을 유지시키는 위치로 삽입되거나 치환된다. 예를 들면, 위치 16, 20, 21 또는 24 중 하나, 둘, 셋 또는 이들 모두에서 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, AIB으로 치환된다.

[0694] 여기에서 설명되는 위치 20에서의 아미노산 변형에 의해 GLP-1 수용체에서의 증가된 활성이 제공된다.

[0695] C-말단으로 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096)을 삽입하여 GLP-1 수용체에서의 증가된 활성이 제공된다. 이러한 유사체에서 GLP-1 활성화는 위치 18, 28 또는 29, 또는 위치 18과 29의 아미노산을 여기에서 설명되는 것과 같이 변형시킴으로써 추가 증가될 수 있다.

- [0696] 위치 10의 아미노산을 큰, 방향족 아미노산 잔기, 선택적으로 Trp으로 변형시켜 GLP-1 효능을 추가로 적당히 증가시킨다.
- [0697] 여기에서 설명되는 것과 같이 위치 7에서의 아미노산 변형에 의해 GLP-1 수용체에서의 감소된 활성이 제공된다.
- [0698] 위치 18에서 고유 아르기닌을 알라닌으로 치환시켜 GLP-1 수용체에서의 효능을 추가 강화시킬 수 있다.
- [0699] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 임의의 변형을 개별적으로 또는 복합적으로 적용시킬 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 변형들의 조합은 일반적으로 이러한 변형을 단독으로 적용시킬 경우보다 더 높은 GLP-1 활성을 제공한다. 예를 들면, 본 발명은 위치 16, 위치 20, 그리고 C-말단 카르복실산 기의 변형과, 선택적으로 위치 16과 20의 아미노산 사이에 공유 결합을 가진 글루카곤 펩티드; 위치 16과 C-말단 카르복실산기에서의 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드; 위치 16과 20에서의 변형과, 선택적으로 위치 16과 20의 아미노산 사이에 공유 결합을 포함하는 글루카곤 펩티드; 그리고 위치 20 및 C-말단 카르복실산 기에서의 변형을 포함하는 글루카곤 펩티드를 제공한다.
- [0700] **DPP-IV 저항성을 개선시키는 변형**
- [0701] 위치 1 및/또는 2에서의 변형은 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP IV) 절단에 대한 펩티드 저항성을 증가시킬 수 있다. 예를 들면, 위치 1 및/또는 위치 2은 여기에서 설명되는 DPP-IV 저항성 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 2의 아미노산은 N-메틸 알라닌으로 치환된다.
- [0702] 위치 2의 변형(가령, 위치 2의 AIB) 및 일부 경우 위치 1에서의 변형(가령, 위치 1의 DMIA)으로 글루카곤 활성이 감소되며, 일부 경우에는 상당히 감소되었음이 확인되었으며; 놀라운 것은 글루카곤 활성의 이러한 감소가 여기에서 설명되는 두 개의 아미노산 측쇄 사이에 공유 결합 형성을 통하여 글루카곤의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 주변)내의 알파 나선 구조의 안정화에 의해 복원될 수 있다. 일부 양태들에서, 공유 결합은 위치 i와 i+4, 또는 위치 j와 j+3가령, 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 24와 28, 또는 17과 20의 아미노산 사이에 있다. 예시적인 양태들에서, 이러한 공유 결합은 위치 16의 글루타민산과 위치20의 리신 사이에 락탐 다리다. 일부 양태들에서, 이러한 공유 결합은 여기에서 설명되는 락탐 다리 이외의 분자내 다리다.
- [0703] **분해를 감소시키는 변형**
- [0704] 추가 예시적인 양태에서, 임의의 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 시간의 경과에 따른 펩티드의 분해를 감소시키기 위하여, 특히 산 또는 알칼리 완충액에서의 분해를 감소시키기 위하여, 서열 번호: 1001의 위치 15 및/또는 16의 아미노산 변형에 의해 안정성이 개선되도록 추가 변형될 수 있다. 이러한 변형은 Asp15-Ser16 펩티드 결합의 절단을 감소시킨다. 예시적인 양태들에서, 위치 15에서의 아미노산 변형은 Asp의 결손 또는 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로의 치환이다. 다른 예시적인 양태들에서, 위치 16의 아미노산 변형은 Ser의 결손 또는 Thr 또는 AIB으로의 치환이다. 다른 예시적인 양태들에서, 위치 16의 Ser은 글루타민산 또는 또는 4원자 길이의 측쇄를 가지는 또 다른 음하전된 아미노산으로 치환 또는 대안으로 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호모시스테인산 중 임의의 하나로 치환된다.
- [0705] 일부 양태들에서, 고유 펩티드의 위치 27에 있는 메티오닌 잔기는 결손 또는 치환에 의해 변형된다. 이러한 변형으로 펩티드의 산성 분해를 방지할 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 27의 Met은 루이신, 이소루이신 또는 노르루이신으로 치환된다. 일부 특정 양태들에서, 위치 27의 Met은 루이신 또는 노르루이신으로 치환된다.
- [0706] 일부 양태들에서, 위치 20 및/또는 24의 Gln은 가령 결손 또는 치환에 의해 변형된다. 이러한 변형은 Gln의 아미드제거를 통하여 일어나는 분해를 감소시킬 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 20 및/또는 24의 Gln은 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환된다. 일부 양태들에서, 위치 20 및/또는 24의 Gln은 Lys, Arg, Orn, 또는 시트룰린으로 치환된다.
- [0707] 일부 양태들에서, 위치 21의 Asp는 가령, 결손 또는 치환에 의해 변형된다. 이러한 변형은 환형 숙시니미드 중간생성물을 형성하고, 이어서 이소-아스파르테이트로의 이성체화를 위하여 Asp의 탈수화를 통하여 발생하는 분해를 감소시킬 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 21은 Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산으로 치환된다. 일부 특정 양태들에서, 위치 21은 Glu으로 치환된다.
- [0708] **알파 나선 구조의 안정화**
- [0709] Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분 (아미노산 12-29 부근)내 알파-나선 구조의 안정화는 GLP-1 및/또는 GIP 활성을 강화시키고 그리고 위치 1 및/또는 2의 아미노산 변형에 의해 감소된 글루카곤 활성을 복원시

킨다. 알파 나선 구조는 가령, 공유 또는 비-공유 분자내 다리의 형성, 또는 위치 12-29 주변 아미노산을 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α, α -이중치환된 아미노산)으로 치환 또는 삽입에 의해 안정화될 수 있다. GIP 항진제의 알파-나선 구조의 안정화는 여기에서 설명되는 것과 같이 실행될 수 있다.

[0710] **아실화 및 알킬화**

[0711] 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 여기에서 설명되는 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 아실기 또는 알킬기를 포함하도록 변형된다. 아실화 또는 알킬화는 순환계에서 글루카곤 펩티드의 반감기를 증가시킬 수 있다. 아실화 또는 알킬화는 유익하게 글루카곤 및/또는 GLP-1 수용체에서 작용 개시를 지연시키거나 및/또는 작용 기간을 연장시킬 수 있고 및/또는 DPP-IV와 같은 프로테아제에 대한 저항성을 개선시키거나 및/또는 용해도를 개선시킬 수 있다. 글루카곤 및/또는 글루카곤 펩티드 수용체의 GLP-1 및/또는 GIP 수용체에서의 활성은 아실화 후에도 유지될 수 있다. 일부 양태들에서, 아실화된 글루카곤 펩티드의 효능은 글루카곤 펩티드의 아실화안된 것과 맞먹는다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 친수성 모이어티가 연결되는 아미노산 위치와 동일한 아미노산에서 또는 여기에서 설명되는 것과 같이 상이한 아미노산 위치에서 아실화된 또는 알킬화될 수 있다.

[0712] 일부 양태들에서, 본 발명은 글루카곤 펩티드의 위치 10의 아미노산에 공유적으로 연결된 아실기 또는 알킬기를 포함하도록 변형된 글루카곤 펩티드를 제공한다. 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 10의 아미노산과 아실기 또는 알킬기 사이에 스페이스를 더 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 아실기는 지방산 또는 담즙산, 또는 이의 염, 가령 C4 내지 C30 지방산, C8 내지 C24 지방산, 콜린산, C4 내지 C30 알킬, C8 내지 C24 알킬, 또는 담즙산의 스테로이드 모이어티를 포함하는 알킬이다. 스페이스는 아실 또는 알킬기를 부착시키는데 적합한 반응기를 가지는 임의의 모이어티다. 예시적인 양태들에서, 스페이스는 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성, 또는 소수성 이중기능성 스페이스다. 일부 양태들에서, 스페이스는 Trp, Glu, Asp, Cys 및 $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ 를 포함하는 스테이스로 구성된 군으로부터 선택된다(상기 식에서 m은 1 내지 6중 임의의 정수이며, n은 2 내지 12중 임의의 정수이다). 이러한 아실화된 또는 알킬화된 글루카곤 펩티드는 친수성 모이어티, 선택적으로 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함할 수 있다. 전술한 임의의 글루카곤 펩티드는 두 개의 아실기 또는 두 개의 알킬기, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0713] **콘주게이트 및 융합**

[0714] GIP 항진제는 여기에서 설명되는 콘주게이트 모이어티에 선택적으로 공유 결합을 통하여, 그리고 선택적으로 링커를 통하여 연결될 수 있다.

[0715] 다른 양태에서, 제 2 펩티드는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096)이며, 이 서열에서 X는 20개의 보통 아미노산중 임의의 하나로 구성된 군으로부터 선택되며, 가령, 글루타민산, 아스파르트산 또는 글리신이다. 일부 양태들에서, X는 이 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된 친수성 모이어티를 더 포함하는 아미노산 예를 들면, Cys을 나타낸다. 이러한 C-말단 연장으로 용해도가 개선되며, 또한 GIP 또는 GLP-1 활성이 개선될 수 있다. 일부 양태들에서, 여기서 글루카곤 펩티드는 카르복시 말단 연장, 카르복실산 보다는 아미드기 또는 에스테르 기내의 연장 말단의 카르복시 말단 아미노산을 더 포함한다.

[0716] 일부 양태들에서, 가령, C-말단 연장을 포함하는 글루카곤 펩티드에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 29의 트레오닌은 글리신으로 대체된다. 예를 들면, 위치 29의 트레오닌이 글리신으로 치환되고, 그리고 C-말단 연장, GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095)을 포함하는 글루카곤 펩티드는 동일한 C-말단 연장을 포함하도록 변형된 고유 글루카곤보다 GLP-1 수용체에서 효능의 4배 효능을 가진다. 이러한 T29G 치환은 여기에서 설명되는 다른 변형과 병용되어, GLP-1 수용체에 대한 글루카곤 펩티드의 친화력을 강화시킬 수 있다. 예를 들면, T29G 치환은 S16E 및 N20K 아미노산 치환, 그리고 여기에서 설명되는 것과 같이 선택적으로 아미노산 16과 20 사이에 락탐다리, 그리고 선택적으로 PEG 쇄의 추가와 복합될 수 있다.

[0717] 일부 양태들에서, 아미노산은 C-말단에 추가되며, 그리고 추가 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산 및 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0718] **용해도를 강화시키는 변형**

[0719] 또 다른 양태에서, 임의의 글루카곤 펩티드의 용해도는 펩티드의 C-말단 부분, 바람직하게는 서열 번호: 1001의 위치 27의 C-말단 위치로 하전된 아미노산의 치환 및/또는 추가에 의해 개선된다. 선택적으로, 1개, 2개 또는 3개의 하전된 아미노산이 C-말단 부분내로, 바람직하게는 위치 27의 C-말단으로 도입될 수 있다. 일부 양태들

에서, 위치 28 및/또는 29의 고유 아미노산은 1개 또는 2개의 하전된 아미노산으로 치환되며, 및/또는 추가 양태에서, 1개 내지 3개의 하전된 아미노산이 펩티드의 C-말단에 추가된다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된다. 일부 양태들에서, 음하전된 아미노산(산성 아미노산)은 아스파르트산 또는 글루타민산이다.

[0720] 추가적으로 변형, 가령 보존성 치환은 글루카곤 펩티드가 여전히 GIP 활성을 유지하도록(그리고 선택적으로 GLP-1 활성 및/또는 글루카곤 활성) 만들어질 수 있다.

[0721] 기타 변형

[0722] Class 2 펩티드와 관련하여 상기에서 설명된, GIP 활성을 증가 또는 감소시키는, 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키는, 그리고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 임의의 변형을 개별적으로 또는 조합하여 적용시킬 수 있다. Class 2 펩티드와 관련하여 상기에서 설명된 임의의 변형을 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 증가된 용해도 및/또는 안정성 및/또는 작용 기관과 같은 다른 바람직한 성질을 부여하는 기타 변형과도 복합시킬 수 있다. 대안으로, Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 임의의 변형은 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 여기에서 설명되는 용해도 또는 안정성 또는 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 기타 변형과 복합시킬 수 있다. 예시적인 변형은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0723] (A) 용해도 개선, 예를 들면, 고유 글루카곤의 C-말단 부분, 바람직하게는 위치 27의 C-말단 위치에 1개, 2개 또는 3개 이상의 하전된 아미노산을 도입시켜 용해도 개선. 이러한 하전된 아미노산은 위치 28 또는 29의 고유 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환, 또는 대안으로 가령, 위치 27, 28 또는 29 다음에 하전된 아미노산을 추가하여 도입될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된다. 다른 양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 양하전된다. 이러한 변형은 용해도를 증가시키는데, 가령 25℃에서 24시간 후에 측정하였을 때, 약 5.5 내지 8 사이의 주어진 pH에서 고유 글루카곤과 비교하여 최소한 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 이상의 용해도를 제공한다;

[0724] (B) 여기에서 설명되는 것과 같이, 가령, 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29, C-말단 연장부내, 또는 펩티드의 C-말단 아미노산에 폴리에틸렌 글리콜 쇄와 같은 친수성 모이어티의 추가에 의해 용해도 증가 및 순환계에서 작용 기간 또는 반감기의 증가;

[0725] (C) 여기에서 설명되는 것과 같이, 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화에 의해 용해도의 증가 및/또는 순환계에서 작용 기간 또는 반감기의 증가 및/또는 작용 개시의 지연;

[0726] (D) 여기에서 설명되는 것과 같이, 위치 1 또는 2의 아미노산 변형에 의해 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP IV) 절단에 저항성을 도입시켜, 순환계에서 작용 기간의 증가 또는 반감기의 증가;

[0727] (E) 위치 15의 Asp 변형, 예를 들면, Asp의 결손 또는 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환에 의해 안정성 증가. 이러한 변형은 5.5 내지 8 범위의 pH에서 분해 또는 절단을 감소시킬 수 있고, 예를 들면, 25℃에서 24시간 보관 후 고유 펩티드의 최소한 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%, 최대 100%를 유지한다. 이러한 변형은 Asp15-Ser16 사이의 펩티드 결합 절단을 감소시킨다.

[0728] (F) 위치 16의 Ser을 변형, 예를 들면 Thr 또는 AIB으로 치환시켜 안정성을 증가. 이러한 변형은 또한 Asp15-Ser16 사이의 펩티드 결합 절단을 감소시킨다.

[0729] (G) 위치 27의 메티오닌을 변형, 예를 들면, 루이신 또는 노르루이신으로 치환시켜 안정성을 증가. 이러한 변형은 산성 분해를 감소시킬 수 있다. 위치 20 또는 24의 Gln을 변형, 가령 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환에 의해 안정성이 또한 증가될 수 있다. 이러한 변형은 Gln의 아미드 제거를 통하여 발생하는 분해를 감소시킬 수 있다. 위치 21의 Asp을 변형, 가령 Glu으로 치환시켜 안정성이 증가될 수 있다. 이러한 변형은 환형 숙시니미드 중간생성물의 형성에 이어 이소-아스파르테이트로의 이성체화를 위하여 Asp의 탈수를 통하여 발생하는 분해를 감소시킬 수 있다.

[0730] (H) 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 비-보존성 또는 보존성 치환, 추가 또는 결손, 예를 들면, 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29의 하나 이상의 위치에서의 보존성 치환; 이들 위치중 하나 이상에서의 Ala으로 치환; 위치 27, 28 또는 29중 하나 이상에서 아미노산 결손; 아미노산 29의 결손과, 선택적으로 C-말단 카르복실산기를 대신하여 C-말단 아미드 또는 에스테르의 조합; 위치 12의 Lys을 Arg으로 치환; 위치 10의 Tyr을 Val 또는 Phe으로 치환; C-말단에 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095)을

추가하여 폐길화 이후 활성 보존이 제시된다.

- [0731] 고유 글루카곤 펩티드의 일부 위치는 부모 펩티드의 최소한 일부 활성을 유지시키면서 변형될 수 있다. 따라서, 출원인은 위치 2, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 있는 하나 이상의 아미노산이 고유 글루카곤 펩티드내에 존재하는 것과는 상이한 아미노산으로 치환되지만, 글루카곤 수용체에 서의 활성은 유지하는 것으로 예상한다.
- [0732] 일부 양태들에서, 위치 18은 Ala, Ser, 또는 Thr으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 위치 20의 아미노산은 Ser, Thr, Lys, Arg, Orn, 시트루린 또는 AIB으로 치환된다. 일부 양태들에서, 위치 21은 Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 위치 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28 및 29로부터 선택된 1개 내지 10개의 아미노산 변형을 포함한다. 예시적인 양태들에서, 변형은 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27 및 Gly29으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환이다. 일부 양태들에서, 위치 17-26으로 선택된 1 내지 2개의 아미노산은 부모 펩티드와 상이하다. 다른 양태에서, 위치 17-22로 선택된 1 내지 2개의 아미노산은 부모 펩티드와 상이하다. 다른 양태들에서, 변형은 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23 및 Ala24이다.
- [0733] 일부 양태들에서, 하나 이상의 아미노산이 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 추가된다. 아미노산은 일반적으로 20개 일반 아미노산으로부터 하나가 선택되며, 그리고 일부 양태들에서, 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산 위치에 아미드기를 가진다. 예시적인 양태들에서, 추가된 아미노산은 글루타민산 및 아스파르트산 및 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0734] 활성을 파괴하지 않는 기타 변형은 W10 또는 R20을 포함한다.
- [0735] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드는 하나 또는 두 개의 아미노산 잔기가 절두되어 변형되는데, 여전히 글루카곤, GLP-1 및/또는 GIP 수용체에서 유사한 활성 및 효능을 유지한다. 이점에 있어서, 위치 29 및/또는 28의 아미노산이 결손될 수 있다.
- [0736] **예시적인 양태**
- [0737] 본 발명의 일부 양태에 따르면, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤의 유사체(서열 번호: 1001)는 (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1의 아미노산 변형, (b) 유사체의 C-말단 부분(아미노산 12-29)의 알파 나선 구조를 안정화시키는 변형, 그리고 (c) 선택적으로, 1 내지 10개(가령, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개)의 추가 아미노산 변형을 가진, 서열 번호: 1001을 포함한다. 일부 양태들에서, 유사체는 여기에서 설명되는 GIP 수용체에서 고유 GIP의 최소한 약 1% 활성 또는 GIP 수용체에서의 임의의 다른 활성 수준을 나타낸다.
- [0738] 특정 양태에서, 알파 나선 구조를 안정화시키는 변형은 여기에서 설명되는 것과 같은 예를 들면, 공유 분자내 다리를 포함하는 분자내 다리를 제공하거나 또는 도입하는 것이다. 일부 양태들에서, 공유 분자내 다리는 락탐 다리다. 이러한 양태들의 유사체의 락탐 다리는 여기에서 설명되는 락탐 다리가 될 수 있다. 가령, 알파 나선 구조의 안정화부분에 있는 락탐 다리에 대한 교시를 참조한다. 예를 들면, 락탐 다리는 위치 i와 i+4 사이의 아미노산 측쇄간에 또는 위치 j와 j+3의 아미노산 측쇄 간에 있을 수 있고, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이며, 그리고 여기서 j는 17이다. 특정 양태에서, 락탐 다리는 위치 16과 20의 아미노산 사이에 있으며, 여기서 위치 16과 20에 있는 아미노산 중 하나는 Glu으로 치환되고, 위치 16과 20에 있는 다른 아미노산은 Lys으로 치환된다.
- [0739] 대체 양태에서, 알파 나선 구조를 안정화시키는 변형은 유사체의 위치 16, 20, 21, 및 24로 1개, 2개, 3개 또는 4개의 α , α -이중치환된 아미노산의 도입이다. 일부 양태들에서, α , α -이중치환된 아미노산은 AIB다. 특정 측면들에서, α , α -이중치환된 아미노산 (가령, AIB)은 위치 20에 있으며, 그리고 위치 16의 아미노산은 양하전된 아미노산, 예를 들면, 여기에서 설명되는 화학식 IV의 아미노산으로 치환된다. 화학식 IV의 아미노산은 Homolys, Lys, Orn, 또는 2,4-디아미노부틸산 (Dab)일 수 있다.
- [0740] 본 발명의 특정 측면에서, 위치 1의 아미노산 변형은 His을 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산, 가령 큰, 방향족 아미노산 (가령, Tyr)으로 치환시키는 것이다.
- [0741] 특정 측면들에서, 글루카곤의 유사체는 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서 아미노산 변형을 포함한다. 예를 들면, 위치 27의 Met은 큰 지방족 아미노산, 선택적으로 Leu으로 치환될 수 있고, 위치 28의 Asn은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Ala으로 치환될 수 있고, 위치 29의 Thr은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Gly으로 치환될 수 있고, 또는 전술한 것들의 두 개 또는 세 개의 조합이 될 수 있다. 특이적 양태에서, 글루

카곤의 유사체는 Leu (위치 27), Ala(위치 28), 그리고 Gly 또는 Thr(위치 29)을 포함한다.

- [0742] 본 발명의 특정 양태에서, 글루카곤의 유사체는 위치 29의 아미노산의 C-말단에 1 내지 21개의 아미노산 연장을 포함한다. 연장은 예를 들면, 서열 번호: 1095 또는 1096의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안으로, 글루카곤의 유사체는 연장 아미노산중 1-6개 아미노산이 양하전된 아미노산 연장부를 포함할 수 있다. 양하전된 아미노산은 Lys, Homolys, Orn, 및 Dab을 포함하는 이에 한정되지 않는 화학식 IV의 아미노산 일 수 있다.
- [0743] 일부 양태에서, 글루카곤의 유사체는 여기에서 설명되는 것과 같이 아실화된 또는 알킬화된다. 예를 들면, 아실 또는 알킬기는 여기에서 추가 설명되는 것과 같이 유사체의 위치 10 또는 40에서 스페이스를 통하여 또는 스페이스 없이 글루카곤의 유사체에 부착될 수 있다. 유사체는 여기에서 추가 설명되는 것과 같이 친수성 모이어티를 포함하도록 추가적으로 또는 대안으로 변형될 수 있다. 더욱이, 일부 양태들에서, 유사체는 다음 변형중 임의의 하나 또는 조합을 포함한다:
- [0744] (i) 위치 2의 Ser은 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부틸산으로 치환;
- [0745] (ii) 위치 10의 Tyr은 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val으로 치환;
- [0746] (iii) 위치 10의 Lys에 아실기 결합;
- [0747] (iv) 위치 12의 Lys을 Arg 또는 Ile으로 치환;
- [0748] (v) 위치 16의 Ser을 Glu, Gln, 호모글루타민산, 호모시스테인산, Thr, Gly, 또는 AIB으로 치환;
- [0749] (vi) 위치 17의 Arg을 Gln으로 치환;
- [0750] (vii) 위치 18의 Arg을 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly으로 치환;
- [0751] (viii) 위치 20의 Gln을 Ser, Thr, Ala, Lys, 시트루린, Arg, Orn, 또는 AIB으로 치환;
- [0752] (ix) 위치 21의 Asp을 Glu, 호모글루타민산, 호모시스테인산으로 치환;
- [0753] (x) 위치 23의 Val을 Ile으로 치환;
- [0754] (xi) 위치 24의 Gln을 Asn, Ser, Thr, Ala, 또는 AIB으로 치환; 그리고
- [0755] (xii) 위치 2 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 8 19 20, 21, 24, 27, 28, 및 29중 임의의 위치에서 보존성 치환.
- [0756] 예시적인 양태들에서, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤의 유사체(서열 번호: 1001)은 다음의
- [0757] (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형,
- [0758] (b) 위치 i와 i+4에서의 아미노산 측쇄 사이 또는 위치 j와 j+3에서의 아미노산 측쇄 사이에 락탐 다리, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이며, 여기서 j는 17임,
- [0759] (c) 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 이들 모두에서의 아미노산 변형, 가령, 위치 27 및/또는 28에서의 아미노산 변형, 그리고
- [0760] (d) 1-9개 또는 1-6개의 추가 아미노산 변형, 가령 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 추가 아미노산 변형을 포함하고, 그리고
- [0761] GIP 수용체 활성화를 위한 유사체의 EC₅₀은 약 10 nM 이하다.
- [0762] 이러한 양태의 유사체의 락탐 다리는 여기에서 설명되는 것과 같은 락탐 다리일 수 있다. 가령, 알파 나선 구조의 안정화 부분의 락탐 다리의 교시 참고. 예를 들면, 락탐 다리는 위치 16과 20 사이의 아미노산일 수 있고, 여기서 위치 16 및 20의 아미노산 중 하나는 Glu으로 치환되며, 그리고 위치 16 및 20의 다른 아미노산은 Lys으로 치환된다.
- [0763] 이러한 양태에 따르면, 유사체는 예를 들면, 서열 번호: 1005-1094중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0764] 다른 예시적인 양태들에서, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤의 유사체(서열 번호: 1001)는 다음의 변형
- [0765] (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형,

[0766] (b) 유사체의 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나, 둘, 셋 또는 모두에서의 아미노산을 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환,

[0767] (c) 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 이들 모두에서의 아미노산 변형, 가령, 위치 27 및/또는 28에서의 아미노산 변형, 그리고

[0768] (d) 1-9개 또는 1-6개의 추가 아미노산 변형, 가령 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 추가 아미노산 변형을 포함하고, 그리고

[0769] GIP 수용체 활성화를 위한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 이하다.

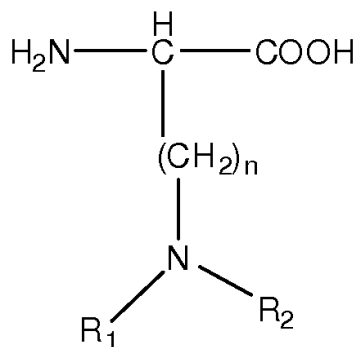
[0770] 이러한 양태의 유사체의 α , α -이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부틸산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 및 n-부틸로 구성된 군으로부터 선택된 동일한 또는 상이한 기로 이중치환된 아미노산, 또는 사이클로옥탄 또는 사이클로헥탄 (가령, 1-아미노사이클로옥탄-1-카르복실산)으로 이중치환된 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않은 임의의 α , α -이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, α , α -이중치환된 아미노산은 AIB이다. 특정 양태에서, 위치 20에서의 아미노산은 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, AIB으로 치환된다.

[0771] 이러한 양태에 따라, 유사체는 예를 들면, 서열 번호: 1099-1141, 1144-1164, 1166-1169, 및 1173-1178중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0772] 다른 예시적인 양태에 있어서, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤의 유사체(서열 번호: 1001)는 다음의 변형

[0773] (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형,

[0774] (b) 위치 16의 Ser을 화학식 IV의 아미노산으로 치환:



[0775]

[0776] [화학식 IV]

[0777] 이 식에서, n은 1 내지 16, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 2 내지 6이며, R_1 및 R_2 는 각각 H, C_1 - C_{18} 알킬, $(C_1$ - C_{18} 알킬)OH, $(C_1$ - C_{18} 알킬)NH₂, $(C_1$ - C_{18} 알킬)SH, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_3 - C_6)사이클로알킬, $(C_0$ - C_4 알킬)(C_2 - C_5 헤테로사이클), $(C_0$ - C_4 알킬)(C_6 - C_{10} 아릴) R_7 , 및 $(C_1$ - C_4 알킬)(C_3 - C_9 헤테로아릴)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R_7 는 H 또는 OH이고, 그리고 화학식 IV의 아미노산의 측쇄는 유리 아미노기를 포함하며,

[0778] (c) 위치 20의 Gln은 알파, 알파-이중치환된 아미노산으로 치환되며,

[0779] (d) 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 이들 모두에서의 아미노산 변형, 가령, 위치 27 및/또는 28에서의 아미노산 변형, 그리고

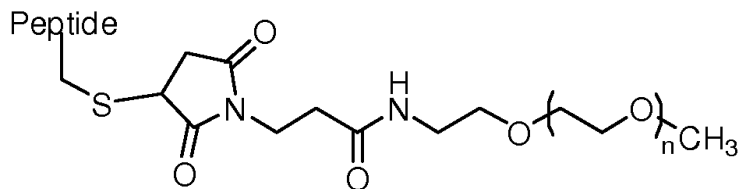
[0780] (d) 1-9개 또는 1-6개의 추가 아미노산 변형, 가령 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 추가 아미노산 변형을 포함하고, 그리고

[0781] GIP 수용체 활성화를 위한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 이하다.

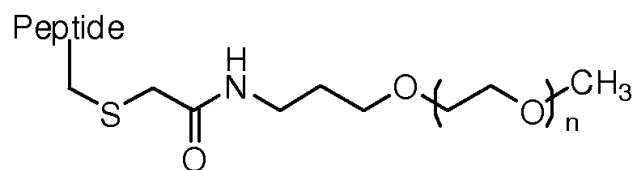
[0782] 이러한 양태의 유사체의 화학식 IV의 아미노산은 예를 들면, 화학식 IV의 아미노산일 수 있으며, 이 식에서 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 특정 양태에서, n은 2, 3, 4, 또는 5이며, 이 경우 아미노산이 각각 Dab, Orn, Lys, 또는 Homolys이다.

- [0783] 이러한 양태의 유사체의 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부틸산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 및 n-부틸로 구성된 군으로부터 선택된 동일한 또는 상이한 기로 이중치환된 아미노산, 또는 사이클로옥탄 또는 사이클로헥탄 (가령, 1-아미노사이클로옥탄-1-카르복실산)으로 이중치환된 아미노산을 포함하나 이에 한정되지 않은 임의의 α , α -이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, α , α -이중치환된 아미노산은 AIB이다.
- [0784] 이러한 양태에 따르면, 유사체는 예를 들면, 임의의 서열 번호: 1099-1165의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.
- [0785] 다른 예시적인 양태에서, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤의 유사체(서열 번호: 1001)는 :
- [0786] (a) GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형, 그리고
- [0787] (b) 위치 29의 아미노산의 C-말단에 약 1개 내지 약 21개의 아미노산의 연장을 포함하며,
- [0788] 여기서 연장 아미노산중 최소한 한 개는 아실화된 또는 알킬화되며;
- [0789] 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 이하다.
- [0790] 일부 양태들에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 화학식 I, II, 또는 III의 아미노산이다. 좀더 특정한 양태에서, 화학식 I의 아미노산은 Dab, Orn, Lys, 또는 Homolys이다. 또한, 일부 양태들에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산 연장은 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096)의 아미노산 서열을 포함하며, 이 서열에서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (서열 번호: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (서열 번호: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (서열 번호: 1172)이며, 여기서 X는 Gly 또는 작은, 지방족 또는 비-극성 또는 약간의 극성 아미노산이다. 일부 양태들에서, 약 1개 내지 약 21개의 아미노산은 서열 번호: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 대해 하나 이상의 보존성 치환을 함유하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-연장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 위치한다. 특정 양태에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단 연장된 유사체의 위치 40에 위치한다.
- [0791] 일부 양태들에서, GIP 항진제 활성을 가진 유사체는 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서의 아미노산 변형을 더 포함하며, 가령, 위치 27 및/또는 28에서의 아미노산 변형을 포함한다.
- [0792] 상기 예시적인 양태중 임의의 양태에서, GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형은 His을 이미 다졸 측쇄가 없는 아미노산으로 치환되는 것일 수 있다. 위치 1의 아미노산 변형은 His을 큰, 방향족 아미노산으로의 치환일 수 있다. 일부 양태들에서, 큰, 방향족 아미노산은 예를 들면, Tyr을 포함하는 여기에서 설명되는 임의의 것이다.
- [0793] 상기의 예시적인 양태에 대하여, 위치 27, 28, 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서의 아미노산 변형은 여기에서 설명되는 이들 위치에서의 임의의 변형일 수 있다. 예를 들면, 위치 27의 Met은 큰 지방족 아미노산, 선택적으로 Leu으로 치환될 수 있고, 위치 28의 Asn은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Ala으로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29의 Thr은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Gly으로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서의 이러한 아미노산 변형을 포함할 수 있다.
- [0794] 예시적인 양태의 유사체는 1-9개 또는 1-6개 추가 아미노산 변형, 가령 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개 추가 아미노산 변형을 더 포함할 수 있는데, 예를 들면, 여기에서 설명되는 GIP, GLP-1, 및 글루카곤 수용체에서 활성을 증가 또는 감소시키고, 용해도를 개선시키고, 또는 순환계에서 작용 기간 또는 반감기를 개선시키고, 작용 개시를 지연시키고, 또는 안정성을 증가시키는 변형이다. 유사체는 예를 들면, 위치 12에서의 아미노산 변형, 선택적으로 Ile로 치환, 및/또는 위치 17 및 18의 아미노산 변형, 선택적으로 위치 17은 Q로 치환하고, 그리고 위치 18은 A로 치환하고, 및/또는 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096), 또는 서열 번호: 1095 또는 1096에 대하여 하나 이상의 보존성 치환을 함유하는 서열을 C-말단에 추가하는 것을 더 포함할 수 있다. 유사체는 다음의 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다:
- [0795] (i) 위치 2의 Ser은 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부틸산으로 치환되며;
- [0796] (ii) 위치 10의 Tyr은 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val으로 치환되며;
- [0797] (iii) 위치 10의 Lys에 아실기의 결합;
- [0798] (iv) 위치 12의 Lys은 Arg으로 치환;

- [0799] (v) 위치 16의 Ser은 Glu, Gln, 호모글루타민산, 호모시스테인산, Thr, Gly, 또는 AIB으로 치환;
- [0800] (vi) 위치 17의 Arg은 Gln으로 치환;
- [0801] (vii) 위치 18의 Arg은 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly으로 치환;
- [0802] (viii) 위치 20의 Gln은 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트루린, Arg, Orn, 또는 AIB으로 치환;
- [0803] (ix) 위치 21의 Asp은 Glu, 호모글루타민산, 호모시스테인산으로 치환;
- [0804] (x) 위치 23의 Val은 Ile으로 치환;
- [0805] (xi) 위치 24의 Gln은 Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB으로 치환; 그리고
- [0806] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 및 29중 임의의 위치에 서의 보존성 치환.
- [0807] 일부 양태들에서, 유사체는 (i) 내지 (xii)의 변형 조합을 포함한다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 3의 아미노산 변형(가령, Gln을 Glu으로 치환)을 포함하는데, 여기서 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤 활성의 1% 미만을 가진다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형(가령, Thr을 하이드록실기가 없는 아미노산, 가령, Abu 또는 Ile으로 치환), 여기서 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 1% 미만을 가진다.
- [0808] 예시적인 양태에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결될 수 있다. 일부 양태들에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40의 아미노산, 또는 C-말단의 아미노산에 있는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결된다. 특정 양태에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, 서열 번호: 1095의 아미노산 서열) 및 친수성 모이어티를 포함하는 추가 아미노산을 포함하며, 친수성 모이어티는 유사체의 위치 40에 공유적으로 연결된다.
- [0809] 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유적으로 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 글루카곤 서열 (서열 번호: 1001)에 고유한 아미노산이거나 또는 서열 번호: 1001의 고유 아미노산을 대체하는 아미노산일 수 있다. 일부 양태들에서, 여기서 친수성 모이어티는 Cys에 부착되며, 친수성 모이어티에 대한 결합은 다음의 구조를 포함할 수 있다



또는



- [0810]
- [0811]
- [0812] 친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 여기에서 설명되는 임의의 것들일 수 있다. 가령, 친수성 모이어티의 결합 단락에 있는 교시 참고. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 특정 양태에서, PEG는 약 1,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons, 가령, 약 20,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.
- [0813] 예시적인 양태에 대하여, 유사체는 측쇄가 아실 또는 알킬기 (가령, 아실 또는 알킬기는 자연 발생적 아미노산에 대해 비-고유한 것이다)에 공유적으로 연결된 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 유사체는 아실화 및 알킬화 단락에서 설명하고 있는 아실화된 또는 알킬화된 펩티드에 따른 것일 수 있다. 일부 양태들에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방성 아실기, 예를 들면, C10 지방성 아실 또는 알킬기, C12 지방성 아실 또는 알킬기, C14 지방성 아실 또는 알킬기, C16 지방성 아실 또는 알킬기, C18 지방성 아실 또는 알킬기, C20 아실 또는 알킬기, 또는 C22 아실 또는 알킬기이다. 아실 또는 알킬기는 위치 10 또는 40의 아미노산, 또는 C-말단 아미노산을 포함하는 이에 한정되지 않는 유사체의 임의의 아미노산위치에서 공유적으로 부착될 수

있다. 특정 양태에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, 서열 번호: 1095의 아미노산 서열)과 아실 또는 알킬기를 포함하는 추가 아미노산을 포함하는데, 아실 또는 알킬기는 유사체의 위치 40에 공유적으로 연결된다. 일부 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 화학식 I, II 또는 III의 아미노산, 가령, Lys 잔기의 측쇄에 공유적으로 연결된다. 아실 또는 알킬기는 글루카곤 서열 (서열 번호: 1001)에 고유한 아미노산에 공유적으로 연결되거나 또는 서열 번호: 1001의 서열 또는 서열 번호: 1001에 이어서 서열 번호: 1095 (N- 또는 C-말단에서)에 추가된 아미노산에 연결되거나 또는 고유 아미노산, 가령, 서열 번호: 1001의 위치 10의 Tyr을 대체하는 아미노산에 연결될 수 있다.

[0814] 유사체가 아실 또는 알킬기를 포함하는 상기 예시적인 양태에서, 유사체는 여기에서 설명되는 것과 같이 스페이스를 통하여 아실 또는 알킬기에 부착될 수 있다. 스페이스는 예를 들면, 길이가 3 내지 10개 원자이고, 예를 들면, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사논산, 여기에서 설명되는 임의의 아미노산), 이가펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ Glu- γ Glu), 삼가펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중기능성 스페이스가 될 수 있다. 특정 측면들에서, 스페이스와 아실 또는 알킬기의 전체 길이는 약 14개 내지 약 28개 원자다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu이 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0815] 추가 예시적인 양태에서, GIP 항진제 활성을 가진 글루카곤 유사체는 다음의 변형을 추가로 포함하는, 서열 번호: 1227, 1228, 1229 또는 1230중 임의의 아미노산 서열을 포함한다:

[0816] (a) 선택적으로, GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1에서의 아미노산 변형,

[0817] (b) 위치 29의 아미노산의 C-말단에 약 1 내지 약 21개의 아미노산 연장, 여기서 연장부 아미노산 중 최소한 하나는 아실화된 또는 알킬화되며, 그리고

[0818] (d) 최대 6개의 추가 아미노산 변형,

[0819] 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 이하다.

[0820] 일부 측면에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 화학식 I, II, 또는 III의 아미노산이다. 좀더 특정한 양태에서, 화학식 I의 아미노산은 Dab, Orn, Lys, 또는 Homolys이다. 또한, 일부 양태들에서, 약 1개 내지 약 21개 아미노산은 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096)의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 서열에서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (서열 번호: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (서열 번호: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (서열 번호: 1172)이며, 여기서 X는 Gly 또는 작은, 지방족 또는 비-극성 또는 약간의 극성 아미노산이다. 일부 양태들에서, 약 1개 내지 약 21개 아미노산은 서열 번호: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 대해 하나 이상의 보존성 치환을 함유하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-연장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 있다. 특정 양태에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-연장된 유사체의 위치 40에 있다.

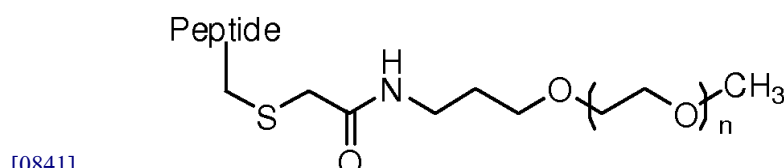
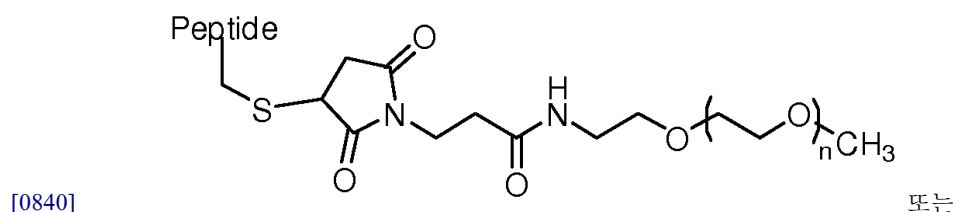
[0821] 상기 임의의 예시적인 양태, GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1의 아미노산은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산일 수 있다. 위치 1의 아미노산은 예를 들면, 큰, 방향족 아미노산일 수 있다. 일부 양태들에서, 큰, 방향족 아미노산은 예를 들면, Tyr을 포함하는 여기에서 설명되는 임의의 것이다.

[0822] 상기 예시적인 양태의 유사체는 1-6개의 추가 아미노산 변형을 포함할 수 있는데, 예를 들면, 임의의 GIP, GLP-1, 및 글루카곤 수용체에서 활성을 증가 또는 감소시키고, 용해도를 개선시키고, 순환계에서 작용 기간 또는 반감기를 개선시키고, 작용 개시를 지연시키고, 또는 안정성을 증가시키는 여기에서 설명되는 임의의 변형을 포함할 수 있다.

[0823] 특정 측면들에서, 상기 예시적인 구체예에서 설명된 글루카곤 유사체는 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서 추가 아미노산 변형을 포함한다. 이들 위치에서의 변형은 이들 위치에서 여기에서 설명되는 임의의 변형일 수 있다. 예를 들면, 서열 번호: 1227, 1228, 1229 또는 1230과 관련하여, 위치 27은 큰 지방족 아미노산 (가령, Leu, Ile 또는 노르루이신) 또는 Met으로 치환될 수 있고, 위치 28은 또다른 작은 지방족 아미노산 (가령, Gly 또는 Ala) 또는 Asn으로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29는 또다른 작은 지방족 아미노산 (가령, Ala 또는 Gly) 또는 Thr으로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서의 이러한 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0824] 유사체는 다음의 하나 이상의 추가 변형을 더 포함할 수 있다:

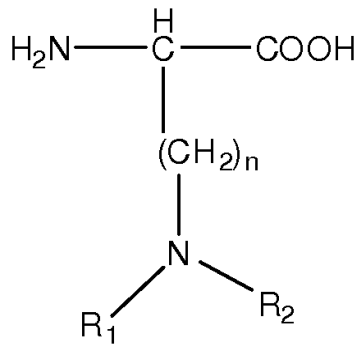
- [0825] (i) 위치 2의 아미노산은 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부틸산중 임의의 하나이며;
- [0826] (ii) 위치 10의 아미노산은 Tyr, Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val이며;
- [0827] (iii) 위치 10의 Lys에 아실기의 결합;
- [0828] (iv) 위치 12의 아미노산은 Ile, Lys 또는 Arg이며;
- [0829] (v) 위치 16의 아미노산은 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산, 호모시스테인산, Thr, Gly, 또는 AIB중 임의의 하나이며;
- [0830] (vi) 위치 17의 아미노산은 Gln 또는 Arg이며;
- [0831] (vii) 위치 18의 아미노산은 Ala, Arg, Ser, Thr, 또는 Gly중 임의의 하나이며;
- [0832] (viii) 위치 20의 아미노산은 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트루린, Arg, Orn, 또는 AIB 또는 또다른 알파, 알파-이 중치환된 아미노산중 임의의 하나이며;
- [0833] (ix) 위치 21의 아미노산은 Glu, Asp, 호모글루타민산, 호모시스테인산중 임의의 하나이며;
- [0834] (x) 위치 23의 아미노산은 Val 또는 Ile이며;
- [0835] (xi) 위치 24의 아미노산은 Gln, Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB중 임의의 하나이며; 그리고
- [0836] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 및 29중 임의의 하나에서 하나 이상의 보존성 치환.
- [0837] 유사체 일부 양태들에서, 유사체는 (i) 내지 (xii)의 변형 조합을 포함한다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 3의 아미노산 변형(가령, Gln을 Glu으로 치환)을 포함하는데, 여기서 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤 활성의 1% 미만을 가진다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형(가령, Thr을 하이드록실기가 없는 아미노산, 가령, Abu 또는 Ile으로 치환), 여기서 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 10% 미만을 가진다.
- [0838] 예시적인 양태에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결될 수 있다. 일부 양태들에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40의 아미노산, 또는 C-말단의 아미노산에 있는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결된다. 특정 양태에서, 유사체는 유사체의 위치 24에서 유사체에 공유적으로 연결된 친수성 모이어티를 포함한다.
- [0839] 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유적으로 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 서열 번호: 1001, 1227, 1228, 1229 또는 1230에 고유한 아미노산이거나 또는 치환된 아미노산일 수 있다. 일부 양태들에서, 여기서 친수성 모이어티는 Cys에 부착되며, 친수성 모이어티에 대한 결합은 다음의 구조를 포함할 수 있다



- [0842] 친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 여기에서 설명되는 임의의 것들일 수 있다. 가령, 친수성 모이어티의 결합단락에 있는 교시 참고. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜

(PEG)이다. 특정 양태에서, PEG는 약 1,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons, 가령, 약 20,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.

- [0843] 예시적인 양태에 대하여, 유사체는 측쇄가 아실 또는 알킬기에 공유적으로 연결된 C-말단 연장부내의 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 유사체는 아실화 및 알킬화 단락에서 설명하고 있는 아실화된 또는 알킬화된 펩티드에 따른 것일 수 있다. 일부 양태들에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방성 아실기, 예를 들면, C10 지방성 아실 또는 알킬기, C12 지방성 아실 또는 알킬기, C14 지방성 아실 또는 알킬기, C16 지방성 아실 또는 알킬기, C18 지방성 아실 또는 알킬기, C20 아실 또는 알킬기, 또는 C22 아실 또는 알킬기다. 아실 또는 알킬기는 위치 10 또는 40의 아미노산, 또는 C-말단 아미노산을 포함하는 이에 한정되지 않는 유사체의 임의의 아미노산 위치에서 공유적으로 부착될 수 있다. 일부 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 화학식 I, II 또는 III의 아미노산, 가령, Lys 잔기의 측쇄에 공유적으로 연결된다. 아실 또는 알킬기는 서열 번호: 1001, 1227, 1228, 1229 또는 1230에 고유한 아미노산에 공유적으로 연결되거나 또는 치환된 아미노산에 연결될 수 있다. 아실 또는 알킬기는 서열 번호: 1095, 1096, 1171 또는 1172에 고유한 아미노산에 공유적으로 연결되거나 또는 치환된 아미노산에 연결될 수 있다.
- [0844] 유사체가 아실 또는 알킬기를 포함하는 상기 예시적인 양태에서, 유사체는 여기에서 설명되는 것과 같이 스페이스를 통하여 아실 또는 알킬기에 부착될 수 있다. 스페이스는 예를 들면, 길이가 3 내지 10개 원자이고, 예를 들면, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사논산, 여기에서 설명되는 임의의 아미노산), 이가펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ Glu- γ Glu), 삼가펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중기능성 스페이스가 될 수 있다. 특정 측면들에서, 스페이스와 아실 또는 알킬기의 전체 길이는 약 14개 내지 약 28개 원자다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu이 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.
- [0845] 일부 매우 특이적 양태에서, 본 발명의 유사체는 서열 번호: 1099-1141, 1144-1164, 1166, 1192-1207, 1209-1221 및 1223으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열 번호: 1167-1169, 1173-1178 및 1225로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다.
- [0846] 추가로, 본 발명의 유사체의 특이적 실시예는 표 1-3에서 언급된 임의의 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0847] 추가 예시적인 양태에서, GIP 항진제 활성을 가지는 글루카곤 유사체는 아실 또는 알킬기 (가령, 자연 발생적 아미노산에 비교유적인 아실 또는 알킬기)를 포함하며, 여기서 아실 또는 알킬기는 스페이스에 부착되며, 여기서 (i) 스페이스는 유사체의 위치 10의 아미노산 측쇄에 부착되며; 또는 (ii) 유사체는 위치 29의 아미노산 C-말단에 1 내지 21개 아미노산 연장부를 포함하고, 스페이스는 서열 번호: 1001에 대해 위치 37-43중 하나에 대응하는 아미노산의 측쇄에 부착되며, 여기서 GIP 수용체 활성화에 대한 유사체의 EC_{50} 은 약 10 nM 이하이다.
- [0848] 이와 같은 양태들에서, 유사체는 GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1의 아미노산 변형, (ii) 위치 27, 28, 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서의 아미노산 변형, (iii) 다음 (A)-(C) 중 최소한 하나를 가진, 그리고 최대 6개 추가 아미노산 변형을 가진, 서열 번호: 1001의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:
- [0849] (A) 유사체는 위치 i와 i+4의 아미노산의 측쇄 사이 또는 위치 j와 j+3의 아미노산 측쇄 사이에 락탐 다리를 포함하며, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20 또는 24이며, 그리고 여기서 j는 17임;
- [0850] (B) 유사체의 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나, 둘, 셋 또는 모든 아미노산이 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환; 또는
- [0851] (C) 유사체는 (i) 위치 16의 아미노산이 화학식 IV의 아미노산의 아미노산으로 치환된 아미노산 치환과:



[0852]

[0853]

[화학식 IV]

[0854]

상기 식에서, n 은 1 내지 7이며, 여기서 각 R_1 및 R_2 는 H, $\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_{18} \text{ 알킬})\text{OH}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{18} \text{ 알킬})\text{NH}_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_{18} \text{ 알킬})\text{SH}$, $(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ 사이클로알킬})$, $(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬})(\text{C}_2\text{-C}_5 \text{ 헤테로사이클})$, $(\text{C}_0\text{-C}_4 \text{ 알킬})(\text{C}_6\text{-C}_{10} \text{ 아릴})$, 및 $(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ 알킬})(\text{C}_3\text{-C}_9 \text{ 헤테로아릴})$ 로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R_7 는 H 또는 OH이며, 그리고 화학식 IV의 아미노산의 측쇄는 유리 아미노기를 포함하고; 그리고 (ii) 위치 20의 Gln은 알파, 알파-이중치환된 아미노산으로의 치환.

[0855]

이러한 양태의 유사체의 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 아미노 이소-부틸산 (AIB), 메틸, 에틸, 프로필, 및 n -부틸로부터 선택된 동일한 또는 상이한 기로 이중치환된 아미노산, 또는 사이클로옥탄 또는 사이클로헥탄 (가령, 1-아미노사이클로옥탄-1-카르복실산)으로 이중치환된 아미노산을 포함하는 이에 한정되지 않는 임의의 알파, 알파-이중치환된 아미노산일 수 있다. 특정 양태에서, 알파, 알파-이중치환된 아미노산은 AIB이다.

[0856]

이러한 양태의 유사체의 화학식 IV의 아미노산은 예를 들면, 화학식 IV의 아미노산일 수 있고, 이 식에서 n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16이다. 특정 양태에서, n 은 2, 3, 4, 또는 5이며, 이러한 경우 아미노산은 각각 Dab, Orn, Lys, 또는 Homolys이다.

[0857]

상기 임의의 예시적인 양태, GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1의 아미노산은 이미다졸 측쇄가 없는 아미노산일 수 있다. 위치 1의 아미노산은 예를 들면, 큰, 방향족 아미노산일 수 있다. 일부 양태들에서, 큰, 방향족 아미노산은 예를 들면, Tyr을 포함하는 여기에서 설명되는 임의의 것이다.

[0858]

상기 예시적인 구체예에서 위치 27, 28 및 29중 하나, 둘 또는 모두에서 아미노산 변형은 여기에서 설명되는 이들 위치에서의 임의의 변형일 수 있다. 예를 들면, 위치 27은 큰 지방족 아미노산, 선택적으로 Leu로 치환될 수 있고, 위치 28의 Asn은 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Ala으로 치환될 수 있고, 및/또는 위치 29의 Thr는 작은 지방족 아미노산, 선택적으로 Gly으로 치환될 수 있다. 대안으로, 유사체는 위치 27 및/또는 28에서의 이러한 아미노산 변형을 포함할 수 있다.

[0859]

상기 예시적인 양태의 유사체는 1-9개 또는 1-6개 추가 아미노산 변형, 가령 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 또는 9개 추가 아미노산 변형을 더 포함할 수 있는데, 예를 들면, 여기에서 설명되는 GIP, GLP-1, 및 글루카곤 수용체에서 활성을 증가 또는 감소시키고, 용해도를 개선시키고, 또는 순환계에서 작용 기간 또는 반감기를 개선시키고, 작용 개시를 지연시키고, 또는 안정성을 증가시키는 변형이다. 유사체는 예를 들면, 위치 12에서의 아미노산 변형, 선택적으로 Ile로 치환, 및/또는 위치 17 및 18의 아미노산 변형, 선택적으로 위치 17은 Q로 치환하고, 그리고 위치 18은 A로 치환하고, 및/또는 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096), 또는 서열 번호: 1095 또는 1096에 대하여 하나 이상의 보존성 치환을 함유하는 서열을 C-말단에 추가하는 것을 더 포함할 수 있다. 유사체는 다음의 하나 이상의 변형을 포함할 수 있다:

[0860]

(i) 위치 2의 Ser은 D-Ser, Ala, D-Ala, Gly, N-메틸-Ser, AIB, Val, 또는 α -아미노-N-부틸산으로 치환되며;

[0861]

(ii) 위치 10의 Tyr은 Trp, Lys, Orn, Glu, Phe, 또는 Val으로 치환되며;

[0862]

(iii) 위치 10의 Lys에 아실기의 결합;

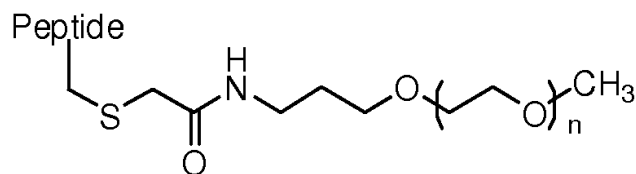
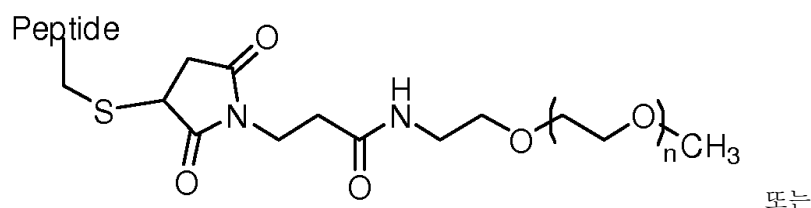
[0863]

(iv) 위치 12의 Lys은 Arg으로 치환;

[0864]

(v) 위치 16의 Ser은 Glu, Gln, 호모글루타민산, 호모시스테인산, Thr, Gly, 또는 AIB으로 치환;

- [0865] (vi) 위치 17의 Arg은 Gln으로 치환;
- [0866] (vii) 위치 18의 Arg은 Ala, Ser, Thr, 또는 Gly으로 치환;
- [0867] (viii) 위치 20의 Gln은 Ala, Ser, Thr, Lys, 시트루린, Arg, Orn, 또는 AIB으로 치환;
- [0868] (ix) 위치 21의 Asp은 Glu, 호모글루타민산, 호모시스테인산으로 치환;
- [0869] (x) 위치 23의 Val은 Ile으로 치환;
- [0870] (xi) 위치 24의 Gln은 Asn, Ala, Ser, Thr, 또는 AIB으로 치환; 그리고
- [0871] (xii) 위치 2, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28, 및 29중 임의의 위치에 서의 보존성 치환.
- [0872] 일부 양태들에서, 유사체는 (i) 내지 (xii)의 변형 조합을 포함한다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 3의 아미노산 변형(가령, Gln을 Glu으로 치환)을 포함하는데, 여기서 유사체는 글루카곤 수용체에서 글루카곤 활성의 1% 미만을 가진다. 대안으로 또는 추가적으로, 유사체는 위치 7에서 아미노산 변형(가령, Thr을 하이드록실기가 없는 아미노산, 가령, Abu 또는 Ile으로 치환), 위치 27 또는 28의 아미노산의 C-말단 아미노산의 결손으로, 27- 또는 28-개 아미노산 펩티드가 생성되는 변형 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 여기서 유사체는 GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 10% 미만을 가진다.
- [0873] 예시적인 양태에 대하여, 유사체는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결될 수 있다. 일부 양태들에서, 유사체는 아미노산 위치 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40의 아미노산, 또는 C-말단의 아미노산에 있는 친수성 모이어티에 공유적으로 연결된다. 특정 양태에서, 유사체는 C-말단 연장 (가령, 서열 번호: 1095의 아미노산 서열) 및 친수성 모이어티를 포함하는 추가 아미노산을 포함하며, 이러한 친수성 모이어티는 유사체의 위치 40에 공유적으로 연결된다.
- [0874] 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 유사체의 Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌에 공유적으로 연결된다. Lys, Cys, Orn, 호모시스테인, 또는 아세틸-페닐알라닌은 글루카곤 서열 (서열 번호: 1001)에 고유한 아미노산이거나 또는 서열 번호: 1001의 고유 아미노산을 대체하는 아미노산일 수 있다. 일부 양태들에서, 여기서 친수성 모이어티는 Cys에 부착되며, 친수성 모이어티에 대한 결합은 다음의 구조를 포함할 수 있다



- [0875]
- [0876]
- [0877] 친수성 모이어티를 포함하는 유사체에 대하여, 친수성 모이어티는 여기에서 설명되는 임의의 것들일 수 있다. 가령, 친수성 모이어티의 결합단락에 있는 교시 참고. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다. 특정 양태에서, PEG는 약 1,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons, 가령, 약 20,000 Daltons 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.
- [0878] 스페이스를 통하여 유사체에 부착된 아실 또는 알킬기를 포함하는 유사체의 상기 예시적인 양태에서, 스페이스는 여기에서 설명되는 것과 같은 임의의 스페이스가 될 수 있다. 스페이스는 예를 들면, 길이가 3 내지 10개 원자이고, 예를 들면, 아미노산 (가령, 6-아미노 헥사논산, 여기에서 설명되는 임의의 아미노산), 이가펩티드 (가령, Ala-Ala, β Ala- β Ala, Leu-Leu, Pro-Pro, γ Glu- γ Glu), 삼가펩티드, 또는 친수성 또는 소수성 이중기

능성 스페이스가 될 수 있다. 특정 측면들에서, 스페이스와 아실 또는 알킬기의 전체 길이는 약 14개 내지 약 28개 원자다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu이 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu가 아니다.

[0879] 아실 또는 알킬기는 여기에서 설명되는 것과 같은 임의의 아실 또는 알킬기이며, 이러한 아실 또는 알킬기는 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 것이다. 일부 양태들에서, 아실기는 C4 내지 C30 지방성 아실기, 예를 들면, C10 지방성 아실 또는 알킬기, C12 지방성 아실 또는 알킬기, C14 지방성 아실 또는 알킬기, C16 지방성 아실 또는 알킬기, C18 지방성 아실 또는 알킬기, C20 아실 또는 알킬기, 또는 C22 아실 또는 알킬기 또는 C4 내지 C30 지방성 알킬기다. 특정 양태에서, 아실기는 C12 내지 C18 지방성 아실기(가령, C14 또는 C16 지방성 아실기)다

[0880] 일부 양태들에서, 유사체의 위치 29의 아미노산 말단에 약 1개 내지 약 21개 아미노산 연장부는 GPSSGAPPPS (서열 번호: 1095) 또는 XGPSSGAPPPS (서열 번호: 1096)의 아미노산 서열을 포함하며, 이 서열에서 X는 임의의 아미노산, 또는 GPSSGAPPPK (서열 번호: 1170) 또는 XGPSSGAPPPK (서열 번호: 1171) 또는 XGPSSGAPPPSK (서열 번호: 1172)이며, 여기서 X는 Gly 또는 작은, 지방족 또는 비-극성 또는 약간의 극성 아미노산이다. 일부 양태들에서, 약 1개 내지 약 21개 아미노산은 서열 번호: 1095, 1096, 1170, 1171 또는 1172에 대해 하나 이상의 보존성 치환을 함유하는 서열을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-연장된 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 또는 43에 위치한다. 특정 양태에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 C-말단-연장된 유사체의 위치 40에 위치한다.

[0881] GIP 항진제는 GIP 항진제 활성을 보유하는 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 선택적인 추가 변형을 가진, 임의의 아미노산 서열, 가령, 서열 번호: 1005-1094의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드일 수 있다. 특정 양태에서, GIP 항진제는 임의의 서열 번호: 1099-1262의 아미노산을 포함한다.

[0882] **Class 3 글루카곤 관련된 펩티드**

[0883] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드이며, 이 펩티드는 여기에서 설명되고, 그리고 국제 특허 출원 PCT/US2009/47438 (2009년 6월 16일자 출원됨), 국제 특허 출원 공개 WO 2008/101017 (2008년 8월 21일자로 공개됨), 그리고 U.S. 가출원 61/090,412 및 U.S. 출원 61/177,476에서 설명되고 있으며, 이들의 내용은 전문이 참고문헌에 통합된다.

[0884] 다음 단락에서 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드와 관련하여 언급된 일부 생물학적 서열은 국제 특허 출원 PCT/US2009/47438에 기재된 서열 번호: 1-656에 대응한다.

[0885] **활성**

[0886] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서의 증가된 활성을 나타내는 펩티드일 수 있고, 그리고 추가 양태에서 강화된 생체물리학적 안정성 및/또는 수성 용해도를 나타낸다. 추가로, 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에 대해 글루카곤 수용체의 고유 글루카곤의 선택성을 상실하였고, 따라서 이들 두 가지 수용체의 공동-항진제를 나타낸다. Class 3 글루카곤 관련된 펩티드내의 선택된 아미노산 변형은 글루카곤 수용체에 대해 GLP-1 수용체에서 펩티드의 상대적 활성을 조절할 수 있다. 따라서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에 대해 글루카곤 수용체에서 더 높은 활성을 가지는 글루카곤/GLP-1 공동-항진제일 수 있고, 글루카곤/GLP-1 공동-항진제는 두 가지 수용체 모두에서 거의 등가의 활성을 가지거나, 또는 글루카곤/GLP-1 공동-항진제는 글루카곤 수용체에 대해 GLP-1 수용체에서 더 높은 활성을 가진다. 후자 범주의 공동-항진제는 글루카곤 수용체에 대해 거의 활성을 나타내지 않거나 또는 활성이 없지만, 고유 GLP-1와 동일한 또는 더 나은 효능으로 GLP-1 수용체를 활성화시키는 능력은 보유하도록 만들 수 있다. 이러한 임의의 공동-항진제는 강화된 생체물리학적 안정성 및/또는 수성 용해도를 부여하는 변형 또한 포함할 수 있다.

[0887] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 변형은 고유 GLP-1에 대해 GLP-1 수용체에서 최소한 약 1% (최소한 약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%를 포함) 내지 약 200% 이상의 활성을 가지고, 고유 글루카곤에 대해 글루카곤 수용체에서 최소한 약 1% (약 1.5%, 2%, 5%, 7%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 75%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450% 포함) 내지 약 500% 이상의 활성을 가지는 펩티드를 생산하도록 변형이 이루어질 수 있다. 고유 글루카곤의 아미노산 서열은 서열 번호: 1이며, GLP-1(7-36)아미드의 아미노산 서열은 서열 번호: 52이며, 그리고 GLP-1(7-37)산의 아미노산 서열은 서열 번호: 50이다. 예시적인 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 글루카곤의 활성의 최소한 10%를 나타낼 수 있고, 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 최소한 50%, 또는 글

루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 40% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 40%, 또는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 60% 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 최소한 60%를 나타낼 수 있다 .

[0888] GLP-1 수용체와 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 선택성은 글루카곤/GLP-1 활성의 상대적 비율 (고유 글루카곤에 대한 글루카곤 수용체의 펩티드 활성을 고유 GLP-1에 대한 GLP-1 수용체에서의 펩티드 활성으로 나눔)로 나타낼 수 있다. 예를 들면, 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤의 활성의 60% 및 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 60%를 나타내는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 1:1 비율의 글루카곤/GLP-1 활성을 가진다. 글루카곤/GLP-1 활성의 예시적인 비율은 약 1:1, 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 또는 10:1, 또는 약 1:10, 1:9, 1:8, 1:7, 1:6, 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 또는 1:1.5을 포함한다. 예로서, 글루카곤/GLP-1 활성 비율이 10:1은 GLP-1 수용체에 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성이 10배가 된다는 것이다. 유사하게, GLP-1/글루카곤 활성의 비율이 10:1이라는 것은 글루카곤 수용체에 비교하여 GLP-1 수용체에 대한 선택성이 10배라는 것을 말한다.

[0889] 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 10% 이하를 가지는데, 가령 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상 약 10% 미만이며, GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다. 예를 들면, 여기에서 설명되는 예시적인 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤 활성의 약 0.5%, 약 1% 또는 약 7%를 가지며, GLP-1 수용체에 대한 GLP-1 활성의 최소 20%를 나타낸다.

[0890] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체, 또는 GLP-1 수용체, 또는 이들 둘 모두에서 감소된 또는 증가된 활성을 가지는 글루카곤 펩티드일 수 있다. Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 GLP-1 수용체에 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 변형된 선택성을 가지는 글루카곤 펩티드일 수 있다.

[0891] 따라서, 여기에서 설명되는 것과 같이, 개선된 용해도 및/또는 안정성을 나타내는 고효능 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드가 제공된다. 예시적인 고효능 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최소한 약 200%를 나타내며, 그리고 선택적으로 pH 6 내지 8, 또는 6 내지 9, 또는 7 내지 9사이 (가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25℃에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유한다(가령 고유 펩티드의 5% 이하가 분해되거나 절단된다). 또다른 예로서, 예시적인 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 및 GLP-1 수용체 모두에서(약 1:3 내지 3:1 사이의 비율, 또는 약 1:2 내지 2:1 사이의 비율) 약 40% 이상 또는 약 60% 이상의 활성을 나타내고, 선택적으로 pH 6 내지 8, 또는 6 내지 9, 또는 7 내지 9사이(가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25℃에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유한다. 또 다른 예시적인 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 175% 이상 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 20% 이상을 나타내고, 선택적으로 선택적으로 pH 6 내지 8, 또는 6 내지 9, 또는 7 내지 9사이(가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25℃에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유한다. 또 다른 예시적인 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 10% 이하의, 그러나 0.1%, 0.5% 또는 1% 이상을 나타내고 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%이상을 나타내며, 선택적으로 선택적으로 pH 6 내지 8, 또는 6 내지 9, 또는 7 내지 9사이(가령 pH 7)에서 최소한 1 mg/mL 농도에서 가용성이며, 그리고 선택적으로 25℃에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 95%를 보유한다. 일부 양태들에서, 이러한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤내에 대응하는 위치에서 최소한 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개 또는 28개의 자연 발생적 아미노산을 보유한다 (가령, 자연 발생적 글루카곤에 비교하여 1-7개, 1-5개 또는 1-3 개의 변형을 가짐).

[0892] **글루카곤 활성에 영향을 주는 변형**

[0893] 고유 글루카곤 (서열 번호: 1) 위치 16에서 아미노산 변형에 의해 글루카곤 수용체에서의 증가된 활성이 제공된다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 수용체에서 펩티드 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 (서열 번호: 1)의 야생형 펩티드에 대해 변형된 글루카곤 항진제다. 고유 글루카곤 (서열

번호: 1)의 위치 16의 정상적으로 발생하는 세린은 입증된 시험관 모델 분석에서 cAMP 합성을 촉진시키는 능력에 대해 (실시예 5 참고) 글루카곤의 효능을 강화시키기 위하여 선택된 산성 아미노산으로 치환될 수 있다. 더 구체적으로, 이러한 치환은 글루카곤 수용체에서 유사체의 효능을 최소한 2-배, 4-배, 5-배, 그리고 최대 10-배 이상 강화시킨다. 이러한 치환은 또한 고유 글루카곤에 비교하여 GLP-1 수용체에서 유사체의 활성을 최소한 5-배, 10-배, 또는 15-배 강화시킬 수 있지만, 그러나 GLP-1 수용체에 대해 글루카곤 수용체에 대한 선택성은 유지된다.

[0894] 비-제한적인 예로서, 위치 16의 자연 발생적 세린을 글루타민산으로 치환하거나 또는 4개 원자 길이의 측쇄를 가지는 또다른 음하전된 아미노산으로, 또는 대안으로 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호모시스테인산, 또는 최소한 한 개의 이형원소(가령 N, O, S, P)와 약 4개(또는 3-5개) 원자 길이의 측쇄를 포함하는 측쇄가 있는 하전된 아미노산중 하나로 치환에 의해 이러한 강화된 효능이 제공될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 고유 글루카곤의 위치 16의 세린 잔기는 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산, 호모시스테인산, 트레오닌, 또는 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태에 따르면, 고유 글루카곤의 위치 16의 세린 잔기는 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되며, 그리고 일부 양태들에서, 세린 잔기는 글루타민산으로 치환된다.

[0895] 일부 양태들에서, 강화된 효능의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 2, 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 서열 번호: 5, 서열 번호: 6, 서열 번호: 7의 펩티드를 포함하거나 또는 서열 번호:5의 글루카곤 항진제 유사체를 포함한다. 일부 양태에 따르면, 야생형 글루카곤에 비교하여 글루카곤 수용체에서 강화된 효능을 가지는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드가 제공되는데, 여기서 펩티드는 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9 또는 서열 번호: 10의 서열을 포함하며, 여기서 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에 비교하여 글루카곤 수용체에 대한 선택성을 유지한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 수용체에 대한 강화된 특이성을 가지는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 8, 서열 번호: 9, 서열 번호: 10의 펩티드를 포함하거나 또는 이의 글루카곤 항진제 유사체를 포함하며, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 이의 고유 카르복실산기를 유지한다. 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-COOH}$ (서열 번호: 10)의 서열을 포함하며, 여기서 펩티드는 실시예 5의 시험관 cAMP 분석으로 측정하였을 때, 고유 글루카곤에 비교하여 글루카곤 수용체에 서 약 5배 강화된 효능을 나타낸다.

[0896] 위치 3에서의 아미노산 변형, 가령 위치 3의 자연 발생적 글루타민의 치환에 의해 글루카곤 수용체 활성이 감소되거나, 유지되거나 또는 강화될 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 3의 아미노산을 산성, 염기성, 또는 소수성 아미노산 (글루타민산, 오르니틴, 노르루이신)으로 치환되면 글루카곤 수용체 활성이 실질적으로 감소 또는 파괴된다는 것을 볼 수 있었다. 예를 들면, 글루타민산, 오르니틴, 또는 노르루이신으로 치환된 유사체는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 10% 이하, 가령 약 1-10%, 또는 약 0.1-10%, 또는 약 0.1% 이상 그러나 약 10% 미만을 가지면서, GLP-1 수용체에서 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다. 예를 들면, 여기에서 설명되는 예시적인 유사체는 고유 글루카곤 활성의 약 0.5%, 약 1% 또는 약 7%를 가지면서, GLP-1 수용체에서의 GLP-1 활성의 최소한 20%를 나타낸다. 특히, 여기에서 설명되는 글루카곤 유사체, 글루카곤 항진제 유사체, 글루카곤 공동-항진제, 및 글루카곤/GLP-1 공동-항진제 분자를 포함하는 임의의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 3에서의 변형, 가령, Gln이 Glu으로 치환되어, 고선택성 펩티드, 가령, 글루카곤 수용체에 대한 선택성과 비교하였을 때, GLP-1 수용체에 대해 10배의 선택성을 가진 펩티드를 만들기 위해 변형될 수 있다.

[0897] 또 다른 양태에서, 임의의 Class 3 글루카곤 펩티드의 위치 3의 자연 발생적 글루타민은 글루카곤 수용체에서의 활성의 실질적인 손상 없이 글루타민 유사체로 치환될 수 있고, 그리고 일부 경우에, 여기에서 설명되는 것과 같이 글루카곤 수용체 활성의 강화된 활성을 가지도록 치환될 수 있다. 특이적 양태, 위치 3의 아미노산은 Dab(Ac)으로 치환된다. 예를 들면, 글루카곤 항진제는 서열 번호: 595, 서열 번호: 601 서열 번호: 603, 서열 번호: 604, 서열 번호: 605, 및 서열 번호: 606의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0898] 위치 2의 변형 (가령, 위치 2의 AIB) 및 일부 경우에는 위치 1의 변형으로 글루카곤 활성이 감소될 수 있다는 것이 관찰되었다. 글루카곤 활성에서의 이러한 감소는 여기에서 설명되는 수단을 통하여, 예를 들면, 위치 i 와 i+4, 가령, 위치 12와 16, 16과 20, 또는 20과 24의 아미노산의 측쇄 간에 공유 결합을 통하여, 글루카곤의 C-말단 부분에 있는 알파-나선 구조를 안정화시킴으로써 복원될 수 있다. 일부 양태들에서, 이러한 공유 결합은 위치 16의 글루타민산과 위치 20의 리신 사이의 락탐 다리다. 일부 양태들에서, 이러한 공유 결합은 락탐 다리이외의 분자내 다리다. 예를 들면, 적합한 공유 결합 방법은 하나 이상의 임의의 올레핀 자위전환, 란티오

닌-기반 고리화, 이황화물 다리 또는 변형된 황-함유 다리 형성, α , ω -디아미노알칸 테터의 이용, 금속-원자 다리의 형성, 및 다른 펩티드 고리화 수단들을 포함한다.

[0899] **GLP-1 활성에 영향을 주는 변형**

[0900] GLP-1 수용체에서의 강화된 활성은 C-말단 아미노산의 카르복실산을 아마이드 또는 에스테르와 같은 중성-하전기로 대체하여 제공된다. 일부 양태들에서, 이러한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 20의 서열을 포함하며, 여기서 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산에 볼 수 있는 카르복실산기 위치에 아마이드기를 가진다. 이러한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 및 GLP-1 수용체 모두에서 강력한 활성을 가지며, 따라서 이들 두 수용체에서 공동-항진제로 작용한다. 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 및 GLP-1 수용체 공동-항진제이며, 여기서 펩티드는 서열 번호: 20의 서열을 포함하며, 여기서 위치 28의 아미노산은 Asn 또는 Lys이며, 위치 29의 아미노산은 Thr-아미드이다.

[0901] GLP-1 수용체에서 증가된 활성은 글루카곤의 C-말단 부분 (가령, 잔기 12-29 부근)내의 알파-나선을 안정화시키는 변형에 의해 제공된다.

[0902] 일부 양태들에서, 이러한 변형은 세 개의 개입 아미노산에 의해 떨어져 있는 두 개 아미노산의 측쇄 (가령, 위치 i의 아미노산과 위치 i+4의 아미노산, 여기서 i는 12 내지 25 사이의 임의의 정수임), 두 개의 개입 아미노산에 의해 떨어져 있는 두 개의 아미노산 측쇄, 가령, 위치 j의 아미노산과 위치 j+3의 아미노산의 측쇄(여기서 j는 12 내지 27 사이의 임의의 정수임), 또는 6개의 개입 아미노산에 의해 떨어져 있는 두 개의 아미노산 측쇄, 가령, 위치 k의 아미노산과 위치 k+7의 아미노산의 측쇄(여기서 k는 12와 22 사이의 임의의 정수임) 사이에 분자내 다리의 형성에 의해 허용된다. 예시적인 양태들에서, 다리 또는 링커는 길이가 약 8 (또는 약 7-9)개 원자이며, 위치 12와 16, 또는 위치 16과 20, 또는 위치 20과 24, 또는 위치 24와 28의 아미노산의 측쇄 간에 형성된다. 두 개의 아미노산 측쇄는 비-공유 결합, 가령, 수소-결합, 염 다리 형성과 같은 이온성 상호작용, 또는 공유 결합을 통하여 서로 연결될 수 있다.

[0903] 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제 활성을 나타내며, 그리고 서열 번호: 11, 47, 48 및 49로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 측쇄는 서로 공유적으로 결합되며, 그리고 일부 양태들에서, 두 개의 아미노산이 서로 결합되어 락탐 링을 형성한다.

[0904] 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 45를 포함하며, 여기서 최소한 하나의 락탐 링은 아미노산 쌍 12와 16, 16과 20, 20과 24 또는 24와 28로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 쌍의 측쇄 간에 형성된다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 20의 글루카곤 펩티드 유사체를 포함하며, 여기서 펩티드는 위치 12와 16 또는 위치 16과 20의 아미노산에서 형성된 분자내 락탐 다리를 포함한다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 20의 서열을 포함하며, 여기서 분자내 락탐 다리는 위치 12와 16, 위치 16과 20, 또는 위치 20과 24의 아미노산 간에 형성되며, 위치 29의 아미노산은 글리신이며, 여기서 서열 번호: 29의 서열은 서열 번호: 20의 C-말단 아미노산에 연결된다. 추가 양태에서, 위치 28의 아미노산은 아스파르트산이다.

[0905] 일부 특정 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 C-말단 부분내 알파-나선 구조의 안정화는 락탐 다리 이외의 분자내 다리 형성을 통하여 이루어진다. 예를 들면, 적합한 공유 결합 방법은 하나 이상의 임의의 올레핀 자위전환, 판티오닌-기반 고리화, 이황화물 다리 또는 변형된 황-함유 다리 형성, α , ω -디아미노알칸 테터의 이용, 금속-원자 다리의 형성을 포함하며, 다른 펩티드 고리화 수단들을 이용하여 알파 나선을 안정화시킨다.

[0906] 더욱이, GLP-1 수용체에서의 강화된 활성은 원하는 활성을 유지하는 위치에 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산의 의도적 도입을 통하여 글루카곤 펩티드의 C-말단 부분(아미노산 12-29 주변)내의 알파-나선 구조를 안정화시켜 이루어질 수 있다. 이러한 펩티드는 분자내 다리가 부족한 펩티드로 간주될 수 있다. 일부 측면에서, 알파-나선의 안정화는 염 다리 또는 공유 결합과 같은 분자내 다리의 도입없이 이러한 방식으로 이루어진다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드의 1개, 2개, 3개, 4개 이상의 위치가 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환된다. 예를 들면, 염 다리 또는 락탐없이 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16을 아미노 이소부틸산 (AIB)으로 치환하면 GLP-1 활성이 강화된다. 일부 양태들에서, 위치 16, 20, 21 또는 24중 하나, 둘 또는 셋 이상이 AIB으로 치환된다.

[0907] GLP-1 수용체에서의 강화된 활성은 위치 20의 아미노산 변형에 의해 이루어질 수 있다. 일부 양태들에서, 위치

20의 글루카곤은 하전된 또는 수소-결합의 능력을 가지고, 길이가 최소한 약 5 (또는 약 4-6) 원자인 측쇄를 보유하는 또 다른 친수성 아미노산, 예를 들면, 리신, 시트루린, 아르기닌, 또는 오르니틴으로 대체된다.

[0908] 서열 번호: 26의 C-말단 연장부를 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에서 GLP-1 수용체의 증가된 활성이 설명된다. 서열 번호: 26을 포함하는 이러한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 GLP-1 활성은 여기에서 설명되는 것과 같이 위치 18, 28 또는 29, 또는 위치 18 및 29에서 아미노산 변형에 의해 추가 증가될 수 있다.

[0909] 위치 10의 아미노산이 Trp으로 변형되면 GLP-1 효능이 추가로 적당하게 증가될 수 있다.

[0910] GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 이러한 변형이 단독으로 있는 것보다 이러한 변형이 복합되면 더 높은 GLP-1 활성을 제공할 수 있다. 예를 들면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 16, 위치 20, 그리고 C-말단 카르복실산 기에서의 변형과, 선택적으로 위치 16과 20사이의 공유결합을 포함할 수 있고; Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 16과 C-말단 카르복실산기에서의 변형을 포함할 수 있고; Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 16 및 20에서의 변형과, 선택적으로 위치 16과 20의 아미노산 간의 공유 결합을 포함할 수 있고; 또는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 위치 20과 C-말단 카르복실산기에서의 변형을 포함할 수 있고; 선택적 단서 조항으로 위치 12의 아미노산은 Arg이 아니거나; 또는 선택적 단서 조항으로 위치 9의 아미노산은 Glu이 아니다.

[0911] **용해도에 영향을 주는 변형**

[0912] **친수성 모이어티의 추가**

[0913] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 글루카곤에 대한 높은 생물학적 활성은 생리학적 pH에서 펩티드 용해도 및 수성 용액에서의 안정성을 개선시키기 위하여 추가 변형될 수 있다. 여기에서 설명되는 친수성 모이어티는 추가 논의되는 것과 같이, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 부착될 수 있다.

[0914] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 9 또는 서열 번호: 10을 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 17, 21 및 24로 친수성 기를 도입시키면 생리학적 pH를 가진 용액내에서 고효능 글루카곤 유사체의 용해도 및 안정성이 개선될 것으로 기대된다. 순환계에서 연장된 반감기로 판단되는 것과 같이 이러한 기들의 도입은 또한 작용 기간을 연장시킨다.

[0915] 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18 및 서열 번호: 19로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하며, 여기서 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 16, 17, 21 또는 24 중 하나에 있는 아미노산 잔기의 측쇄는 약 500 내지 약 40,000 Daltons 범위로부터 선택된 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 더 포함한다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 500 내지 약 5,000 Daltons 범위로부터 선택된 분자량을 가진다. 또 다른 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 10,000 내지 약 20,000 Daltons의 분자량을 가진다. 다른 예시적인 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 20,000 내지 약 40,000 Daltons의 분자량을 가진다.

[0916] 적합한 친수성 모이어티는 여기에서 설명되는 친수성 모이어티, PEG의 동종폴리머 또는 코폴리머, 및 PEG의 모노메틸-치환된 폴리머 (mPEG)를 포함하는 당업계에 공지된 임의의 수용성 폴리머를 포함한다. 일부 양태에 따르면, 친수성기는 폴리에틸렌 (PEG) 쇄를 포함한다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 6 또는 서열 번호: 7의 서열을 포함하며, 여기서 PEG 쇄는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 21 및 24에 존재하는 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결되며, 그리고 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 카르복실산기를 가진다. 일부 양태에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 500 내지 약 10,000 Daltons 범위로부터 선택된 평균 분자량을 가진다.

[0917] 일부 양태에 따르면, 폐결화된 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 공유적으로 결합된 두 개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 포함하며, 여기서 글루카곤 쇄의 전체 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons를 포함한다. 일부 양태들에서, 폐결화된 글루카곤 항진제는 서열 번호: 5로 구성된 펩티드를 포함하거나 또는 서열 번호: 5의 글루카곤 항진제 유사체를 포함하며, 여기서 PEG 쇄는 위치 21 및 위치 24의 아미노산 잔기에 공유적으로 연결되며, 그리고 여기서 두 개의 PEG 쇄의 복합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다.

[0918] **하전된 C-말단**

[0919] 서열 번호: 20을 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 용해도는 예를 들면, 서열 번호: 20의 글루카곤

펩티드의 C-말단 부분에, 바람직하게는 위치 27의 C-말단 부분에 1개, 2개, 3개 이상의 하전된 아미노산을 도입시켜 추가 개선될 수 있다. 이러한 하전된 아미노산은 가령, 위치 28 또는 29에 있는 고유 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환시키거나, 또는 대안으로 위치 27, 28 또는 29 다음에 하전된 아미노산을 추가시킴으로써 도입될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된 아미노산이다. 글루카곤 활성을 유지시키면서 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 추가적으로 변형, 가령 보존성 치환이 있을 수 있다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 20의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 유사체가 제시되는데, 여기서 유사체는 위치 17-26에 1개 내지 2개의 아미노산 치환에 의해 서열 번호: 20과는 상이하게 되며, 그리고 일부 양태들에서, 유사체는 위치 20에서의 아미노산 치환에 의해 서열 번호: 20과는 상이하게 된다.

[0920] **아실화/알킬화**

[0921] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 펩티드는 아실 또는 알킬기, 가령, C4 내지 C30 아실 또는 알킬기를 포함하도록 변형된다. 일부 측면에서, 아실기 또는 알킬기는 아미노산 상의 자연 발생적인 것이 아니다. 특정 측면에서, 아실 또는 알킬기는 임의의 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 것이다. 아실화 또는 알킬화는 순환계에서의 반감기를 연장 및/또는 DPP-IV와 같은 프로테아제에 저항성을 개선 및/또는 저항성 작용 개시의 지연 및/또는 작용 기간을 연장시킬 수 있다. 아실화후에 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 글루카곤 수용체 및 GLP-1 수용체에서 활성이 실질적으로 강화되지 않는다면, 이들 활성은 유지된다. 추가로, 아실화된 유사체의 효능은 실질적으로 강화되지 않는다면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아실화안된 것과 맞먹었다.

[0922] 일부 양태들에서, 본 발명은 글루카곤 펩티드의 위치 10의 아미노산에 공유적으로 연결된 아실기 또는 알킬기를 포함하도록 변형된 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드를 제공한다. 글루카곤 펩티드는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 위치 10의 아미노산과 아실기 또는 알킬기 사이에 스페이스를 더 포함할 수 있다. 전술한 임의의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 두 개의 아실기 또는 두 개의 알킬기, 또는 이의 조합을 포함한다.

[0923] 본 발명의 특이적 측면에서, 아실화된 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 임의의 서열 번호: 534-544 및 546-549의 아미노산 서열을 포함한다.

[0924] **C-말단 절두(truncation)**

[0925] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 및 GLP-1 수용체에서의 활성 및/또는 효능에 영향을 주지 않고, 글루카곤 펩티드의 C-말단(가령, 위치 29 및/또는 28)의 하나 또는 두 개의 아미노산을 절두 또는 결손에 의해 추가 변형된다. 이점에 있어서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 선택적으로 여기에서 설명되는 하나 이상의 변형을 가지는, 고유 글루카곤 펩티드 (서열 번호: 1)의 아미노산 1-27 또는 1-28을 포함할 수 있다.

[0926] 일부 양태들에서, 절두된 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 550 또는 서열 번호: 551을 포함한다. 또 다른 양태에서, 절두된 글루카곤 항진제 펩티드는 서열 번호: 552 또는 서열 번호: 553을 포함한다.

[0927] **C-말단 연장**

[0928] 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단에 제2 펩티드, 예를 들면, 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 또는 서열 번호: 28를 추가시켜 변형된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 서열 번호: 19, 서열 번호: 66, 서열 번호: 67, 서열 번호: 68, 및 서열 번호: 69로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 가지는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 제 2 펩티드에 펩티드 결합을 통하여 공유적으로 결합되며, 여기서 제 2 펩티드는 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 및 서열 번호: 28로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. C-말단 연장부를 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 추가 구체예에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 29의 트레오닌은 글리신으로 대체된다. 위치 29의 트레오닌이 글리신으로 치환되며, 그리고 서열 번호: 26의 카르복시 말단 연장부를 포함하는 Class 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 26의 카르복시 말단 연장을 포함하도록 변형된 고유 글루카곤의 GLP-1 수용체에 대한 효능의 4배의 효능을 가진다. GLP-1 수용체에서의 효능은 위치 18의 고유 아르기닌이 알라닌으로 치환되면 추가 강화될 수 있다.

[0929] 따라서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 27 (KRNRNNIA) 또는 서열 번호: 28의 카르복시 말단 연장부를 가질 수 있다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 33 또는 서열 번호: 20을 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 27 (KRNRNNIA) 또는 서열 번호: 28을 더 포함한다. 더 구체적으로, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 10, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13 서열 번호: 14 및 서열 번호: 15로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하며, 글루카곤 펩티드의 아미노산

29에 연결된 서열 번호: 27 (KRNRRNNIA) 또는 서열 번호: 28의 아미노산 서열을 더 포함한다. 더 구체적으로, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 10, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 서열 번호: 66, 서열 번호: 67, 서열 번호: 68, 서열 번호: 69, 서열 번호: 55 및 서열 번호: 56으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하며, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 26 (GPSSGAPPPS) 또는 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 더 포함한다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 64의 서열을 포함한다.

[0930] 기타 변형

[0931] 글루카곤 수용체 활성을 증가 또는 감소시키고, 그리고 GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에서 상기 설명된 임의의 변형을 개별적으로 또는 복합하여 적용할 수 있다. GLP-1 수용체 활성을 증가시키는 이러한 변형의 조합은 이러한 임의의 단독 변형보다는 일반적으로 더 큰 GLP-1 활성을 제공한다. 여기에서 설명되는 임의의 변형은 또한 다른 원하는 성질, 가령 증가된 용해도 및/또는 안정성 및/또는 작용 기간을 부여하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대하여 여기에서 설명되는 기타 변형과 복합될 수 있다. 대안으로, 상기에서 언급된 임의의 변형은 용해도 또는 안정성 또는 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대하여 여기에서 설명되는 기타 변형과 복합될 수 있다. 예시적인 변형은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다:

[0932] (A) 용해도 개선, 예를 들면, 고유 글루카곤의 C-말단 부분, 바람직하게는 위치 27의 C-말단 위치에 1개, 2개 또는 3개 이상의 하전된 아미노산을 도입시켜 용해도 개선. 이러한 하전된 아미노산은 위치 28 또는 29의 고유 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환, 또는 대안으로 가령, 위치 27, 28 또는 29 다음에 하전된 아미노산을 추가하여 도입될 수 있다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된다. 다른 양태에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 양하전된다. 이러한 변형은 용해도를 증가시키는데, 가령 25℃에서 24시간 후에 측정하였을 때, 약 5.5 내지 8 사이의 주어진 pH, 가령 pH 7에서 고유 글루카곤과 비교하여 최소한 2-배, 5-배, 10-배, 15-배, 25-배, 30-배 이상의 용해도를 제공한다;

[0933] (B) 여기에서 설명되는 것과 같이, 가령, 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29, 또는 펩티드의 C-말단 아미노산에 폴리에틸렌 글리콜 쇄와 같은 친수성 모이어티의 추가에 의해 용해도 증가 및 순환계에서 작용 기간 또는 반감기의 증가;

[0934] (C) 위치 15의 아스파르트산의 변형, 예를 들면, 결손 또는 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환에 의해 안정성을 증가. 이러한 변형은 5.5 내지 8의 pH, 특히 산 또는 알칼리 완충액에서 분해 또는 절단을 감소시킬 수 있고, 예를 들면, 25℃에서 24시간 후 고유 펩티드의 최소한 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%를 유지한다.

[0935] (D) 위치 27의 메티오닌을 변형, 예를 들면, 루이신 또는 노르루이신으로 치환시켜 안정성을 증가. 이러한 변형은 산성 분해를 감소시킬 수 있다. 위치 20 또는 24의 Gln을 변형, 가령 Ser, Thr, Ala 또는 AIB으로 치환에 의해 안정성이 또한 증가될 수 있다. 이러한 변형은 Gln의 아미드 제거를 통하여 발생하는 분해를 감소시킬 수 있다. 위치 21의 Asp를 변형, 가령 Glu으로 치환시켜 안정성이 증가될 수 있다. 이러한 변형은 환형 숙시니미드 중간생성물의 형성에 이어 이소-아스파르트레이트로의 이성체화를 위하여 Asp의 탈수를 통하여 발생하는 분해를 감소시킬 수 있다.

[0936] (E) 여기에서 설명되는 것과 같이, 위치 1 또는 2의 아미노산을 DPP IV 저항성 아미노산으로 변형시키고, 그리고 위치 2의 아미노산은 N-메틸-알라닌으로 변형시키는 것을 포함하여, 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP IV) 절단에 대한 저항성 증가;

[0937] (F) 활성에 실질적으로 영향을 주지 않는 비-보존성 또는 보존성 치환, 추가 또는 결손, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29의 하나 이상의 위치에서의 보존성 치환; 위치 27, 28 또는 29중 하나 이상에서 아미노산 결손; 아미노산 29의 결손과, 선택적으로 C-말단 카르복실 산기를 대신하여 C-말단 아미드 또는 에스테르의 조합;

[0938] (G) 여기에서 설명되는 것과 같이 C-말단 연장 추가;

[0939] (H) 여기에서 설명되는 것과 같이, 글루카곤 펩티드의 아실화 또는 알킬화에 의해 순환계에서 반감기 증가 및/또는 작용 기간의 연장 및/또는 작용 개시의 지연;

- [0940] (I) 여기에서 설명되는 것과 같이 동종이량체화 또는 이종이량체화.
- [0941] 기타 변형은 위치 1의 His을 큰, 방향족 아미노산 (가령, Tyr, Phe, Trp 또는 아미노-Phe)으로 치환; 위치 2의 Ser은 Ala으로 치환; 위치 10의 Tyr은 Val 또는 Phe으로 치환; 위치 12의 Lys은 Arg으로 치환; 위치 15의 Asp는 Glu으로 치환; 치환 of 위치 16의 Ser은 Thr 또는 AIB으로 치환을 포함한다.
- [0942] 위치 1의 His을 큰, 방향족 아미노산 (가령, Tyr)으로 비-보존성 치환을 포함하는, GLP-1 활성을 가진 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 여기에서 설명되는 임의의 것과 같은 분자내 다리를 통하여 알파-나선이 안정화된다면, GLP-1 활성을 유지할 수 있다.
- [0943] **콘주게이트 및 융합**
- [0944] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 콘주게이트 모이어티에 선택적으로 공유 결합을 통하여, 그리고 선택적으로 링커를 통하여 연결될 수 있다.
- [0945] Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 또한 융합 펩티드 또는 단백질의 일부분일 수 있고, 여기서 제 2 펩티드 또는 폴리펩티드는 말단, 가령, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 카르복시 말단에 융합되었다.
- [0946] 더 구체적으로, Class 3 글루카곤 관련된 융합 펩티드는 서열 번호: 55, 서열 번호: 9 또는 서열 번호: 10의 글루카곤 항진제를 포함하고, 글루카곤 펩티드의 아미노산 29에 연결된 서열 번호: 26 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 27 (KRNRNNIA) 또는 서열 번호: 28 (KRNR)의 아미노산 서열을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 26 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 27 (KRNRNNIA) 또는 서열 번호: 28 (KRNR)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통하여 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 아미노산 29에 결합된다. 출원인은 엑센딘-4 (가령, 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29)의 C-말단 연장 펩티드를 포함하는 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 융합 펩티드에서, 위치 29의 고유 트레오닌 잔기가 글리신으로 치환되면 GLP-1 수용체 활성이 급격히 증가된다는 것을 발견하였다. 이러한 아미노산 치환은 GLP-1 수용체에 대한 글루카곤 유사체의 친화력을 강화시키기 위하여, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드에 대해 여기에서 설명되는 기타 변형과 함께 이용될 수 있다. 예를 들면, T29G 치환은 S16E 및 N20K 아미노산 치환, 선택적으로 아미노산 16과 20 사이의 락탐 다리, 그리고 여기에서 설명되는 PEG 쉼의 추가와 복합될 수 있다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 64의 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 융합 펩티드의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 부분은 서열 번호: 55, 서열 번호: 2, 서열 번호: 3, 서열 번호: 4, 및 서열 번호: 5로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 위치 17, 21, 24, 또는 C-말단 아미노산에 존재하는, 또는 위치 21과 24 모두에 존재하는 PEG 쉼은 500 내지 40,000 Daltons 범위로 부터 선택된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드 단편은 서열 번호: 7, 서열 번호: 8, 및 서열 번호: 63으로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 PEG 쉼은 500 내지 5,000 달톤 범위로부터 선택된다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 55와 서열 번호: 65의 서열을 포함하는 융합 펩티드이며 여기서 서열 번호: 65의 펩티드는 서열 번호: 55의 카르복시 말단에 연결된다.
- [0947] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 10의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 추가적으로 화학적 변형은 글루카곤 수용체 및 GLP-1 수용체에서의 상대적인 활성이 실질적으로 등가가 되도록 증가된 GLP-1 수용체 효능을 제공한다. 따라서, 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산기를 대신하여 아미드기를 포함하는 말단 아미노산을 포함한다. 글루카곤 수용체와 GLP-1 수용체에서의 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 상대적인 활성은 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 약 40% 내지 약 500% 이상 그리고 GLP-1 수용체에서의 고유 GLP-1 활성의 약 20% 내지 약 200% 이상, 가령 GLP-1 수용체에서 정상적인 글루카곤 활성과 비교하여 가령 50-배, 100-배 이상 증가된 여기에서 설명하는 유사체를 생산하기 위하여 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드를 추가 변형시켜 조절할 수 있다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤 활성의 최대 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 나타낸다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최대 약 100%, 1000%, 10,000%, 100,000%, 또는 1,000,000%를 나타낸다.
- [0948] **예시적인 양태**
- [0949] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 55의 서열을 가지는 글루카곤 유사체가 제공되는데, 여기서 이 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28, 및 29로부터 선택된 1개 내지 3개의 아미노산이 서열 번호: 55와 상이하며, 여기서 글루카곤 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 최소한 20%를

나타낸다.

[0950] 일부 양태에 따르면, 다음의 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공된다:

[0951] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 33)

[0952] 여기서 위치 15의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택되며, 위치 16의 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택되며, 위치 20의 Xaa는 Gln 또는 Lys이며, 위치 24의 Xaa는 Gln 또는 Glu이며, 위치 28의 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이며, 위치 29의 Xaa는 Thr, Gly 또는 산성 아미노산이며, 그리고 R은 COOH 또는 CONH_2 이고, 단서 조항으로 위치 16은 세린이면, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로 위치 16이 세린이고, 위치 24가 Glu이면, 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 일부 양태들에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제는 서열 번호: 33의 서열을 포함하며, 여기서 위치 28의 아미노산은 아스파르트산이고, 위치 29의 아미노산은 글루타민산이다. 또 다른 양태에서, 위치 28의 아미노산은 고유 아스파라긴이고, 위치 29의 아미노산은 글리신이며, 그리고 서열 번호: 29 또는 서열 번호: 65의 아미노산 서열은 서열 번호: 33의 카르복시 말단에 공유적으로 연결된다.

[0953] 일부 양태들에서, 서열 번호: 33의 서열을 포함하는 공동-항진제가 제공되는데 여기서 펩티드의 카르복시 말단에 추가 산성 아미노산이 있다. 추가 양태에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 천연 아미노산의 카르복실산기를 대신하여 아미드를 가진다. 일부 양태들에서, 글루카곤 유사체는 서열 번호: 40, 서열 번호: 41, 서열 번호: 42, 서열 번호: 43 및 서열 번호: 44로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다.

[0954] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 33의 글루카곤 펩티드 유사체가 제공되는데, 여기서 유사체는 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21 및 27에서 선택된 1 내지 3개의 아미노산이 서열 번호: 33과는 상이하며, 단서 조항으로 위치 16의 아미노산이 세린인 경우, 위치 20은 리신이거나, 또는 위치 24의 아미노산과 위치 20 또는 위치 28의 아미노산 사이에 락탐 다리가 형성된다. 일부 양태에 따르면, 유사체는 위치 1, 2, 3, 21 및 27에서 선택된 1 내지 3개의 아미노산에 의해 서열 번호: 33과는 상이하다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 33의 글루카곤 펩티드 유사체는 1 내지 2개의 아미노산에 의해 이 서열과는 상이하며, 또는 일부 양태들에서, 위치 1, 2, 3, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21 및 27에서 선택된 단일 아미노산에 의해 이 서열과는 상이하며, 단서 조항으로 위치 16의 아미노산이 세린인 경우, 위치 20은 리신이거나, 또는 위치 24의 아미노산과 위치 20 또는 위치 28의 아미노산 사이에 락탐 다리가 형성된다.

[0955] 또다른 양태에 따르면, $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Xaa-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 53)의 서열을 포함하는 상대적인 선택성 GLP-1 수용체 항진제가 제공되며, 이 서열에서 위치 3의 Xaa는 Glu, Orn 또는 Nle으로 구성된 아미노산 군으로부터 선택되며, 위치 15의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군으로부터 선택되며, 위치 16의 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 아미노산 군으로부터 선택되며, 위치 20의 Xaa는 Gln 또는 Lys이며, 위치 24의 Xaa는 Gln 또는 Glu이며, 위치 28의 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이며, 위치 29의 Xaa는 Thr, Gly 또는 산성 아미노산이며, 그리고 R은 COOH , CONH_2 , 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29이며, 단서 조항으로 위치 16이 세린인 경우, 위치 20은 Lys이며, 또는 대안으로 위치 16은 세린이고, 위치 24가 Glu이면, 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 일부 양태들에서, 위치 3의 아미노산은 글루타민산이다. 일부 양태들에서, 위치 28 및/또는 29에서 치환된 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다. 일부 양태들에서, 공동-항진제 펩티드를 포함하는 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 33의 서열과, 이 펩티드의 카르복시 말단에 추가된 추가 산성 아미노산을 더 포함한다. 추가 양태에서, 글루카곤 유사체의 카르복시 말단 아미노산은 천연 아미노산의 카르복실산기 대신 아미드를 가진다.

[0956] 일부 양태에 따르면, 다음의 군에서 선택된 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공된다:

[0957] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Xaa-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 34),

[0958] 여기서 위치 15의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 아미노산으로부터 선택되며, 위치 16의 Xaa는 Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 아미노산으로부터 선택되며, 위치 20의 Xaa는 Gln 또는 Lys이며, 위치 24의 Xaa는 Gln 또는 Glu이며, 그리고 위치 28의 Xaa는

Asn, Asp 또는 Lys이고, R은 COOH 또는 CONH₂이고, 위치 29의 Xaa는 Thr 또는 Gly이고, R은 COOH, CONH₂, 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29이며, 단서 조항으로, 위치 16이 세린이면, 위치 20은 Lys이며, 또는 대안으로 위치 16이 세린이면, 위치 24는 Glu이고, 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 일부 양태들에서, R은 CONH₂이며, 위치 15의 Xaa는 Asp이고, 위치 16의 Xaa는 Glu, Gln, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 아미노산으로부터 선택되며, 위치 20과 24의 Xaa는 각각 Gln이며, 위치 28의 Xaa는 Asn 또는 Asp이며, 그리고 위치 29의 Xaa는 Thr이다. 일부 양태들에서, 위치 15 및 16의 Xaa는 각각 Glu이며, 위치 20 및 24의 Xaa는 각각 Gln이며, 위치 28의 Xaa는 Asn 또는 Asp이며, 위치 29의 Xaa는 Thr이며, R은 CONH₂이다.

[0959] 고유 글루카곤 펩티드의 특정 위치는 부모 펩티드의 최소한 일부 활성을 유지하면서, 변형될 수 있다는 것이 보고된 바 있다. 따라서, 글루카곤 수용체에서의 활성은 유지하면서, 서열 번호:11의 펩티드의 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29에 위치한 하나 이상 아미노산이 고유 글루카곤 펩티드에 존재하는 것과는 상이한 아미노산으로 치환될 수 있다는 것을 예측하였다. 일부 양태들에서, 고유 펩티드의 위치 27에 존재하는 메티오닌 잔기가 루이신 또는 노르루이신으로 변화되어 펩티드의 산성 분해를 막는다. 또 다른 양태에서, 위치 20의 아미노산은 Lys, Arg, Orn 또는 시투루렌으로 치환되며 및/또는 위치 21의 아미노산은 Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산으로 치환된다.

[0960] 일부 양태들에서, 서열 번호: 20의 글루카곤 유사체가 제시되는데, 유사체에서 서열 번호: 1의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 27, 28 또는 29에서 선택된 1 내지 6개 아미노산이 유사체의 대응하는 위치와는 상이하며, 단서 조항으로 위치 16의 아미노산이 세린이면, 위치 20은 Lys이고, 또는 대안으로 위치 16이 세린이면, 위치 24는 Glu이고, 위치 20 또는 위치 28은 Lys이다. 또다른 양태에 따르면, 서열 번호: 20의 글루카곤 유사체가 제공되는데, 이 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 27, 28 또는 29에서 선택된 1개 내지 3개의 아미노산은 서열 번호: 1의 대응하는 위치에서의 아미노산과 상이하다. 또 다른 양태에서, 서열 번호: 8, 서열 번호: 9 또는 서열 번호: 11의 글루카곤 유사체가 제공되는데, 이 유사체의 위치 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20 또는 21에서 선택된 1개 내지 2개의 아미노산은 서열 번호: 1의 대응하는 위치에서의 아미노산과 상이하고, 그리고 추가 양태에서, 1 내지 2개의 상이한 아미노산은 고유 글루카곤 서열 (서열 번호: 1)에 존재하는 아미노산에 대해 보존성 아미노산 치환을 나타낸다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14 또는 서열 번호: 15의 글루카곤 펩티드가 제공되는데, 여기서 글루카곤 펩티드는 위치 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 27 또는 29로부터 선택된 위치에서 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 27 또는 29에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다.

[0961] 일부 양태에 따르면, 서열 번호 33의 변이체 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공되는데, 여기서 유사체의 위치 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 27, 28 및 29에서 선택된 1개 내지 10개 아미노산은 서열 번호: 1의 대응하는 각각의 아미노산과는 상이하다. 일부 양태에 따르면, Gln17, Ala18, Glu21, Ile23, Ala24, Val27 및 Gly29로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 서열 번호:33과는 상이한 서열 번호 33의 변이체가 제공된다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호 33의 서열로 된 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공되는데, 여기서 이 변이체의 위치 17-26에서 선택된 1 내지 2개의 아미노산은 서열 번호: 1의 대응 아미노산과는 상이하다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호 33의 서열로 된 변이체가 제공되는데, 여기서 변이체는 Gln17, Ala18, Glu21, Ile23 및 Ala24로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 치환에 의해 서열 번호:33과는 상이하다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호 33의 서열의 변이체가 제공되는데, 여기서 변이체는 위치 18의 아미노산 치환에 의해 서열 번호: 33과 상이하며, 이때 치환된 아미노산은 Ala, Ser, Thr, 및 Gly로부터 선택된다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호 33의 서열의 변이체가 제공되는데, 여기서 변이체는 위치 18의 Ala 아미노산 치환에 의해 서열 번호:33과는 상이하다. 이러한 변이체들은 서열 번호: 55에 포함된다. 또 다른 양태에서, 서열 번호: 33의 서열의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공되는데, 여기서 변이체의 위치 17-22에서 선택된 1 내지 2개 아미노산은 서열 번호: 1의 대응하는 아미노산과 상이하며, 그리고 추가 양태에서, 서열 번호 33의 변이체가 제공되는데, 여기서 변이체는 위치 20 및 21에서 1개 또는 2개 아미노산 치환에 의해 서열 번호:33과는 상이하다. 일부 양태에 따르면, 다음의 서열을 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공된다:

[0962] 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 (서열 번호: 51),

[0963] 여기서 위치 15의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이며, 위치 16의 Xaa는

Ser, Glu, Gln, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이며, 위치 20의 Xaa는 Gln, Lys, Arg, Orn 또는 시트루린이며, 위치 21의 Xaa는 Asp, Glu, 호모글루타민산 또는 호모시스테인산이며, 위치 24의 Xaa는 Gln 또는 Glu이며, 위치 28의 Xaa는 Asn, Lys 또는 산성 아미노산이며, 위치 29의 Xaa는 Thr 또는 산성 아미노산이고, 그리고 R은 COOH 또는 CONH₂이다. 일부 양태들에서, R은 CONH₂이다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 47, 서열 번호: 48 또는 서열 번호: 49의 변이체를 포함하는 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공되며, 여기서 변이체는 위치 20에서의 아미노산 치환에 의해 상기 서열과는 상이하다. 일부 양태들에서, 위치 20에 대한 아미노산 치환은 Lys, Arg, Orn 또는 시트루린으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0964] 일부 양태들에서, 서열 번호: 34의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 항진제가 제공되는데, 여기서 유사체는 위치 2에서 세린을 제외한 아미노산을 가짐으로써 서열 번호:34와는 상이하다. 일부 양태들에서, 세린 잔기는 아미노이소부틸산, D-알라닌으로 치환되며, 그리고 일부 양태들에서, 세린 잔기는 아미노이소부틸산으로 치환된다. 이러한 변형은 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단을 억제하면서 부모 화합물의 고유 효능은 유지시킨다 (가령, 부모 화합물의 효능의 최소한 75%, 80%, 85%, 90%, 95%). 일부 양태들에서, 유사체의 용해도는 고유 글루카곤의 C-말단 부분, 바람직하게는 위치 27의 C-말단 위치에 1개, 2개 이상의 하전된 아미노산을 도입시키면 증가된다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된다. 또 다른 양태에서, 유사체는 고유 아미노산의 위치 28 또는 29에서 치환된 산성 아미노산 또는 서열 번호: 34의 펩티드의 카르복시 말단에 추가된 산성 아미노산을 더 포함한다.

[0965] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 글루카곤 유사체는 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키기 위하여 위치 1 또는 2에서 추가 변형된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 9, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14 또는 서열 번호: 15의 글루카곤 유사체가 제공되는데, 여기서 유사체는 위치 2에서의 치환에 의해 부모 분자와는 상이하며, 그리고 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 대해 감소된 민감성 (가령, 저항성)을 나타낸다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 아미노 n-부틸산, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 또 다른 양태에서, 유사체 펩티드의 위치 2는 D-세린, 글리신, N-메틸 세린 및 아미노이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 위치 2의 아미노산은 D-세린이 아니다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 21 또는 서열 번호: 22의 서열을 포함한다.

[0966] 일부 양태들에서, 서열 번호: 9, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14 또는 서열 번호: 15의 글루카곤 유사체가 제공되는데, 여기서 유사체는 위치 1에서의 치환에 의해 부모 분자와 상이하며, 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 대하여 감소된 민감성을 나타낸다. 더 구체적으로, 유사체의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노히스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 또 다른 양태에서, 서열 번호: 34의 유사체 펩티드를 포함하는 글루카곤 항진제가 제공되는데, 여기서 유사체는 위치 1에서 히스티딘 이외의 아미노산을 보유함으로써 서열 번호: 34와는 상이하다. 일부 양태들에서, 유사체의 용해도는 고유 글루카곤의 C-말단 부분, 바람직하게는 위치 27의 C-말단에 1개, 2개 이상의 하전된 아미노산을 도입시킴으로써 증가된다. 예시적인 양태들에서, 1개, 2개, 3개 또는 모든 하전된 아미노산은 음하전된다. 또 다른 양태에서, 유사체는 고유 아미노산의 위치 28 또는 29에서 치환된 산성 아미노산을 더 포함하거나 또는 서열 번호: 34의 펩티드의 카르복시 말단에 추가된 산성 아미노산을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루타민산이다.

[0967] 일부 양태들에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제는 서열 번호: 20의 서열과 한 개의 아미노산의 추가 카르복시 말단 연장부 또는 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 및 서열 번호: 28로 구성된 군으로부터 선택된 펩티드를 더 포함한다. 단일 아미노산이 서열 번호: 20의 카르복시 말단에 추가된 이 양태에서, 이 아미노산은 일반적으로 20개의 통상의 아미노산중 하나로 선택되며, 그리고 일부 양태들에서, 추가 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산을 대신하여 아미드기를 가진다. 일부 양태들에서, 추가 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산 및 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0968] 대체 양태에서, 글루카곤/GLP-1 수용체 공동-항진제가 제공되는데, 여기서 펩티드는 글루타민산 잔기와 리신 잔기의 측쇄 사이에 형성된 최소한 한 개의 락탐링을 포함하며, 이때 글루타민산 잔기와 리신 잔기는 3개 아미노

산에 의해 분리되어 있다. 일부 양태들에서, 락탐을 보유한 글루카곤 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산을 대신하여 아미드기를 가진다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 다음에서 선택된 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 글루카곤 및 GLP-1의 공동-항진제가 제공된다:

- [0969] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 66)
- [0970] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 67)
- [0971] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Xaa-Xaa-R}$ (서열 번호: 68)
- [0972] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Xaa-R}$ (서열 번호: 69)
- [0973] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-R}$ (서열 번호: 16)
- [0974] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R}$ (서열 번호: 17)
- [0975] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Lys-Asp-Phe-Val-Glu-Trp-Leu-Met-Lys-Thr-R}$ (서열 번호: 18)
- [0976] 상기 서열에서 위치 28의 Xaa는 Asp, 또는 Asn이며, 위치 29의 Xaa는 Thr 또는 Gly이며, R은 COOH , CONH_2 , 글루타민산, 아스파르트산, 글리신, 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 및 서열 번호: 28으로 구성된 군으로부터 선택되며, 그리고 락탐 다리는 서열 번호: 66의 위치 12의 Lys와 위치 16의 Glu 사이에서; 서열 번호: 67의 위치 16의 Glu와 위치 20의 Lys 사이에서, 서열 번호: 68의 위치 20의 Lys와 위치 24의 Glu 사이에서, 서열 번호: 69의 위치 24의 Glu와 위치 28의 Lys 사이에서, 서열 번호: 16의 위치 12의 Lys와 위치 16의 Glu 사이에서 그리고 위치 20의 Lys와 위치 24의 Glu 사이에서, 위치 12의 Lys와 위치 16의 Glu 사이에서, 그리고 서열 번호: 17의 위치 24의 Glu와 위치 28의 Lys 사이에서, 그리고 서열 번호: 18의 위치 16의 Glu와 위치 20의 Lys 사이에서, 그리고 위치 24의 Glu와 위치 28의 Lys 사이에서 형성된다. 일부 양태들에서, R은 COOH , CONH_2 , 글루타민산, 아스파르트산, 글리신으로 구성된 군으로부터 선택되며, 위치 28의 아미노산은 Asn이며, 위치 29의 아미노산은 트레오닌이다. 일부 양태들에서, R은 CONH_2 이며, 위치 28의 아미노산은 Asn이며, 위치 29의 아미노산은 트레오닌이다. 또 다른 양태에서, R은 서열 번호: 26, 서열 번호: 29 및 서열 번호: 65로 구성된 군으로부터 선택되며, 위치 29의 아미노산은 글리신이다.
- [0977] 추가 양태에서, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제는 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17 및 서열 번호: 18로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 펩티드는 한 개의 아미노산의 추가 카르복시 말단 연장 또는 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 및 서열 번호: 28로 구성된 군으로부터 선택된 추가 카르복시 말단 연장을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 말단 연장은 서열 번호: 26, 서열 번호: 29 또는 서열 번호: 65의 서열을 포함하며 그리고 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 55의 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제는 서열 번호: 33의 서열을 포함하며, 여기서 위치 16의 아미노산은 글루타민산이며, 위치 20의 아미노산은 리신이며, 위치 28의 아미노산은 아스파라진이며, 그리고 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29의 아미노산 서열은 서열 번호: 33의 카르복시 말단에 연결된다.
- [0978] 단일 아미노산이 서열 번호: 20의 카르복시 말단에 추가된 양태에서, 이 아미노산은 일반적으로 20개의 통상 아미노산중 하나가 되며, 그리고 일부 양태들에서, 이 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산을 대신하여 아미드기를 가진다. 일부 양태들에서, 추가 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산 및 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된다. 글루카곤 항진제 유사체가 카르복시 말단 연장을 더 포함하는 양태에서, 연장부의 카르복시 말단 아미노산은 각각 카르복실산 보다는 아미드기 또는 에스테르기로 종료된다.

- [0979] 또 다른 양태에서, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제는 다음의 서열을 포함한다:
- [0980] $\text{NH}_2\text{-His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-Xaa-CONH}_2$ (서열 번호: 19),
- [0981] 상기 서열에서 위치 30의 Xaa는 임의의 아미노산을 나타낸다. 일부 양태들에서, Xaa는 20개의 통상의 아미노산 중 하나가 되며, 그리고 일부 양태들에서, 이 아미노산은 글루타민산, 아스파르트산 또는 글리신이다. 이 펩티드의 용해도는 서열 번호: 19의 위치 17, 21, 24 또는 30에서 아미노산 측쇄에 PEG쇄를 공유적으로 연결함으로써 추가 개선될 수 있다. 추가 양태에서, 이 펩티드는 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 및 서열 번호: 28로 구성된 군으로부터 선택된 펩티드의 카르복시 말단 연장부를 추가로 포함한다. 일부 양태에 따르면, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제는 서열 번호: 30, 서열 번호: 31 및 서열 번호: 32의 서열을 포함한다.
- [0982] 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 서열 번호: 19 및 서열 번호: 64의 글루카곤 서열의 내부에 추가적으로 부위 특이적 변형을 만들어 다양한 수준의 GLP-1 항진성(항진성)을 보유하는 일련의 글루카곤 항진제를 만들 수 있다. 따라서, 각 수용체에서 실질적으로 동일한 시험관 효능을 보유하는 펩티드들이 제조되었고 특징화되었다. 유사하게, 두 개의 수용체 각각에서 10배 선택성이 강화된 효능을 가진 펩티드가 확인되었고, 특징화되었다. 상기에서 명시된 것과 같이, 위치 16의 세린 잔기를 글루타민산으로 치환시키면 글루카곤 및 GLP-1 수용체 모두에서 고유 글루카곤 효능을 강화시키지만, 글루카곤 수용체에 대한 10배 선택성은 유지된다. 추가로, 고유 글루타민의 위치 3을 글루타민산(서열 번호: 22)으로 치환시키면 GLP-1 수용체에 대한 10배 선택성을 나타내는 글루카곤 유사체가 생성된다.
- [0983] 펩티드의 위치 16, 17, 21, 및 24에 친수성기를 도입시키거나, 또는 글루카곤/GLP-1의 공동-항진제 펩티드의 카르복시 말단에 단일 변형된 아미노산(가령, 친수성기를 포함하도록 변형된 아미노산)을 추가함으로써, 고유 글루카곤에 대한 높은 생물학적 활성은 유지하면서, 생리학적 pH의 수성 용액에서의 글루카곤/GLP-1의 공동-항진제 펩티드의 용해도는 더 강화될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 친수성기는 폴리에틸렌(PEG)쇄를 포함한다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17 또는 서열 번호: 18의 서열을 포함하며, 여기서 PEG쇄는 위치 16, 17, 21, 24, 29의 아미노산의 측쇄 또는 글루카곤 펩티드의 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결되며, 단서 조항으로, 펩티드가 서열 번호: 10, 서열 번호: 11, 서열 번호: 12 또는 서열 번호: 13을 포함하며, 폴리에틸렌 글리콜쇄는 위치 17, 21 또는 24의 아미노산 잔기에 공유적으로 결합되고, 펩티드가 서열 번호: 14 또는 서열 번호: 15를 포함하면, 폴리에틸렌 글리콜쇄는 위치 16, 17 또는 21의 아미노산 잔기에 공유적으로 결합되며, 그리고 펩티드가 서열 번호: 16, 서열 번호: 17 또는 서열 번호: 18을 포함하면, 폴리에틸렌 글리콜쇄는 위치 17 또는 21의 아미노산 잔기에 공유적으로 결합한다.
- [0984] 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 11, 서열 번호: 12 또는 서열 번호: 13의 서열을 포함하고, 여기서 PEG쇄는 위치 17, 21, 24의 아미노산 측쇄, 또는 글루카곤 펩티드의 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결되며, 그리고 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 고유 아미노산의 카르복실산기를 대신하여 아미드기를 가진다. 일부 양태들에서, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제 펩티드는 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18 및 서열 번호: 19로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하며, 여기서 PEG쇄는 글루카곤 펩티드의 서열 번호: 12, 서열 번호: 13 및 서열 번호: 19의 위치 17, 21 또는 24의 아미노산 측쇄, 또는 서열 번호: 14 및 서열 번호: 15의 위치 16, 17 또는 21의 아미노산 측쇄 또는 서열 번호: 16, 서열 번호: 17 및 서열 번호: 18의 위치 17 또는 18의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결된다. 또 다른 양태에서, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제 펩티드는 서열 번호: 11 또는 서열 번호: 19의 서열을 포함하며, 여기서 PEG쇄는 글루카곤 펩티드의 위치 17, 21 또는 24의 아미노산 측쇄 또는 글루카곤 펩티드의 C-말단 아미노산에 공유적으로 연결된다.
- [0985] 일부 양태에 따르면, 그리고 전술한 단락들에서 설명된 단서 조항들에 의해 글루카곤 공동-항진제 펩티드는 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29에서 또는 C-말단 아미노산에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하도록 변형되며, 여기서 고유 아미노산은 예를 들면, PEG를 포함하는 친수성 모이어티에 교차 연결에 적합한 측쇄를 가지는 아미노산으로 치환된다. 고유 펩티드는 자연 발생적 아미노산 또는 합성(비-자연적 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생적 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생되지 않는 아미노산이지만, 여기에서 설명되는 펩티드 구조에 통합될 수 있는 아미노산을 말한다. 대안으로, 예를 들면, PEG를 포함하는 친수성 모이어티에 교차연결에 적합한 측쇄를 가지는 아미노산이 여기에서 설명되는 임의의 글루카곤 유사체의 카르복시 말

단에 추가될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제 펩티드의 위치 16, 17, 21, 24, 또는 29에서 선택된 위치에서 리신, 시스테인, 오르니틴, 호모시스테인 및 아세틸 페닐알라닌으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 대체시키는 아미노산 치환이 있으며, 여기서 아미노산의 치환은 아미노산의 측쇄에 공유적으로 결합된 PEG 쇄를 더 포함한다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 12, 서열 번호: 13, 서열 번호: 14, 서열 번호: 15, 서열 번호: 16, 서열 번호: 17, 서열 번호: 18, 및 서열 번호: 19로 구성된 군으로부터 선택된 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 17 또는 21의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결된 PEG를 포함하도록 추가 변형된다. 일부 양태들에서, 폐길화된 글루카곤/GLP-1 수용체의 공동-항진제는 서열 번호: 26, 서열 번호: 27 또는 서열 번호: 29의 서열을 더 포함한다.

[0986] 또 다른 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 55 또는 서열 번호: 56의 서열을 포함하며, 이들 서열은 서열 번호: 55 또는 서열 번호: 56의 C-말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 26, 서열 번호: 29 또는 서열 번호: 65의 C-말단 연장을 더 포함하며, 그리고 선택적으로 펩티드의 위치 17, 18, 21, 24 또는 29의 아미노산 측쇄 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된 PEG 쇄를 더 포함한다. 또 다른 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 55 또는 서열 번호: 56의 서열을 포함하며, 여기서 PEG 쇄는 글루카곤 펩티드의 위치 21 또는 24의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결되며, 그리고 이 펩티드는 서열 번호: 26, 또는 서열 번호: 29의 C-말단 연장을 더 포함한다.

[0987] 또 다른 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 55, 또는 서열 번호: 33 또는 서열 번호: 34의 서열을 포함하며, 여기서 서열 번호: 33 또는 서열 번호: 34의 카르복시 말단에 추가 아미노산이 추가되며, 그리고 PEG 쇄는 추가된 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된다. 추가 양태에서, 폐길화된 글루카곤 유사체는 서열 번호: 33 또는 서열 번호: 34의 C-말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29의 C-말단 연장을 더 포함한다. 또 다른 양태에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 19의 서열을 포함하며, 여기서 PEG 쇄는 글루카곤 펩티드의 위치 30의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결되며, 그리고 이 펩티드는 서열 번호: 19의 C-말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 26 또는 서열 번호: 29의 C-말단 연장을 더 포함한다.

[0988] 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 직쇄 또는 가지형일 수 있다. 일부 양태에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 500 내지 약 10,000 Daltons 범위에서 선택된 평균 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons 범위에서 선택된 평균 분자량을 가진다. 대체 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 10,000 내지 약 20,000 Daltons 범위의 평균 분자량을 가진다. 일부 양태에 따르면, 폐길화된 글루카곤 펩티드는 글루카곤 펩티드에 공유적으로 결합된 두 개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 포함하는데, 여기서 글루카곤 쇄의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 일부 양태들에서, 폐길화된 글루카곤 항진제는 서열 번호: 5로 구성된 펩티드를 포함하거나 또는 서열 번호: 5의 글루카곤 항진제 유사체를 포함하며, 여기서 PEG 쇄는 위치 21과 위치 24의 아미노산 잔기에 공유적으로 연결되며, 여기서 두 개의 PEG 쇄의 복합된 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다.

[0989] 예시적인 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 최대 10개의 아미노산 변형을 가지는 서열 번호: 1의 아미노산 서열을 포함하며, 그리고 위치 10의 아미노산이 아실화된 또는 알킬화된 것을 포함한다. 일부 양태들에서, 위치 10의 아미노산은 C4 내지 C30 지방산으로 아실화 또는 알킬화된다. 특정 측면들에서, 위치 10의 아미노산은 자연 발생적 아미노산에 비-고유적인 알킬기 또는 아실기를 포함한다.

[0990] 특정 양태에서, 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 포함하는 글루카곤 펩티드는 안정화된 알파 나선을 포함한다. 따라서, 특정 측면들에서, 글루카곤 펩티드는 여기에서 설명되는 아실 또는 알킬기와 분자내 다리, 가령, 위치 i의 아미노산과 위치 i+4의 아미노산의 측쇄 사이에 공유 분자내 다리(가령, 락탐 다리)를 포함하며, 여기서 i는 12, 16, 20, 또는 24이다. 대안으로 또는 추가적으로, 글루카곤 펩티드는 여기에서 설명되는 아실 또는 알킬기를 포함하고, 그리고 글루카곤 펩티드의 위치 16, 20, 21 및/또는 24중 하나, 둘 또는 셋 이상이 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, AIB으로 치환된다. 일부 경우, 비-고유 글루카곤 펩티드는 위치 16의 Glu와 위치 20의 Lys을 포함하며, 여기서 선택적으로 락탐 다리가 Glu와 Lys를 연결하고, 그리고 선택적으로, 글루카곤 펩티드는 위치 17의 Gln, 위치 18의 Ala, 위치 21의 Glu, 위치 23의 Ile, 및 위치 24의 Ala으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 더 포함한다.

[0991] 또한 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 포함하는 글루카곤 펩티드의 임의의 양태에서, 글루카곤 펩티드는 C-말단 알파 카르복실레이트를 대신하여 C-말단 아미드를 더 포함할 수 있다.

[0992] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 아실기 또는 알킬기를 포함하는 글루카곤 펩티드는 위치 1, 위치 2, 또는 위치 1과 2에서 아미노산 치환을 더 포함하며, 여기서 아미노산 치환에 의해 DPP-IV 프로테아제 저항성이 수득

된다. 예를 들면, 위치 1의 His은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산에 의해 치환될 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 위치 2의 Ser은 D-세린, 알라닌, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노 이소부틸산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있다. 일부 양태들에서, 위치 2의 아미노산은 D-세린이 아니다.

[0993] 여기에서 설명되는 것과 같이, 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 포함하는 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 1에 실질적으로 관련된 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 예를 들면, 글루카곤 펩티드는 최대 10개의 아미노산 변형 (가령, 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 변형)을 가진 서열 번호: 1을 포함한다. 특정 양태에서, 아실화된 또는 알킬화된 글루카곤 펩티드의 아미노산 서열은 서열 번호: 1과 25% 이상 동일하다 (가령, 서열 번호: 1에 대해 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 거의 100% 동일). 특정 특이적 양태에서, 글루카곤 펩티드는 여기에서 설명되는 것과 같이, 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 가진 서열 번호: 55의 펩티드다. 글루카곤 펩티드는 1개 또는 2개의 아미노산 변형, 2-4개, 9-18개, 20개, 23-25개, 33개, 40-44개, 53개, 56개, 61개, 62개, 64개, 66-514개, 및 534개의 아미노산 변형을 가진 임의의 서열 번호:55일 수 있다.

[0994] 이러한 양태의 아실 또는 알킬기는 여기에서 설명되는 임의의 아실 또는 알킬기가 될 수 있다. 예를 들면, 아실기는 C4 내지 C30 (가령, C8 내지 C24)의 지방성 아실기이고, 알킬기는 C4 내지 C30 (가령, C8 내지 C24)의 알킬기다.

[0995] 아실 또는 알킬기가 부착되는 아미노산은 여기에서 설명되는 임의의 아미노산 가령, 화학식 I의 아미노산(가령, Lys), 화학식 II, 및 화학식 III의 임의의 아미노산이다.

[0996] 일부 양태들에서, 아실기 또는 알킬기는 위치 10의 아미노산에 직접적으로 부착된다. 일부 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 스페이스, 예를 들면, 길이가 3 내지 10개 원자인 가령, 아미노산 또는 이가펩티드와 같은 스페이스를 통하여 위치 10의 아미노산에 부착된다. 아실 또는 알킬기의 부착을 목적으로 하는 적합한 스페이스는 여기에서 설명된다.

[0997] 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 여기에서 설명되는 것과 같은, 전술한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드의 유사체일 수 있으며, 이러한 유사체는 GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타낸다. 글루카곤 수용체, GLP-1 수용체, 및GIP 수용체에서의 유사체의 활성 수준, 이들 각 수용체에서의 효능 및 이들 수용체 각각에 대한 선택성은 여기에서 설명되는 Class 2 글루카곤 관련된 펩티드의 교시에 준할 것이다. Class 2 글루카곤 관련된 펩티드 부분 활성제목의 하위 부분에 교시 참고.

[0998] 본 발명의 일부 양태들에서, GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타내는 글루카곤 펩티드의 유사체가 제시된다. 특정 양태에서 유사체는 최소한 한 개의 아미노산 변형 (선택적으로, 최대 15개의 아미노산 변형), 그리고 유사체의 위치 29의 아미노산의 C-말단에 1 내지 21개 아미노산 연장부를 가지는, 서열 번호:1의 아미노산 서열을 포함한다.

[0999] 특정 측면들에서, 유사체는 최소한 한 개의 아미노산 변형과 최대 15개의 아미노산 변형 (가령, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형)을 포함한다. 특정 양태에서, 유사체는 최소한 한 개의 아미노산 변형, 최대 10개의 아미노산 변형과 추가적으로 보존성 아미노산 변형을 포함한다. 보존성 아미노산 변형은 여기에서 설명된다.

[1000] 일부 측면에서, 최소한 한 개의 아미노산 변형은 유사체의 C-말단 부분에 안정화된 알파-나선 구조를 부여한다. 안정화된 알파 나선 구조를 취득하는 변형은 여기에서 설명된다. 예를 들면, 알파 나선/분자내 다리의 안정화 부분의 교시 참고. 일부 측면에서, 유사체는 유사체의 두 개 아미노산 측쇄 사이에 분자내 다리 (가령, 공유 분자내 다리, 비-공유 분자내 다리)를 포함한다. 특정 측면들에서, 분자내 다리는 위치 i와 i+4의 아미노산 측쇄를 연결하고, 여기서 i는 12, 13, 16, 17, 20, 또는 24이다. 다른 측면에서, 분자내 다리는 위치 j와 j+3 또는 위치 k와 k+7의 아미노산 측쇄를 연결하며, 여기서 j는 17이며, k는 12와 22 사이의 임의의 정수다. 특정 양태에서, 분자내 다리는 공유 분자내 다리, 가령, 락탐 다리이다. 특정 측면에서, 락탐 다리는 위치 16과 20의 아미노산 측쇄를 연결한다. 특정 측면에서, 위치 16과 20의 아미노산중 하나는 양하전된 아미노산이며, 다른 하나는 음하전된 아미노산이다. 예를 들면, 유사체는 위치 16의 Glu와 위치 20의 Lys 측쇄를 연결하는 락탐 다리를 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 음하전된 아미노산과 양하전된 아미노산은 염 다리를 형성한다. 이 경

우, 분자내 다리는 비-공유 분자내 다리이다.

- [1001] 특정 측면에서, 안정화된 알파 나선을 부여하는 아미노산 변형은 서열 번호: 1의 아미노산에 α , α -이중치환된 아미노산을 삽입 또는 치환하는 것이다. 알파-나선의 안정화의 목적에 적합한 α , α -이중치환된 아미노산은 여기에서 설명되며, 그리고 예를 들면, AIB를 포함한다. 일부 측면에서, 서열 번호: 1의 위치 16, 20, 21, 및 24의 한 개, 두 개, 세 개 이상의 아미노산이 α , α -이중치환된 아미노산, 가령, AIB으로 치환된다. 특정 양태에서, 위치 16의 아미노산은 AIB이다.
- [1002] GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타내는 유사체는 여기에서 설명되는 임의의 추가 변형을 포함할 수 있다. 예를 들면, 아미노산 변형은 GLP-1 수용체 및 글루카곤 수용체중 하나 또는 둘 다에서 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있다. 아미노산 변형은 펩티드의 안정성을 증가시킬 수 있는데 가령, DPP-IV 프로테아제 분해에 대한 저항성을 증가시키고, 아미노산 15와 16 사이의 결합을 안정화시킬 수 있다. 아미노산 변형은 펩티드의 용해도를 증가시킬 수 있고 및/또는 GIP, 글루카곤, 그리고 GLP-1 수용체중 임의의 것에서 유사체의 작용 시간을 변형시킬 수 있다. 이러한 유형의 변형의 임의의 조합이 GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타내는 유사체에 존재할 수 있다.
- [1003] 따라서, 일부 측면에서, 유사체는 위치 17의 Gln, 위치 18의 Ala, 위치 21의 Glu, 위치 23의 Ile, 그리고 위치 24의 Ala 또는 Cys, 또는 이의 보존성 아미노산 치환중 하나 이상을 가지는, 서열 번호: 1의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 측면에서, 유사체는 C-말단 알파 카르복실레이트 대신 C-말단 아미드를 포함한다. 특정 양태에서, 유사체는 위치 1, 위치 2, 또는 위치 1 과 2에서 아미노산 치환을 포함하는데, 이러한 치환으로 DPP-IV 프로테아제 저항성이 획득된다. 적합한 아미노산 치환은 여기에서 설명된다. 예를 들면, 위치 1의 DMIA 및/또는 위치 2의 d-Ser 또는 AIB. 일부 양태들에서, 위치 2의 아미노산은 D-세린이 아니다.
- [1004] 추가적으로 또는 대안으로, 유사체는 다음중 하나 또는 조합을 포함한다: (a) 위치 2의 Ser은 Ala으로 치환; (b) 위치 3의 Gln은 Glu 또는 글루타민 유사체로 치환; (c) 위치 7의 Thr은 Ile으로 치환; (d) 위치 10의 Tyr은 Trp 또는 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 아실 또는 알킬기를 포함하는 아미노산으로 치환; (e) 위치 12의 Lys은 Ile으로 치환; (f) 위치 15의 Asp은 Glu으로 치환; (g) 위치 16의 Ser은 Glu으로 치환; (h) 위치 20의 Gln은 Ser, Thr, Ala, AIB으로 치환; (i) 위치 24의 Gln은 Ser, Thr, Ala, AIB으로 치환; (j) 위치 27의 Met은 Leu 또는 Nle으로 치환; (k) 위치 29의 Asn은 하전된 아미노산, 선택적으로, Asp 또는 Glu으로 치환; 그리고 (l) 위치 29의 Thr은 Gly 또는 하전된 아미노산, 선택적으로, Asp 또는 Glu으로 치환.
- [1005] 특정 측면들에서, 유사체는 GIP 항진제 활성을 부여하는 위치 1의 아미노산 변형을 포함하지 않는다. 일부 측면에서, 위치 1의 아미노산은 큰, 방향족 아미노산, 가령, Tyr이 아니다. 일부 양태들에서, 위치 1의 아미노산은 이미다졸 링을 포함하는 아미노산, 가령, His, His의 유사체다. 특정 양태에서, 유사체는 U.S. 특허 출원 61/151,349에서 개시된 임의의 화합물을 포함하지 않는다. 특정 측면들에서, 유사체는 서열 번호: 657-669중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1006] GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타내는 유사체에 대하여, 유사체는 1-21개의 아미노산 (가령, 5-19개, 7-15개, 9-12개 아미노산)의 연장부를 포함한다. 유사체의 연장부는 연장부가 1 내지 21개 아미노산이라면 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 연장부는 7 내지 15개 아미노산이며, 다른 측면에서, 연장부는 9 내지 12개 아미노산이다. 일부 양태들에서, 연장부는 (i) 서열 번호: 26 또는 674의 아미노산 서열, (ii) 서열 번호: 26 또는 674의 아미노산 서열과 높은 서열 동일성 (가령, 최소한 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99%)을 가지는 아미노산 서열, 또는 (iii) 하나 이상의 보존성 아미노산 변형을 가지는 (i) 또는 (ii)의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1007] 일부 양태들에서, 연장부의 아미노산중 최소한 한 개의 아미노산은 아실화된 또는 알킬화된 아미노산이다. 아실 또는 알킬기를 포함하는 아미노산은 유사체의 연장부에서 임의의 위치에 있을 수 있다. 특정 양태에서, 연장부의 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 유사체의 위치 37, 38, 39, 40, 41, 또는 42 (서열 번호: 1의 번호 매김에 따라)중 하나에 위치한다. 특정 양태에서, 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 유사체의 위치 40에 위치한다.
- [1008] 예시적인 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 아실 또는 알킬기다. 예를 들면, 아실 또는 알킬기는 C4 내지 C30 (가령, C12 내지 C18) 지방성 아실기 또는 C4 내지 C30 (가령, C12 내지 C18) 알킬이다. 아실 또는 알킬기는 여기에서 설명되는 임의의 것일 수 있다.
- [1009] 일부 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 가령, 아미노산의 측쇄를 통하여 아미노산에 직접적으로 부착된다. 다른

양태에서, 아실 또는 알킬기는 스페이스 (가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스, 소수성 이중기능성 스페이스)를 통하여 아미노산에 부착된다. 특정 측면들에서, 스페이스는 길이가 3 내지 10개 원자이다. 일부 양태들에서, 아미노산 스페이스는 γ -Glu이 아니다. 일부 양태들에서, 이가펩티드 스페이스는 γ -Glu- γ -Glu이 아니다.

[1010] 또한, 예시적인 양태들에서, 아실 또는 알킬기가 부착된 아미노산은 예를 들면, 화학식 I, II, 또는 III의 아미노산을 포함하는, 여기에서 설명되는 임의의 것들일 수 있다. 아실화된 또는 알킬화된 아미노산은 예를 들면 Lys이다. 아실 또는 알킬기를 포함하는 아미노산과 적합한 아실기 및 알킬기는 여기에서 설명된다. 예를 들면, “아실화 및 알킬화” 부분에 교시 참고.

[1011] 다른 양태에서, 연장부의 1-6개의 아미노산 (가령, 1-2개, 1-3개, 1-4개, 1-5개 아미노산)은 양하전된 아미노산, 가령, 화학식 IV의 아미노산, 예를 들면, Lys이다. 여기에서 사용된 것과 같이, 용어 양하전된 아미노산은 생리학적 pH에서 측쇄 원자상에 양전하를 포함하는, 임의의 아미노산, 자연 발생적 또는 비-자연적 발생 아미노산을 말한다. 특정 측면들에서, 양하전된 아미노산은 위치 37, 38, 39, 40, 41, 42, 및 43중 임의의 위치에 위치한다. 특이적 양태에서, 양하전된 아미노산은 위치 40에 위치한다.

[1012] 다른 경우에서, 연장부는 여기에서 설명되는 것과 같이 아실화된 또는 알킬화되며, 그리고 여기에서 설명되는 것과 같이, 1-6개의 양하전된 아미노산을 포함한다.

[1013] 다른 양태들에서, GIP 수용체에서 항진제 활성을 나타내는 유사체는 (i) 최소한 하나의 아미노산 변형을 가진 서열 번호:1, (ii) 유사체의 위치 29의 아미노산의 C-말단에 1 내지 21개의 아미노산의 연장부(가령, 5~18, 7~15, 9 ~12개의 아미노산), 그리고 (iii) C-말단 연장부의 밖에 위치한(가령, 위치 1-29중 임의의 위치에) 자연 발생적 아미노산에 비-고유한 아실 또는 알킬기를 포함하는 아미노산을 포함한다. 일부 양태들에서, 유사체는 위치 10에서 아실화된 또는 알킬화된 아미노산을 포함한다. 특정 측면에서, 아실 또는 알킬기는 C4 내지 C30 지방성 아실 또는 C4 내지 C30 알킬기이다. 일부 양태들에서, 아실 또는 알킬기는 스페이스(가령, 아미노산, 이가펩티드, 삼가펩티드, 친수성 이중기능성 스페이스, 소수성 이중기능성 스페이스)를 통하여 부착된다. 특정 측면들에서, 유사체는 알파 나선을 안정화시키는 아미노산 변형, 예를 들면, 위치 16의 Glu와 위치 20의 Lys 사이의 염 다리, 또는 위치 16, 20, 21, 및 24중 임의의 하나, 둘, 셋 이상에서 알파, 알파-이중치환된 아미노산으로 치환을 포함한다. 특정 측면에서, 유사체는 추가적으로 DPP-IV 프로테아제 저항성을 부여하는 아미노산 변형, 가령, 위치 1의 DMIA, 위치 2의 AIB를 포함한다. 추가 아미노산 변형을 포함하는 유사체도 여기에서 고려된다.

[1014] 특정 양태에서, GIP 수용체 활성을 가지는 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP 활성의 최소한 0.1% (가령, 최소한 0.5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 또는 20%) 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 유사체는 GIP 수용체에서 고유 GIP 활성의 20% 이상 (가령, 50%이상, 75%이상, 100%이상, 200%이상, 300%이상, 500%이상)의 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 유사체는 GLP-1 및 글루카곤 수용체 중 하나 또는 둘 모두에서 감지할 정도의 항진제 활성을 나타낸다. 일부 측면에서, 이들 수용체(GIP 수용체 및 GLP-1 수용체 및/또는 글루카곤 수용체)에 대한 선택성은 1000-배 범위내에 있다. 예를 들면, GIP 수용체 활성을 가지는 유사체의 GLP-1 수용체에 대한 선택성은 글루카곤 수용체에 대한 선택성의 500-배 미만, 100-배, 50-배 이내, 25 배 이내, 15 배 이내, 10 배 이내)일 것이다.

[1015] 특정 측면에서, 유사체는 서열 번호: 657-669중 임의의 구조를 포함한다.

[1016] 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 다음의 변형을 포함하는 고유 글루카곤 (서열 번호: 1)의 아미노산 서열을 포함한다: 위치 2의 AIB, 위치 3의 Glu, 위치 10의 Lys, 위치 16의 Glu, 위치 17의 Gln, 위치 18의 Ala, 위치 20의 Lys, 위치 21의 Glu, 위치 23의 Ile, 위치 24의 Ala; 여기서 위치 10의 Lys는 C14 또는 C16 지방산으로 아실화되고, 그리고 여기서 C-말단 카르복실레이트는 아미드로 대체된다. 특이적 양태에서, 이러한 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 이가펩티드 D-Lys-사르코신에 이의 N-말단 아미노산을 통하여 부착된다.

[1017] 일부 양태에 따르면, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 70-514, 517-534, 또는 554중 임의의 아미노산 서열로 기본적으로 구성되거나 또는 이를 포함하며, GLP-1 항진제 및/또는 글루카곤 항진제 활성을 보유하도록 최대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 추가 변형을 선택적으로 가진다. 특정 양태에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 562-684, 및 1701-1776의 임의의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 1801-1908 중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.

[1018] **Class 4 글루카곤 관련된 펩티드**

[1019] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 4 글루카곤 관련된 펩티드 (가령, 국제 (PCT) 특허 출원 No. PCT/US2008/080973, 이것은 전문이 참고문헌에 통합된다)이다.

[1020] 다음 단락에서 언급되는 모든 생물학적 서열(서열 번호: 1301-1371)은 국제 특허 출원 No. PCT/US2008/080973의 서열 번호:1-71에 대응한다.

[1021] **활성**

[1022] 일부 양태에 따르면, Class 4 글루카곤 관련된 펩티드가 제공된다(이하 Class 4 펩티드로 지칭됨). 특정 측면들에서, 글루카곤 길항제 활성을 가진 Class 4 펩티드가 제공된다. 글루카곤 길항제는 글루카곤 항진의 억제가 바람직한 임의의 환경에 이용될 수 있다. 혈당을 낮추기 위하여 고혈당의 사전-임상 모델에서 글루카곤 길항이 설명된 당뇨병의 치료에 가장 즉각적이고 명백한 용도가 될 것이다. 글루카곤 길항제는 화합물의 생체물리학적 안정성 및/또는 용해도는 개선시키면서, 부모 화합물의 길항제 활성은 유지되도록 추가 변형될 수 있다. 특정 측면들에서, Class 4 펩티드는 순수 글루카곤 길항제로 정의된다.

[1023] 용어 "글루카곤 길항제"는 글루카곤 활성을 방해하는 또는 글루카곤 기능을 방지하는 화합물을 지칭한다. 예를 들면, 글루카곤 길항제는 최소한 60% 억제(가령, 최소한 70% 억제)를 나타내고, 바람직하게는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 반응의 최소한 80% 억제를 나타낸다. 일부 양태들에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 반응의 최소한 90% 억제를 나타낸다. 특이적 양태에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 반응의 100% 억제를 나타낸다. 추가적으로, 약 1 μ M의 농도에서 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 약 20% 미만을 나타낸다. 일부 양태들에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 약 10% 미만을 나타낸다. 특이적 양태에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 약 5% 미만을 나타낸다. 또 다른 특이적 양태에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 0%를 나타낸다.

[1024] "순수 글루카곤 길항제"는 입증된 시험관 모델 분석을 이용한 cAMP 생산으로 측정하였을 때, 글루카곤 또는 GLP-1 수용체 활성의 임의의 탐지된 자극을 만들지 않는 글루카곤 길항제다 (가령, PCT/US2008/080973 참고). 예를 들면, 순수 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체에서 글루카곤에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 약 5% 미만 (가령, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0%)를 나타내고, 그리고 GLP-1 수용체에서 GLP-1에 의해 획득되는 최대 항진제 활성의 약 5% 미만 (가령, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0%)를 나타낸다.

[1025] 따라서, 일부 측면에서, 순수 글루카곤 길항제 활성을 나타내는 Class 4 펩티드가 제공된다. 일부 양태에 따르면, 글루카곤 길항제는 시험관 분석에서 cAMP 생산으로 측정하였을 때, 글루카곤 수용체가 0.8nM의 글루카곤과 글루카곤 길항제와 동시에 접촉하였을 때, 글루카곤 수용체 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 최대치의 최소한 50%로 감소시키는 활성을 나타낸다. 일부 양태들에서, 글루카곤 길항제는 글루카곤 수용체 글루카곤-유도된 cAMP 생산을 최대치의 최소한 80%로 감소시킨다.

[1026] Class 4 펩티드는 글루카곤 길항제에 대해 이미 설명된 임의의 용도에 적합할 것으로 본다. 따라서, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드는 고혈당, 또는 글루카곤의 높은 혈당 수준 또는 고혈당 수준으로 인한 기타 대사 질환을 치료하는데 이용될 수 있을 것이다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드를 이용하여 치료될 수 있는 환자는 길들여진 동물이며, 그리고 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 인간이다. 연구에 따르면, 당뇨병 환자에서 글루카곤 억제의 결합은 가속화된 글루카곤 분해과정을 통하여 부분적으로 식후 고혈당에 기여한다고 제시한다. 경구 포도당 견딜 검사(OGTT)의 분석과, 소마토스테틴-유도된 글루카곤 억제 존재 또는 부재시에, 높은 글루카곤 수준을 가진 개체에서 포도당이 상당히 증가되었음을 보여주었다. 따라서, 본 발명의 Class 4 펩티드는 고혈당의 치료에 이용될 수 있고, 그리고 인슐린-의존적 또는 비-인슐린 의존적 제1형 진성 당뇨병, 제2형 진성 당뇨병, 또는 임신성 당뇨병을 포함하는 다양한 유형의 당뇨병 치료에 유용할 것으로 예측되며, 그리고 신증, 망막증 및 혈관 질환을 포함하는 당뇨 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 예측된다.

[1027] 일부 양태들에서, 엑센딘-4 (가령, 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 서열)의 말단 10개 아미노산은 Class 4 펩티드의 카르복시 말단에 연결된다. 이러한 융합 단백질은 식욕 억제 및 체중 감소 유도/체중 유지를 위한 약리

학적 활성을 가지는 것으로 예측된다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드는 서열 번호: 1342의 Class 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 포함하도록 추가 변형될 수 있으며, 그리고 체중 감소를 유도하거나 또는 체중 유지를 지원하기 위하여 개체에게 투여된다. 더 구체적으로, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1302, 서열 번호: 1303, 서열 번호: 1304 서열 번호: 1305, 서열 번호: 1306, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1340 서열 번호: 1341, 서열 번호: 1342, 서열 번호: 1343 및 서열 번호: 1344로 구성된 군으로부터 선택된 서열과, 그리고 Class 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더 포함하며, 식욕 억제와 체중 감소/체중 유지를 유도하는데 이용된다. 일부 양태들에서, 투여된 Class 4 펩티드는 서열 번호: 1346 또는 서열 번호: 1347의 서열을 포함한다.

[1028] 식욕을 감소 또는 체중 감소를 촉진시키기 위한 이러한 방법들은 체중 감소, 체중 증가 방지 또는 약물-유도된 비만을 포함하는 다양한 원인의 비만 치료 그리고 맥관 질환(관상 동맥 질환, 발작, 말초 맥관 질환, 허혈 재관류, 등), 고혈압, 제2형 당뇨병 개시, 과지혈증 및 골근육 질환을 포함하는 비만과 연관된 합병증 감소에 유용할 것이다.

[1029] 본 발명의 Class 4 펩티드를 단독으로 또는 다른 항-당뇨제 또는 항-비만제와 병용하여 투여할 수 있다. 당업계에 공지된 또는 연구중인 항-당뇨제는 인슐린, 술폰닐우레아, 가령, 톨부타미드(Orinase), 아세토헥사미드(Dymelor), 톨아자미드(Tolinase), 클로로프로파미드(Diabinese), 글리피지드(Glucotrol), 글리부리드(Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드(Amaryl), 또는 글리클라지드(Diamicron); 메글리티니드, 가령, 레파글리니드(Prandin) 또는 네이트글리니드(Starlix); 비구아니드, 가령, 메트포르민(Glucophage) 또는 펜포르민; 티아졸리딘에디온, 가령, 로시글리타존(Avandia), 피오글리타존(Actos), 또는 트로글리타존(Rezulin), 또는 기타 PPAR γ 억제제; 탄수화물 소화를 방해하는 알파 글루코시다아제 억제제, 가령, 미글리톨(Glyset), 아카르보스(Precose/Glucobay); 액세나티드(Byetta) 또는 프람리니티드; 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-4) 억제제 가령, 빌다글립틴 또는 시타글립틴; SGLT (나트륨-의존적 포도당 수송자 1) 억제제; 또는 FBPase (푸락토스 1,6-비스포스파타제) 억제제를 포함한다.

[1030] 당업계에 공지된 또는 연구중인 항-비만제는 펜에틸아민 유형자극제, 펜테르민(선택적으로 펜플러아민 또는 텍스펜플러아민), 디에틸프로피온 (Tenuate), 펜디메트라진(Prelu-2, Bontril), 벤즈페타민(Didrex), 시부트라민(Meridia, Reductil)을 포함하는 식욕 억제제; 리모나반트(Acomplia), 기타 캐나비노이드수용체 길항제; 옥시토 모듈린; 플루옥세틴 하이드로클로라이드(Prozac); Qnexa (토피라메이트 및 펜테르민), Excalia (부프로피온 및 조니스아미드) 또는 Contrave (부프로피온 및 나트렉손); 또는 세니칼(Orlistat) 또는 Cetilistat (also known as ATL-962), 또는 GT 389-255과 유사한 리파제 억제제를 포함한다.

[1031] 본 발명의 Class 4 펩티드는 또한 이화 소모(catabolic wasting)를 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 암 환자의 절반이상이 의도되지 않은 그리고 진행성 체중 감소, 허약 그리고 체지방 및 근육 감소를 특징으로 하는 이화 소모를 경험하는 것으로 예상된다. 이 증후군은 AIDS 환자에서도 동등하게 공통적이며, 세균 및 기생충 질환, 류마티스 관절염 및 장, 간, 폐 및 심장의 만성 질환에서도 존재할 수 있다. 이는 항상 식욕감퇴와 연합되며, 노화에서 질환 또는 신체적 외상의 결과로 나타날 수 있다. 이화 소모는 삶의 질을 감소시키고, 숨어있는 질환을 악화시키고, 죽음의 주요 원인이 되는 증상이다. 출원인은 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드를 이화 소모를 치료하기 위해 환자에게 투여할 수 있을 것으로 기대한다.

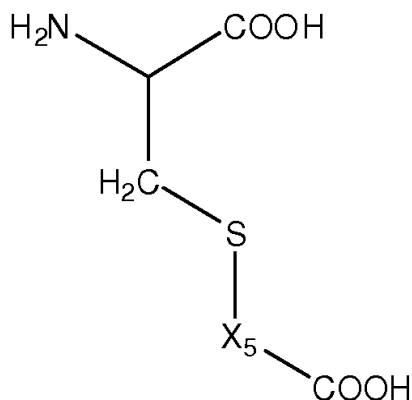
[1032] 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드를 포함하는 약제학적 조성물을 조제하여, 당업계에 공지된 약제학적으로 허용되는 표준 운반체 및 공지의 투여 경로를 통하여 환자에게 투여할 수 있다. 따라서, 본 공개내용은 또한 약제학적으로 허용되는 운반체에 복합된 여기에서 설명되는 하나 이상의 Class 4 펩티드를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 약제학적 조성물은 유일한 약제학적 활성 성분으로 Class 4 펩티드를 포함하거나, 또는 Class 4 펩티드는 하나 이상의 추가적으로 활성제와 복합될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 본 발명의 Class 4 펩티드와 GLP-1 수용체를 활성화시키는 화합물(가령, GLP-1, GLP-1 유사체, 엑센딘-4 유사체, 또는 이의 유도체)을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 양태에 따르면, 본 발명의 Class 4 펩티드와 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 제공된다. 대안으로, 체중 감소의 유도 또는 체중 증가를 방지하기 위한 조성물이 제공되는데, 이 조성물은 서열 번호: 1342의 아미노산 서열과, 이 서열의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 서열을 더 포함하는, 서열 번호: 1342의 아미노산 서열과 항-비만 펩티드를 포함한다. 적합한 항-비만 펩티드는 미국 특허 제5,691,309호, 제6,436,435호 또는 미국 특허 출원 20050176643에서 공개된 것들을 포함하고, 그리고 GLP-1, GIP (위 억제성 폴리펩티드), MP1, PYY, MC-4, 랩틴을 포함하나 이에 한정되지

않는다.

[1033] **Class 4 펩티드 구조**

[1034] 일부 양태들에서, 위치 9(글루카곤의, 서열 번호: 1301)에서 자연 발생 아스파르트산이 글루타민산 또는 시스테인산-기반 유도체로 치환된 Class 4 글루카곤 관련된 펩티드가 제공된다. 더 구체적으로, 일부 측면에서, 첫번째 아미노산의 결손(des-His)과 위치 9의 아스파르트산이 글루타민산으로 치환되어, Class 4 펩티드가 만들어진다. 글루카곤의 위치 9의 아미노산에서 치환된 술폰산 치환체를 가진 Class 4 글루카곤 관련된 펩티드는 카르복실산-기반 아미노산에 유사하게 실행하지만, 용해도와 같은 물리적 성질에 대해 몇 가지 주요한 차이를 가진다. 통상적인 des-His에서 위치 9의 등전자 글루타민산에 대해 호모시스테인산(hCysSO₃)이 치환된 경우, Glu9 Class 4 펩티드는 부분적 길항제와 약한 항진제를 유지한다.

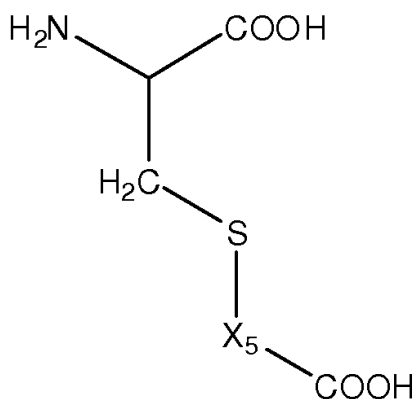
[1035] 일부 양태들에서, 처음 2개 내지 5개 아미노산이 제거되고, 위치 9 (서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)가 hCys(SO₃), 호모글루타민산, β-호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환된 Class 4 펩티드를 제공한다:



[1036]

[1037] 상기 식에서 X₅는 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, 또는 C₂-C₄ 알키닐이며, 매우 특이적이고 강력한, 그리고 혼성 항진제 성질이 없는 호르몬 길항제로 작용하는 화합물을 제공한다.

[1038] 일부 양태에 따르면, N-말단으로부터 2개 내지 5개의 아미노산이 결손되며, 그리고 고유 단백질의 위치 9의 아스파르트산 잔기가 글루타민산, 호모글루타민산, β-호모글루타민산, 시스테인의 술폰산 유도체, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환됨으로써, 서열 번호: 1301의 야생형 서열에 대해 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 Class 4 펩티드가 제공되는데:



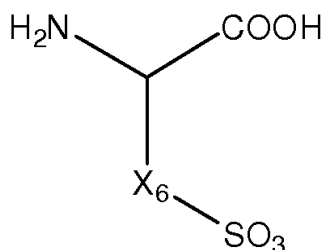
[1039]

[1040] 상기 식에서 X₅는 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, 또는 C₂-C₄ 알키닐이다.

[1041] 한 가지 특이적 양태에서, N-말단으로부터 2개 내지 5개의 아미노산이 결손되며, 그리고 글루카곤의 위치 9의 Asp 치환을 포함하는 Class 4 펩티드는 최대 3개의 아미노산 변형에 의해 추가 변형된다. 예를 들면, Class 4 펩티드는 1개, 2개, 또는 3개의 보존성 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, Class 4

펩티드는 다음에서 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다:

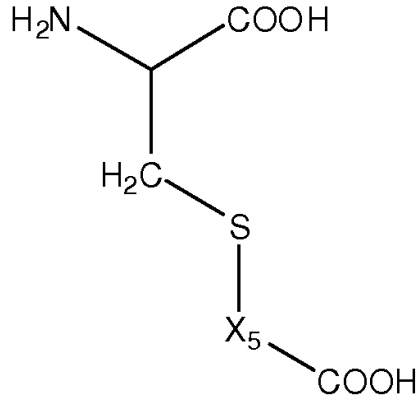
- [1042] A. Class 4 펩티드의 위치 10, 20, 및 24에서 (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라) 하나 또는 두 개의 아미노산이, 또는 N-말단 또는 C-말단 아미노산이 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬아민 결합을 통하여 아실기 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 아미노산으로 치환;
- [1043] B. Class 4 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 및 24 (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산이, 또는 N-말단 또는 C-말단 아미노산이 Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 및 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환, 여기서 아미노산군은 친수성 모이어티에 공유적으로 결합되며;
- [1044] C. Class 4 펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 친수성 모이어티에 공유적으로 결합된 아미노산 추가;
- [1045] D. 위치 15의 Asp (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라)가 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;
- [1046] E. 위치 16의 Ser (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라)이 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;
- [1047] F. 서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라 위치 16, 20, 21 및 24중 하나 이상에서 AIB로 치환;
- [1048] G. 서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라 위치 29의 아미노산 또는 위치 28과 29의 아미노산 결손;
- [1049] H. (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라) 위치 28의 Asn과 위치 29의 Thr은 각각 모두 하전된 아미노산으로 치환; 및/또는 서열 번호: 1301의 C-말단에 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산 추가;
- [1050] I. 위치 27의 Met은 (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라) Leu 또는 노르루이신으로 치환;
- [1051] J. 서열 번호: 1301의 C-말단에 서열 번호: 19-21 및 53중 임의의 아미노산 서열을 가지는 펩티드 추가; 여기서 위치 29의 Thr은 (서열 번호: 1301의 아미노산 번호매김에 따라) Thr 또는 Gly이며; 그리고
- [1052] K. C-말단 카르복실레이트는 아마이드 또는 에스테르로 대체.
- [1053] 특이적 양태에서, Class 4 펩티드는 상기에서 설명된 A, B, 또는 C의 아미노산 변형 또는 이의 조합을 포함한다. 또다른 특이적 구체예에서, Class 4 펩티드는 A, B, 또는 C의 아미노산 변형에 추가하여 상기에서 설명된 D 내지 K중 임의의 아미노산 변형 또는 이의 조합을 더 포함한다.
- [1054] 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 N-말단으로부터 첫 5개 아미노산이 제거되고, 나머지 N-말단 아미노기는 하이드록실기로 대체되어, 서열 번호: 1339을 만드는, 글루카곤 펩티드 ("PLA6 유사체")를 포함한다. 처음 5개 아미노산이 결손되고, 위치 9 (고유 글루카곤에 대해)의 글루타민산의 치환을 가지는 Class 4 펩티드 유사체에서 페닐알라닌을 대신하여 페닐-젯산의 치환으로 이러한 Class 4 펩티드 유사체의 효능이 더 강화된다는 것을 출원인이 발견하였다.
- [1055] 일부 양태들에서, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드 펩티드는 위치 4의 아스파르트산 잔기(고유 글루카곤의 위치 9)를 다음의 일반 구조를 가지는 아미노산으로 치환시킴으로써 더 변형된다:



- [1056]
- [1057] 상기 식에서 X_6 는 C_1 - C_3 알킬, C_2 - C_3 알켄 또는 C_2 - C_3 알킬닐이며, 및 일부 양태들에서, X_6 는 C_1 - C_3 알킬이며, 그리고 또 다른 양태에서 X_6 는 C_2 알킬이다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 N-말단으로부터 처음 5개 아미노산이 제거되고, 위치 4(고유 글루카곤의 위치 9)의 아스파르트산 잔기는 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환된 글루카곤 펩티드를 포함한다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1307 및 서열 번호: 1308로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 글루카곤 펩티드를 포함한다. 일

부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1308로 구성된 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 위치 4의 아미노산은 호모시스테인산이다.

[1058] 또 다른 양태에서, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드는 위치 4(고유 글루카곤의 위치 9)의 아스파르트산 잔기를 글루타민산, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가지는 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환시켜 추가 변형된다:



[1059]

[1060] 상기 식에서, X_5 는 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, 또는 C_2 - C_4 알키닐이다. 특이적 양태에서, X_5 는 C_1 또는 C_2 알킬이다.

[1061] 그러나, 순수 길항을 나타내는 유사체를 만들기 위하여, des1-5 글루카곤 유사체 (가령, 처음 5개 아미노산이 결손된 글루카곤 유사체)에서 N-말단 페닐알라닌을 PLA로 치환으로, 위치 4(고유 글루카곤의 위치 9)의 고유 아스파르트산 잔기의 추가 치환이 필요하지 않다는 것을 출원인은 발견하였다. 이 결과는 글루카곤 (2-29) 유사체의 고 친화력 및 강력한 길항제를 만들기 위하여 위치 4의 고유 아스파르트산 잔기는 반드시 치환되어야 한다는 선행 기술의 지침에 비추어볼 때 놀라운 것이다. PLA 치환의 이용은 Glu9 및 hCys(SO₃H)9 유사체의 효능에 필적할 지점까지 Asp9 유사체의 상대적 효능을 개선시킨다.

[1062] 페닐알라닌 잔기를 3,4-2F-페닐알라닌 (3,4-2F-Phe), 2-나프틸알라닌 (2-Nal), N-아실-페닐알라닌 (Ac-Phe), 알파-메틸하이드로시남산 (MCA) 및 벤질말론산 (BMA)을 포함하는 다른 페닐알라닌 유사체로의 치환은 PLA 치환처럼 강력하게 작용하지 않았다.

[1063] 위치 6(고유 글루카곤의 번호매김에 따라)이외의 다른 위치(위치 4와 5 포함)에서 PLS 치환으로 PLA6 유사체가 약간의 연장된 N-말단을 가지는 글루카곤 유사체보다 탐지할 수준의 더 강력한 길항제라는 것이 밝혀졌다. 본 발명은 N-말단 아미노기가 아실화된 그리고 알킬화된 "O-말단" 펩티드로 치환된 유사체도 포함한다.

[1064] 더욱이, PLA6 치환은 길항제의 효능을 증가시킬 뿐만 아니라 폐길화에서 중요한 역할을 한다. PLA6 유사체는 글루카곤 항진성 복원없이 선택적으로 폐길화될 수 있다. PLA 치환 없이, 유사체의 폐길화는 글루카곤 항진성을 대단히 유도한다 이러한 글루카곤 항진성은 폐길화된 PLA6 유사체에서는 볼 수 없다. 폐길화를 위한 위치 3, 6 및 19 (고유 글루카곤의 위치 8, 11 및 19)와 N-말단 아미노산 잔기를 포함하는 몇 가지 부위가 연구되었다. 일부 양태들에서, 폐길화는 위치 19 (고유 글루카곤의 위치 24)에서 있는데, 이 부위는 가장 강력하고 선택적인 글루카곤 길항성을 나타낸다.

[1065] 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 A-B-C의 일반 구조를 포함하며, 여기서 A는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:

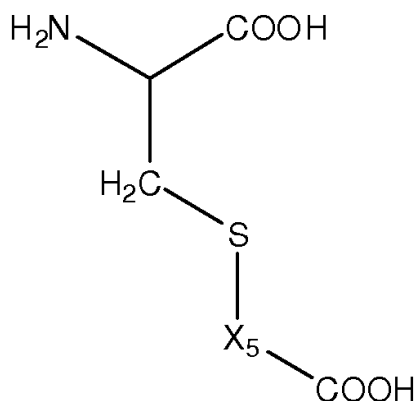
[1066] (i) 페닐 젯산(PLA);

[1067] (ii) PLA의 옥시 유도체;

[1068] (iii) 2 내지 6개의 아미노산으로된 펩티드, 여기서 펩티드의 2개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다;

[1069] B는 서열 번호: 1301의 아미노산 i 내지 26을 나타내며, 여기서 i는 3, 4, 5, 6, 또는 7이며, 그리고 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 선택적으로 포함한다:

- [1070] (iv) 위치 9의 Asp(서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)는 Glu, Cys의 술폰산 유도체, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환:



- [1071]
- [1072] 상기 식에서, X_5 는 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, 또는 C_2 - C_4 알키닐이다.

- [1073] (v) 위치 10, 20, 및 24(서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 또는 알킬 아민 결합을 통하여 아실 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 아미노산으로 치환;

- [1074] (vi) 위치 16, 17, 20, 21, 및 24(서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 및 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되며, 여기서 아미노산기는 친수성 모이어티에 공유적으로 부착되며;

- [1075] (vii) 위치 15의 Asp(서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

- [1076] (viii) 위치 16의 Ser(서열 번호: 1301의 번호매김에 따라)는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환되며;

- [1077] (ix) 서열 번호: 1301의 번호매김에 따라 위치 16, 20, 21, 및 24중 하나 이상의 위치에서 AIB로 치환;

- [1078] 그리고 C는 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:

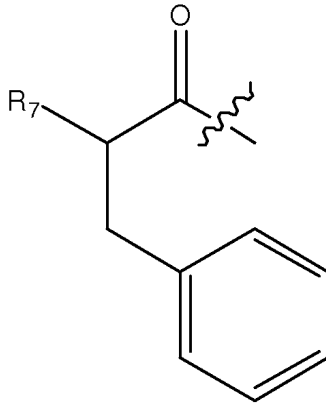
- [1079] (x) X;
- [1080] (xi) X-Y;
- [1081] (xii) X-Y-Z; 그리고
- [1082] (xiii) X-Y-Z-R10,

- [1083] 여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이며; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이며; Z는Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴(Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe), 또는 하전된 아미노산이며; 여기서 R10은 서열 번호: 1319-1321 그리고 1353으로 구성된 군으로부터 선택된다; 그리고

- [1084] (xiv) (x) 내지 (xiii)중 임의의 것, 이때 C-말단 카르복실레이트는 아마이드로 대체된다.

- [1085] 특이적 측면에서, Class 4 펩티드는 PLA의 옥시 유도체를 포함한다. 여기에서 사용된 것과 같이, PLA의 옥시 유도체는 하이드록실기가 O- R_{11} 로 대체된(이때 R_{11} 은 화학 모이어티다), PLA의 변형된 구조를 포함하는 화합물을 지칭한다. 이점에 있어서, PLA의 옥시 유도체는 예를 들면, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르다.

- [1086] PLA의 옥시 유도체를 만드는 방법들은 당업계에 공지되어있다. 예를 들면, 옥시 유도체가 PLA의 에스테르인 경우, PLA의 하이드록실과 카르보닐 함유하는 구핵원자와의 반응시에 에스테르가 형성될 수 있다. 구핵원자는 아민 또는 하이드록실을 포함하는 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 구핵원자일 수 있다. 따라서, PLA의 에스테르는 화학식 IV의 구조를 포함할 수 있다:



[1087]

[1088]

화학식 IV

[1089]

상기 식에서 R₇는 PLA의 하이드록실과 카르보닐 함유하는 구핵원자와의 반응시에 형성된 에스테르이다.

[1090]

카르보닐 함유하는 구핵원자(PLA의 하이드록실과 반응하여 에스테르를 형성)는 예를 들면, 카르복실산, 카르복실산 유도체, 또는 카르복실산의 활성화된 에스테르일 수 있다. 카르복실산 유도체는 아실 클로라이드, 산 무수물, 아마이드, 에스테르, 또는 니트릴이 될 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 카르복실산의 활성화된 에스테르는 예를 들면, N-하이드록시숙시니미드 (NHS), 토실레이트 (Tos), 카르보디이미드, 또는 헥사플루오르인산염일 수 있다. 일부 양태들에서, 카르보디이미드는 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), 또는 1,3-디이소프로필카르보디이미드 (DICD)이다. 일부 양태들에서, 헥사플루오르인산염은 헥사플루오르인산염 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오르인산염 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피클리디노포스포늄 헥사플루오르인산염 (PyBOP), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로늄 헥사플루오르인산염 (HATU), 그리고 o-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-우로늄-헥사플루오르-인산염 (HBTU)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[1091]

하이드록실기 (가령, PLA의 하이드록실)와의 반응으로부터 에테르를 만드는 방법 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, PLA의 하이드록실기는 할로젠화된 알킬 또는 토실레이트된 알킬 알코올과 반응하여, 에테르 결합을 형성한다.

[1092]

일반적으로, R₁₁의 화학적 모이어티는 Class 4 펩티드의 활성을 감소시키지 않는다. 일부 양태들에서, 화학적 모이어티는 Class 4 펩티드의 활성, 안정성, 및/또는 용해도를 강화시킨다.

[1093]

특이적 양태에서, 산소-함유 결합 (가령, 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여)을 통하여 PLA에 결합된 화학적 모이어티는 폴리머 (가령, 폴리알킬렌 글리콜), 탄수화물, 아마노산, 펩티드, 또는 지질, 가령, 지방산 또는 스테로이드다.

[1094]

특이적 양태에서, 화학적 모이어티는 선택적으로, 펩티드의 일부가 되는 아마노산이며, 화학식 IV는 뎡시 (depsi)펩티드이다. 이점에 있어서, PLA는 Class 4 펩티드의 N-말단 아마노산 잔기 이외의 위치에 있을 수 있고, 이러한 Class 4 펩티드는 PLA 잔기의 N-말단에 하나 이상(가령, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상)의 아마노산을 포함한다. 예를 들면, Class 4 펩티드는 위치 n에서 PLA를 포함하며, 여기서 n은 Class 4 펩티드의 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1095]

PLA 잔기의 N-말단 아마노산은 합성 또는 자연 발생적 아마노산이다. 특이적 양태에서, PLA의 N-말단 아마노산은 자연 발생적 아마노산이다. 일부 양태들에서, PLA의 N-말단 아마노산은 고유 글루카곤의 N-말단 아마노산이다. 예를 들면, Class 4 펩티드는 N-말단에서 서열 번호: 1354-1358중 임의의 아마노산 서열을 포함하고, 여기서 PLA는 에스테르 결합을 통하여 트레오닌에 연결된다:

[1096]

서열 번호: 1354 His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1097]

서열 번호: 1355 Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1098]

서열 번호: 1356 Gln-Gly-Thr-PLA

- [1099] 서열 번호: 1357 Gly-Thr-PLA
- [1100] 서열 번호: 1358 Thr-PLA
- [1101] 대체 양태에서, 하나 이상의 N-말단 아미노산은 고유 글루카곤의 아미노산 이외의 아미노산으로 치환될 수 있다. 예를 들면, Class 4 펩티드가 위치 5 또는 6의 아미노산으로 PLA를 포함할 때, 위치 1 및/또는 위치 2의 아미노산은 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 대해 민감성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, Class 4 펩티드의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 길항제 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 또한, 예를 들면, Class 4 펩티드가 위치 4, 5, 또는 6의 아미노산으로 PLA를 포함할 때, Class 4 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와 반대로, 글루타민산일 수 있다. 본 발명의 예시적인 양태에서, Class 4 펩티드는 N-말단에 서열 번호: 1359-1361중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1102] 화학식 IV의 화합물을 포함하는 Class 4 펩티드에 대해서, 폴리머가 PLA의 하이드록실기와 반응할 수 있다면, 임의의 폴리머가 될 수 있다. 폴리머는 자연적으로 또는 정상적으로 카르보닐 함유 구핵원자를 포함하는 것일 수 있다. 대안으로, 폴리머는 카르보닐 함유 카르보닐을 포함하도록 유도화된 것을 수 있다. 이 폴리머는 다음중 임의의 유도화된 폴리머일 수 있다: 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌 그리고 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 산화물, 폴리알킬렌 테레프탈레이트를 포함하는 이의 유도체, 폴리(메틸 메타아크릴레이트), 폴리(에틸 메타아크릴레이트), 폴리(부틸메타아크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타아크릴레이트), 폴리(헥실메타아크릴레이트), 폴리(이소데실 메타아크릴레이트), 폴리(라우릴 메타아크릴레이트), 폴리(페닐 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함하는 아크릴 및 메타아크릴 에스테르의 폴리머, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로겐화물, 폴리(비닐 아세테이트), 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 폴리비닐 폴리머, 폴리글리코리드, 폴리실옥산, 폴리우레탄 및 및 이의 코-폴리머, 알킬 셀룰로오즈, 하이드록시알킬 셀룰로오즈, 셀룰로오스 에테르s, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시-프로필 메틸 셀룰로오즈, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로오즈, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카복실에틸 셀룰로오즈, 셀룰로오스 트리아세테이트, 그리고 셀룰로오스 술페이트 나트륨 염을 포함하는 셀룰로오즈, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 산화물), 및 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)를 포함하는 폴리에틸렌, 그리고 폴리스티렌.
- [1103] 폴리머는 합성 생분해가능한 폴리머 (가령, 젯산 산과 글리콜린산의 폴리머, 폴리무수물, 폴리(오르소)에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부트 산), 폴리(발레르산), 그리고 폴리(락티드-코카프로락톤))을 포함하는 생분해가능한 폴리머, 그리고 천연 생분해가능한 폴리머 (가령, 알긴산 및 텍스트란 및 셀룰로오스를 포함하는 기타 폴리사카라이드, 콜라겐, 이의 화학적 유도체(화학적기의 치환, 추가, 예를 들면, 알킬, 알킬렌, 하이드록실화, 산화, 그리고 당업계의 당업자에 의해 통상적으로 실시되는 기타 변형), 알부민 그리고 기타 친수성 단백질 (가령, 제인 및 기타 프로아민 및 소수성 단백질)), 그리고 임의의 코폴리머 또는 이의 혼합물일 수 있다. 일반적으로, 이러한 물질들은 효소적 가수분에 생체내 물에 노출, 표면 또는 대량 부식(bulk erosion)에 의해 분해된다.
- [1104] 폴리머는 생체흡착성 폴리머일 수 있는데, 가령, *H. S. Sawhney, C. P. Pathak 및 J. A. Hubbell in Macromolecules, 1993, 26, 581-587*에서 설명된 생체부식성 하이드로겔(전문이 참고문헌에 통합된다), 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알긴산, 키토산, 폴리(메틸 메타아크릴레이트s), 폴리(에틸 메타아크릴레이트s), 폴리(부틸메타아크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타아크릴레이트), 폴리(헥실메타아크릴레이트), 폴리(이소데실 메타아크릴레이트), 폴리(라우릴 메타아크릴레이트), 폴리(페닐 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)이다.
- [1105] 일부 양태들에서, 폴리머는 수용성 폴리머다. 적합한 수용성 폴리머는 당업계에 공지되어 있고, 그리고 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 (HPC; Klucel), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 (HPMC; Methocel), 니트로셀룰로오즈, 하이드록시프로필 에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 부틸셀룰로오즈, 하

이드록시프로필 펜틸셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 에틸셀룰로오즈 (Ethocel), 하이드록시에틸 셀룰로오즈, 다양한 알킬 셀룰로오즈 및 하이드록시알킬 셀룰로오즈, 다양한 셀룰로오즈 에테르, 셀룰로오즈 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 카르복시메틸 셀룰로오즈 칼슘, 비닐 아세테이트/크로톤 산 코폴리머, 폴리-하이드록시알킬 메타아크릴레이트, 하이드록시메틸 메타아크릴레이트, 메트아크릴산 코폴리머, 폴리메트아크릴산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 말레 무수물/메틸 비닐 에테르 코폴리머, 폴리 비닐 알코올, 나트륨 및 칼슘 폴리아크릴산, 폴리아크릴산, 산성 카르복시 폴리머, 카르복시폴리메틸렌, 카르복시비닐 폴리머, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 코폴리머, 폴리메틸비닐에테르 코-말레 무수물, 카르복시메틸아미드, 칼륨 메타아크릴레이트 디비닐벤젠 코-폴리머, 폴리옥시에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 그리고 이의 유도체, 염, 및 복합물을 포함한다.

[1106] 특이적 양태에서, 폴리머는 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)를 포함하는 폴리알킬렌 글리콜이다.

[1107] 탄수화물은 알파 이탈기를 가진 카르보닐을 포함하거나 만들 수 있다면 임의의 탄수화물일 수 있다. 탄수화물은 예를 들면, 알파 이탈기를 가진 카르보닐을 포함하도록 유도화될 수 있다. 이점에 있어서, 탄수화물은 모노사카라이드 (가령, 포도당, 갈락토즈, 푸락토즈), 디사카라이드 (가령, 슈크로즈, 락토즈, 말토즈), 올리고사카라이드 (가령, 라피노스, 스타키오스), 폴리사카라이드 (전분, 아밀라제, 아밀로펙틴, 셀룰로오즈, 치틴, 칼로즈, 라미나린, 크실란, 만난, 푸코이단, 갈락토만난의 형태로 유도화될 수 있다.

[1108] 화학식 IV의 화합물을 포함하는 Class 4 펩티드에 있어서, 지질은 알파 이탈기를 가진 카르보닐을 포함한 임의의 지질일 수 있다. 지질은 예를 들면, 카르보닐을 포함하도록 유도화된 지질일 수 있다. 이점에 있어서, 지질은 지방산의 유도체 (가령, C4-C30 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 루코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민), 글리세롤리피드 (가령, 모노-, 디-, 트리-치환된 글리세롤), 글리세로포스포지질 (가령, 포스파딜 콜린, 포스파딜이노시톨, 포스파딜에탄올아민, 포스파딜세린), 스펅고리피드 (가령, 스펅고신, 세라미드), 스테롤 지질 (가령, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 사카로리피드, 또는 폴리케티드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 포스포지질일 수 있다.

[1109] 일부 양태들에서, R7은 약 100 kDa 이하의 분자량, 가령, 약 90 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 70 kDa 이하, 약 60 kDa 이하, 약 50 kDa 이하, 약 40 kDa 이하의 분자량을 가진다. 따라서, R7은 약 35 kDa 이하, 약 30 kDa 이하, 약 25 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 5 kDa 이하, 또는 약 1 kDa 이하의 분자량을 가질 수 있다.

[1110] 대체 양태에서, Class 4 펩티드는 2 내지 6개의 아미노산의 펩티드 A를 포함하며, 이 펩티드의 두 개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다. 에스테르 또는 에테르 결합은 가령, 아미노산 2와 3, 3과 4, 4와 5, 또는 5와 6 사이에 있을 수 있다. 선택적으로, 이 펩티드는 폴리머 (가령, 친수성 폴리머)에 결합, 알킬화, 또는 아실화를 포함하는 또 다른 화학적 모이어티에 공유 결합에 의해 추가 변형될 수 있다.

[1111] 일반 구조 A-B-C를 포함하는 Class 4 펩티드에 대하여, B는 고유 글루카곤의 아미노산을 나타내며, 가령, 서열 번호: 1301의 i 내지 26의 아미노산, 여기서 i는 3, 4, 5, 6, 또는 7이며, 선택적으로 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특이적 양태에서, B는 서열 번호: 1301의 아미노산 7 내지 26을 나타내며, 선택적으로 추가 변형된다.

[1112] 일부 양태들에서, B는 최대 3개의 아미노산 변형에 의해 변형된다. 예를 들면, 서열 번호: 1301의 고유 아미노산 서열을 나타내는 B는 하나 이상의 보존성 아미노산 변형에 의해 변형된다.

[1113] 또 다른 양태에서, B는 여기에서 설명되는 (iv) 내지 (ix)로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특이적 양태에서, B는 아미노산 변형 (v)와 (vi)중 하나 또는 둘 다를 포함한다. 추가 특이적 양태에서, B는 (v) 과 (vi)에 추가하여, (iv), (vii), (viii), 및 (ix)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 아미노산 변형 또는 변형 조합을 포함한다.

[1114] 또다른 특이적 양태에서, Class 4 펩티드는 C-말단에서 하나 이상의 하전된 아미노산을 포함한다. 예를 들면, Y 및/또는 Z는 하전된 아미노산, 가령, Lys, Arg, His, Asp, 및 Glu일 수 있다. 또다른 양태에서, Class 4 펩티드는 Z의 C-말단에 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산 (가령, Lys, Arg, His, Asp, 및 Glu)을 포함한다. 특이적 측면에서, Z 다음에 이어지는 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산은 R10을 포함하지 않는다.

[1115] 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 여기에서 설명되는 것과 같은 Class 4 펩티드의 아미노산 잔기에 공유적으로 결합된 친수성 모이어티를 포함한다. 예를 들면, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1301의 번호매김에 따라 위치 1, 16, 20, 21, 또는 24에서의 아미노산에 공유적으로 부착된 친수성 모이어티를 포함할 수 있다. 또 다른 양

태에서, 친수성 모이어티는 Class 4 펩티드의 C-말단 아미노산에 부착되며, 일부 경우에, Z의 C-말단에 1개 또는 11개 아미노산이 있다. 또다른 양태에서, A이 PLA, PLA-Phe, 또는 PLA-Thr-Phe인 경우, 친수성 모이어티는 PLA에 부착되며, 여기서 PLA은 친수성 모이어티를 포함하도록 변형된다. 또 다른 양태에서, 친수성 모이어티를 포함하는 아미노산은 Class 4 펩티드의 N- 또는 C-말단에 추가된다. 또 다른 양태에서, Class 4 펩티드는 여기에서 설명되는 것과 같이 아실기 또는 알킬기를 포함한다. 예를 들면, 아실화 또는 알킬화는 서열 번호: 1301의 번호매김에 따라, 위치 10, 20, 또는 24의 아미노산 측쇄에서 발생할 수 있다. 대체 양태에서, 아실화 또는 알킬화는 Class 4 펩티드의 C-말단 아미노산의 측쇄에서 발생하고, 일부 경우에, Z의 C-말단에 1개 또는 11개 아미노산이 있다. 또다른 양태에서, A가 PLA, PLA-Phe, 또는 PLA-Thr-Phe인 경우, PLA은 아실 또는 알킬기를 포함하도록 변형된다.

[1116] 예시적인 양태

[1117] Class 4 펩티드는 펩티드의 최소한 두 개의 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다면, 임의의 합성 또는 자연 발생적인 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들면, 펩티드는 고유 글루카곤 (서열 번호: 1301)의 j 내지 6을 포함할 수 있는데, 여기서 j는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 대안으로, 펩티드는 하나 이상의 아미노산 변형을 가지는, 서열 번호: 1301의 N-말단에 기초한 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 위치 1 및/또는 위치 2의 아미노산은 디펩티딜 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 예를 들면, 펩티드는 Class 4 펩티드의 위치 1에 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 포함할 수 있다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 길항제 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 또한, 예를 들면, Class 4 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와 대립되는 글루타민산일 수 있다. 따라서, Class 4 펩티드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[1118] Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1368);

[1119] Xaa₂-Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1369); 또는

[1120] Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1370);

[1121] 여기서 Xaa₁은 His, D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 테스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택되며; Xaa₂는 Ser, D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택되며; 그리고 Xaa₃은 Gln 또는 Glu이다.

[1122] 본 발명은 또한 Class 4 펩티드의 C-말단 아미노산이 고유 아미노산에 있는 카르복실산기를 대체한 아미드기를 가지는 양태를 포함한다.

[1123] Class 4 펩티드가 폐길화된 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 짧은 글루카곤 펩티드, 특히, 6-29를 포함하는데 여기서, N-말단 아미노산은 PLA (페닐-젯산 산)이다. 이러한 글루카곤 유도체는 독특한 장점을 나타낸다. 이들은 고유 N-말단 페닐알라닌을 가진 펩티드보다 더 강력하고, 그리고 폐길화로 인한 임의의 글루카곤 항진성을 억제할 수 있는데, 고유 페닐알라닌을 가진 것에서는 볼 수 없다. 마지막으로, 현재 문헌에서는 위치 9의 고유 아스파르트산의 치환이 길항제 활성화에 필요하다고 하였지만, 출원인은 PLA6-(6-29) 글루카곤 유사체에서는 이러한 치환이 더 이상 요구되지 않는다는 놀라운 결과를 발견하였다.

[1124] 일부 양태들에서, Class 4 펩티드의 아미노산은 최소한 하나의 시스테인 잔기로 치환되며, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예를 들면, 말레이미도, 비닐 술폰, 2-피리디티오, 할로알킬, 및 할로아실을 포함하는 티올 반응성 시약으로 추가 변형된다. 이러한 티올 반응성 시약들은 카르복시, 케토, 하이드록실, 및 에테르기와 폴리에틸렌 글리콜 단위와 같은 다른 친수성 모이어티를 포함할 수 있다. 대체 양태에서, Class 4 펩티드의 아미노산은 리신으로 치환되며, 그리고 치환되는 리신 잔기의 측쇄는 카르복실산의 활성 에스테르(숙신이미도, 무수물, 등) 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 알데히드와 같은 아민 반응성 시약을 이용하여 추가 변형된다. 일부 양태에 따르면, 고유 펩티드의 위치 12에 대응하는 리신 잔기는 아르기닌으로 치환되며, 그리고 단일 리신 치환체는 고유 펩티드의 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 대응하는 아미노산 중 하나에 삽입되거나,

또는 리신은 Class 4 펩티드의 N- 또는 C-말단에 추가된다.

- [1125] 또 다른 양태에서, 고유 펩티드의 위치 27에 대응하는 메티오닌 잔기는 루이신 또는 노르루이신으로 변화되어 펩티드의 산화성 분해를 막는다.
- [1126] 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드는 글루카곤 수용체에서의 활성 및/또는 효능에 영향을 주지 않고, 글루카곤 펩티드의 C-말단의 하나 또는 두 개의 아미노산의 절두 또는 결손(가령, 위치 29의 아미노산 절두 또는 고유 글루카곤의 위치 28 및 29의 아미노산의 절두)에 의해 추가 변형된다. 이점에 있어서, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드는 예를 들면, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드 활성에 영향을 주는 하나 이상의 변형을 가지면서, 고유 글루카곤 펩티드 (서열 번호: 1301)의 아미노산 1-27, 1-28, 2-27, 2-28, 3-27, 3-28, 4-27, 4-28, 5-27, 5-28, 6-27, 또는 6-28로 기본적으로 구성되거나 또는 구성된다.
- [1127] 현재 공개된 Class 4 펩티드는 또한 글루카곤 펩티드의 기능에 중요하지 않은 것으로 알려진 위치에서 아미노산 치환을 포함한다. 일부 양태들에서, 치환은 서열 번호: 1339의 위치 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22, 23 또는 24로 구성된 군으로부터 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 위치에서 보존성 아미노산 치환이다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1342의 유도체 펩티드를 포함하며, 여기서 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 1342의 위치 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13 및 14로부터 선택된 1~3개의 아미노산 위치에서 아미노산 치환을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1342의 위치 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13 및 14에서의 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 일부 양태들에서, 고유 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 대응하는 아미노산, 그리고 더 구체적으로 위치 21 및/또는 24는 시스테인 또는 리신으로 치환되며, 여기서 PEG쇄는 치환된 시스테인 또는 리신 잔기에 공유적으로 부착된다.
- [1128] 일부 양태에 따르면, 변형된 Class 4 펩티드는 펩티드에 공유적으로 결합된 두 개 이상의 폴리에틸렌 글리콜쇄를 포함하는데, 여기서 글루카곤쇄의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 일부 양태들에서, 폐길화된 Class 4 펩티드는 서열 번호: 1312, 그리고 서열 번호: 1322로 구성된 군으로부터 선택된 펩티드를 포함하며, 여기서 상기 펩티드는 위치 11과 19의 아미노산에 연결된 폴리에틸렌 글리콜쇄를 포함하며, 그리고 두 개의 PEG쇄의 복합 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다.
- [1129] 일부 양태에 따르면, 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 Class 4 펩티드가 제공된다:
- [1130] R_1 -Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Xaa-Xaa-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr- R_2 (서열 번호: 1309),
- [1131] R_1 -Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr- R_2 (서열 번호: 1310),
- [1132] R_1 -Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr- R_2 (서열 번호: 1311) 그리고
- [1133] R_1 -Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Xaa-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr- R_2 (서열 번호: 1312),
- [1134] 여기서 위치 4에서 Xaa는 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산이며; 위치 7에서 Xaa는 Lys 또는 Arg이며; 위치 10에서 Xaa는 아스파르트산, 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산이며; 위치 11에서 Xaa는 Ser, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌이며; 위치 16의 Xaa는 Asp, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌이며; 위치 19에서 Xaa는 Gln, Lys, Cys, Orn, 호모시스테인 및 아세틸 페닐알라닌이며; 위치 22에서 Xaa는 Met, Leu 또는 Nle이며, R_1 은 OH 또는 NH_2 이며, 그리고 R_2 는 $COOH$ 또는 $CONH_2$ 이며, 여기서 펩티드는 서열 번호: 1309의 위치 11에서, 서열 번호: 1310의 위치 16에서, 서열 번호: 1311의 위치 19에서 그리고 서열 번호: 1312의 위치 16과 19에서 폐길화되며, 단서 조항으로 위치 4의 Xaa가 아스파르트산이면, R_1 은 OH이다. 일부 양태에 따르면, 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310 또는 서열 번호: 1311의 서열을 포함하는데, 여기서 R_1 은 OH이고, R_2 는 $CONH_2$ 이다. 일부 양태들에서, 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310 또는 서열 번호: 1311의 서열을 포함하는데, 여기서 R_1 은 OH이고, R_2 는 $CONH_2$ 이고, 그리고 위치 4의 아미노산은 아스파르트산이며, 그리고 추가 양태에서, 이러한 펩티드는 서열 번호:

1319의 서열을 포함하는 카르복시 말단 연장부를 포함한다.

- [1135] 일부 양태에 따르면, 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1313, 서열 번호: 1314, 및 서열 번호: 1316으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하며, 여기서 펩티드는 서열 번호: 1309과 서열 번호: 1313의 위치 11에서 폐결화되며, 서열 번호: 1310의 위치 16에서 폐결화되며, 그리고 서열 번호: 1310 및 서열 번호: 1314의 위치 19에서 폐결화된다. 일부 양태들에서, 글루카곤 항진제는 서열 번호: 1313 또는 서열 번호: 1314의 펩티드를 포함한다. 일부 양태들에서, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산 대신 아미드 기를 가진다. 일부 양태에 따르면, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1318의 서열을 포함한다.
- [1136] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 펩티드의 용해도, 안정성 및/또는 약물 동력학을 개선시키기 위하여, 펩티드의 아미노산 측쇄에 공유적으로 혈장 단백질이 연결된 Class 4 펩티드가 제공된다. 예를 들면, 혈청 알부민은 여기에서 제시된 Class 4 펩티드에 공유적으로 결합할 수 있다. 일부 양태들에서, 혈장 단백질은 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 대응하는 아미노산에 공유적으로 결합된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 혈장 단백질은 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16 또는 24에 대응하는 아미노산에 결합하며, 여기서 Class 4 펩티드는 서열 번호: 1303, 서열 번호: 1304, 서열 번호: 1305, 서열 번호: 1306, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1311, 서열 번호: 1312, 서열 번호: 1322, 서열 번호: 1323, 서열 번호: 1324, 서열 번호: 1325, 서열 번호: 1326, 서열 번호: 1327, 서열 번호: 1328, 서열 번호: 1336 및 서열 번호: 1339의 서열을 포함한다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311 및 서열 번호: 1312로 구성된 군으로부터 선택된 펩티드를 포함한다.
- [1137] 일부 양태에 따르면, 글루카곤 펩티드의 용해도, 안정성 및/또는 약물 동력학을 개선시키기 위하여, 면역글로빈 분자의 Fc 부분을 나타내는 선형 아미노산 서열이 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드의 아미노산 측쇄에 공유적으로 연결된 Class 4 펩티드가 제공된다. 예를 들면, 면역글로빈 분자의 Fc 부분을 나타내는 아미노산 서열은 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1339의 글루카곤 펩티드, 또는 이의 글루카곤 유사체의 위치 11, 12, 15, 16, 19, 21 또는 24에 공유적으로 결합할 수 있다. 일부 양태들에서, Fc 펩티드는 서열 번호: 1306, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308 또는 서열 번호: 1336의 Class 4 펩티드의 위치 11 또는 19에 공유적으로 결합된다. Fc 부분은 보통 IgG로부터 분리되나, 임의의 면역글로빈의 Fc 펩티드 단편은 기능적으로 등가이어야 한다. 일부 양태들에서, 글루카곤 펩티드는 서열 번호: 1303, 서열 번호: 1304, 서열 번호: 1305, 서열 번호: 1307 서열 번호: 1308, 및 서열 번호: 1339로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 Fc 부분은 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 대응하는 위치에 연결된다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311 및 서열 번호: 1312로 구성된 군으로부터 선택된 글루카곤 펩티드를 포함하며, 여기서 Fc 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311의 위치 11, 16 또는 19에 있는 아미노산 측쇄에 결합하고, 그리고 서열 번호: 1312의 위치 11과 19 모두에 있는 아미노산 측쇄에 결합한다.
- [1138] 본 발명의 특정 양태에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1362, 1364-1367, 및 1371중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.
- [1139] 용해도를 개선시키기 위한 변형
- [1140] Class 4 펩티드는 일부 측면에서 글루카곤 길항제 활성을 유지하면서, 생리학적 pH의 수성 용액에서 펩티드의 용해도를 개선시키기 위하여 추가 변형될 수 있다. 고유 펩티드의 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24 및 29에 대응하는 위치, 또는 C-말단에 친수성 기를 도입시키면, 부모 화합물 길항제 활성을 유지하면서, 생리학적 pH의 용액에서 생성된 Class 4 펩티드의 용해도를 개선시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태들에서, 현재 공개된 Class 4 펩티드는 고유 글루카곤 펩티드의 위치 1, 16, 17, 20, 21, 24 및 29에 대응하는 아미노산의 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된 하나 이상의 친수성 기를 포함하도록 추가 변형된다. 추가 양태에서, 고유 글루카곤 펩티드의 아미노산 위치 16 및 24에 대응하는 아미노산의 측쇄는 친수성기에 공유적으로 결합되며, 그리고 일부 양태들에서, 친수성기는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다.
- [1141] 출원인은 또한 펩티드의 항진제 성질은 유지되면서, 펩티드의 용해도를 강화시키기 위하여 고유 글루카곤의 카르복시 말단에 전하를 도입시켜 고유 글루카곤을 추가 변형될 수 있다는 것을 발견하였다. 강화된 용해도는 거의 중성 pH의 글루카곤 용액을 제조 및 보관할 수 있도록 한다. 상대적으로 중성 pH(가령 약 6.0 ~ 약 8.0의 pH)에서 글루카곤 용액을 조제하면 Class 4 펩티드의 장기 안정성이 개선된다.
- [1142] 다시, 출원인은 여기에서 공개되는 Class 4 펩티드는 부모 단백질의 길항제 성질을 유지하면서, 상대적으로 중

성인 pH(가령 약 6.0 ~ 약 8.0의 pH)의 수성 용액에서 이들 용해도를 강화시키기 위하여 유사하게 변형될 수 있다고 예측한다. 따라서, 본 발명의 일부 양태는 고유 비-하전된 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환하거나, 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산을 추가함으로써, 펩티드에 전하를 추가시키기 위하여, 야생형 글루카곤 (서열 번호: 1301)의 위치 6-29에 있는 고유 아미노산에 대해 추가 변형된 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드에 관한 것이다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드의 비-하전된 고유 아미노산중 1 내지 3 개의 아미노산은 하전된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 하전된 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 더 구체적으로, 출원인은 고유 글루카곤에 대해 대응하는 위치 28 및/또는 29에서 보통 발생하는 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환하거나, 및/또는 Class 4 펩티드의 카르복시 말단에 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산을 추가하면, 생리학적으로 관련 pH (가령, 약 6.5 내지 약 7.5의 pH)의 수성 용액에서 Class 4 펩티드의 용해도 및 안정성을 강화시킨다는 것을 발견하였다. 따라서, 여기에서 공개되는 Class 4 펩티드의 이러한 변형은 부모 펩티드의 생물학적 활성을 유지시키면서 특히 약 5.5 내지 약 8.0 범위의 pH에서 수성 용액내에서의 용해도에 유사한 영향을 가지는 것으로 예측된다.

[1143] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드는 고유 글루카곤에 대해 대응하는 위치 28 및/또는 29의 고유 아미노산을 음하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)으로 치환시키고, 그리고 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 음하전된 아미노산(가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)을 선택적으로 추가시킴으로써 변형된다. 대체 양태에서, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드는 고유 글루카곤에 대해 대응하는 위치 29의 고유 아미노산을 양하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로 치환시키고, 그리고 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 하나 또는 두 개의 양하전된 아미노산(가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)을 추가시킴으로써, 변형된다. 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 안정성을 가지는 Class 4 펩티드가 제공되는데, 여기서 펩티드는 서열 번호: 1341의 아미노산 서열을 포함하며, 단서 조항으로, 서열 번호: 1341의 위치 23, 또는 24의 최소한 하나의 아미노산이 산성 아미노산으로 치환되고, 및/또는 추가적으로 산성 아미노산이 서열 번호: 1341의 카르복시 말단에 추가된다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 Asp, Glu, 시스테인산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[1144] 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 안정성을 가지는 Class 4 펩티드가 제공되는데, 여기서 길항제는 서열 번호: 1341, 서열 번호: 1342, 서열 번호: 1343 또는 서열 번호: 1344의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 위치 23 또는 24의 아미노산중 최소한 하나는 비-고유 아미노산 잔기 (가령, 유사체의 위치 23 또는 24에 존재하는 최소한 하나의 아미노산은 서열 번호: 1307의 대응하는 위치에 있는 아미노산과 상이한 산성 아미노산이다)로 치환된다. 일부 양태에 따르면, 위치 23의 아미노산이 아스파라진인 경우, 위치 24의 아미노산이 트레오닌이 되는 단서 조항으로, 서열 번호: 1341 또는 1342의 서열을 포함하는 글루카곤 항진제가 제공되는데, 이 펩티드는 Lys, Arg, His, Asp 또는 Glu으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 내지 두 개의 아미노산을 더 포함하는데, Class 4 펩티드의 카르복시 말단에 추가된다.

[1145] 또 다른 양태에서, 서열 번호: 1342의 Class 4 펩티드의 용해도는 위치 11, 12, 15, 16, 19 또는 24의 아미노산에 친수성 모이어티를 공유적으로 연결시킴으로써 개선될 수 있고, 그리고 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 위치 11, 16 또는 19의 아미노산에 연결되며, 그리고 추가 양태에서, 친수성 모이어티는 아미노산 19에 연결된다. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 혈장 단백질 또는 면역글로빈의 Fc 부분이며, 그리고 대체 양태에서, 친수성 모이어티는 친수성 탄화수소 쇄이다. 일부 양태들에서, 친수성 모이어티는 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons 범위에서 선택된 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜이다. 또 다른 양태에서, 친수성 모이어티는 최소한 약 20,000 Daltons의 분자량을 가지는 폴리에틸렌 글리콜이다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 변형된 Class 4 펩티드는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311, 서열 번호: 1312, 서열 번호: 1343, 서열 번호: 1344 또는 서열 번호: 1345의 아미노산 서열을 포함한다.

[1146] 안정성을 개선시키기 위한 변형

[1147] 고유 글루카곤의 위치 15-16의 Asp-Ser 서열은 수성 완충액에서 고유 호르몬의 때이른 화학적 절단을 유도하는 독특한 불안정한 이가 펩티드로 확인되었다. 예를 들면, 2주간 37°C에서 유지되었을 때, 고유 글루카곤의 50% 이상이 단편들로 절단될 수 있다. 두 개의 유리된 절단 펩티드 1-15 와 16-29은 글루카곤-유사 생물학적 활성이 없으며, 따라서 글루카곤 및 이의 관련된 유사체의 수성 사전-조제에 제약을 나타낸다. 고유 글루카곤 펩티드의 위치 15의 Asp를 Glu로 선택적으로 치환시키면, 15-16 펩티드 결합의 화학적 절단이 실질적으로 배제되는 것으로 관찰되었다.

- [1148] 따라서, 본 발명의 Class 4 펩티드는 수성 완충액에서 패이른 화학적 절단에 대한 이들 펩티드의 민감성을 감소시키기 위하여 유사하게 변형될 수 있을 것으로 예측된다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드는 수성 용액에서의 이들 안정성을 개선시키기 위하여, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 15에 있는 고유 아스파르트산 아미노산을 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 대체시킴으로써 추가 변형될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1339의 Class 4 펩티드의 위치 10의 아스파르트산 잔기는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 일부 양태들에서, 서열 번호: 1339의 위치 10의 고유 아스파르트산은 글루타민산으로 대체된다. 일부 양태에 따르면, 수성 용액에서 개선된 안정성을 가지는 Class 4 펩티드가 제공되는데, 여기서 길항제는 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1340 및 서열 번호: 1342로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 양태에서, Class 4 펩티드는 아마이드화된다.
- [1149] 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 Class 4 펩티드의 감소된 분해를 통하여 증가된 안정성은 위치 16 (고유 글루카곤의 서열 번호매김에 따라)의 세린을 글루타민산, 시스테인산, 호모-글루타민산, 또는 호모-시스테인산으로 치환시켜도 얻을 수 있다. 특이적 양태에서, 위치 16 (고유 글루카곤의 서열 번호매김에 따라)의 세린은 글루타민산으로 대체된다. 더욱 특이적 측면에서, 이러한 변형을 포함하는 Class 4 펩티드는 C-말단 카르복실레이트를 포함하며, 그리고 아마이드화되지 않는다.
- [1150] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1340, 서열 번호: 1341, 서열 번호: 1342, 서열 번호: 1343 및 서열 번호: 1344로 구성된 군으로부터 선택되고, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 11, 12, 15, 16, 19 및/또는 24에 대응하는 위치에 하나 이상의 추가적으로 아미노산 치환에 의해 더 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 Class 4 펩티드가 제공되며, 여기서 아미노산 치환은 예를 들면, PEG를 포함하는 친수성 모이어티에 교차연결에 적합한 측쇄를 가지는 아미노산으로의 치환을 포함한다. 펩티드는 자연 발생적 아미노산 또는 합성 (비-자연적 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생적 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생되지 않지만, 그럼에도 불구하고, 여기에서 설명되는 펩티드 구조에 통합될 수 있는 아미노산을 말한다. 일부 양태들에서, 펩티드는 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1340, 서열 번호: 1341, 서열 번호: 1342, 서열 번호: 1343 및 서열 번호: 1344의 서열을 포함하며, 그리고 고유 글루카곤 펩티드의 대응하는 위치 21 또는 24에 결합된 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 더 포함하는 Class 4 펩티드를 제공한다. 추가 양태에서, Class 4 펩티드의 C-말단은 변형되어, 카르복실산기가 아마이드기로 대체된다.
- [1151] **융합 펩티드 및 콘주게이트**
- [1152] 본 공개내용은 Class 4 펩티드의 C-말단에 제2펩티드가 융합되어 있는 Class 4 펩티드 융합 펩티드를 포함한다. 더 구체적으로, 이 융합 펩티드는 C-말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 1320 (Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala) 또는 서열 번호: 1321 (Lys Arg Asn Arg)의 아미노산 서열을 더 포함하는, 서열 번호: 1344의 Class 4 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열은 펩티드 결합을 통하여 서열 번호: 1342의 Class 4 펩티드의 아미노산 24에 결합된다. 또 다른 양태에서, 융합 펩티드는 Class 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1319 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더 포함하는, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1340, 서열 번호: 1341 또는 서열 번호: 1343의 Class 4 펩티드의 융합 펩티드를 포함한다. 또 다른 양태에서, 이 융합 펩티드는 Class 4 펩티드의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1320, 서열 번호: 1321 또는 서열 번호: 1353의 아미노산 서열을 더 포함하는, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1337, 서열 번호: 1338, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1341 또는 서열 번호: 1343의 Class 4 펩티드를 포함한다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드 융합 펩티드는 서열 번호: 1346 및 서열 번호 1347로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 양태에서, 융합 펩티드의 C-말단은 카르복실산기가 아마이드 기로 대체되도록 변형된다.
- [1153] 일부 양태들에서, 융합 펩티드의 Class 4 펩티드 부분은 서열 번호: 1303, 서열 번호: 1304, 서열 번호: 1305, 서열 번호: 1306, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1311, 서열 번호: 1312, 서열 번호: 1313, 서열 번호: 1314, 서열 번호: 1315, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1316, 서열 번호: 1317, 서열 번호: 1318 및 서열 번호: 1339로 구성된 군으로부터 선택되며, 서열 번호: 1319의 서열이 Class 4 펩티드 부분의 카르복시 말단에 융합된 Class 4 펩티드 융합 펩티드가 제공되는데, 여기서 PEG 쇄(존재할 경우)는 500 내지 40,000 Daltons으로부터 선택된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, Class 4 펩티드 단편은 서열 번호: 1313, 서열 번호: 1314, 서열 번호: 1315, 서열 번호: 1316, 서열 번호: 1346 및 서열 번호: 1347로 구성된 군으로부터 선택되며, 여기서 PEG 쇄는 약 500 내지 약 5,000 Daltons 범위로부터 선택되며, 더 구체적으로, 일

부 양태들에서, PEG쇄는 약 1,000 Daltons이다. 추가 양태에서, C-말단은 카르복실산기가 아미드 기로 대체되도록 변형된다.

[1154] Class 4 펩티드는 카르복시 말단에 추가된 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산을 더 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 여기서 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산은 서열 번호: 1344의 카르복시 말단에 추가되며, 이 아미노산은 예를 들면 글루타민산과 아스파르트산을 포함하는 음하전된 아미노산이다. 일부 양태들에서, Class 4 펩티드는 서열 번호: 1342의 서열을 포함하며, 여기서 고유 글루카곤 펩티드에 대해 대응하는 위치 27 및 28중 최소한 하나는 아스파르트산과 글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이며, 그리고 여기서 서열 번호: 1342는 카르복시 말단에 추가된 하나 내지 두 개의 음하전된 아미노산을 포함하도록 선택적으로 변형된다. 일부 양태들에서, 음하전된 아미노산은 글루타민산 또는 아스파르트산이다.

[1155] 여기에서 공개되는 Class 4 펩티드는 과도한 글루카곤 활성을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 치료하기 위하여, 예를 들면 인슐린을 포함하는 기타 활성제와 복합될 수 있다. 일부 양태들에서, 10,000 Daltons이상의 분자량을 가지는 PEG쇄에 공유적으로 결합되도록 변형된 Class 4 펩티드는 인슐린과 함께 투여되어, 당뇨병에서 안정적인 혈당 수준을 유지시키는데 도움을 줄 수 있다. 본 공개내용의 Class 4 펩티드는 단일 조성물로 인슐린과 공동-투여되거나, 별개 용액으로 동시에 투여되거나, 또는 대안으로, 인슐린과 Class 4 펩티드를 서로에 대해 상이한 시간대에 투여될 수 있다. 일부 양태들에서, 인슐린을 포함하는 조성물과 Class 4 펩티드를 포함하는 조성물은 서로 12시간 이내에 투여된다. 투여되는 인슐린에 대한 Class 4 펩티드의 정확한 비율은 환자의 글루카곤 수준을 측정에 부분적으로 의존하며, 통상의 실험을 통하여 결정될 수 있다.

[1156] 이량체 펩티드

[1157] 본 공개내용은 또한 여기에서 공개되는 변형된 Class 4 펩티드의 다량체를 포함한다. 두 개 이상의 변형된 Class 4 펩티드는 표준 연결 물질 및 당업계에 공지되어 있는 과정을 이용하여 연결될 수 있다. 예를 들면, 이량체는 (위치 11, 16 또는 19에서, 예를 들면) 시스테인, 리신 오르니틴, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌 잔기 (가령, 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311 및 서열 번호: 1312)으로 치환된 Class 4 펩티드의 경우, 이중기능성 티올 교차링커와 이기능성 아민 교차링커의 사용을 통하여 두 개의 변형된 Class 4 펩티드 사이에 형성될 수 있다. 이량체는 동종이량체이거나 또는 대안으로 이종이량체일 수 있다. 일부 양태들에서, 이량체는 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311, 서열 번호: 1312, 서열 번호: 1345, 서열 번호: 1346, 또는 서열 번호: 1347로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 두 개의 Class 4 펩티드 사이에 형성되며, 여기서 두 개의 펩티드는 각 펩티드의 위치, 각 펩티드의 16, 또는 각 펩티드의 위치 19 또는 이의 임의의 조합 위치에 부착된 링커를 통하여 서로 연결된다. 일부 양태들에서, 결합은 각각의 Class 4 펩티드 펩티드의 Cys11에서 Cys11로, 또는 Cys19에서 Cys19로 또는 Cys19에서 Cys11로의 사이의 이황화 결합이다.

[1158] 유사하게, 이량체는 서열 번호: 1303, 서열 번호: 1304, 서열 번호: 1305, 서열 번호: 1306, 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1310, 서열 번호: 1311, 서열 번호: 1312, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1337, 서열 번호: 1338, 서열 번호: 1339 및 서열 번호: 1342로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 두 개의 Class 4 펩티드 사이에 형성되며, 여기서 결합은 고유 글루카곤 펩티드에 대해 위치 16, 21 및 24로부터 독립적으로 선택된 아미노산 위치 사이에 형성된다.

[1159] 일부 양태에 따르면, 두 개의 Class 4 펩티드를 포함하는 이량체가 제공되는데, 각 펩티드는 서열 번호: 1346의 서열을 포함하며, 여기서 두 개 길항제는 아미노산 위치 25를 통한 이황화물 결합에 의해 서로 연결된다. 또 다른 양태에서, 두 개의 Class 4 펩티드를 포함하는 이량체가 제공되는데, 각 펩티드는 서열 번호: 1347의 서열을 포함하며, 여기서 두 개 길항제는 아미노산 위치 35를 통한 이황화물 결합에 의해 서로 연결된다. 일부 양태들에서, 이량체는 서열 번호: 1346 및 서열 번호: 1347의 Class 4 펩티드로부터 형성되며, 여기서 위치 10의 아미노산은 글루타민산이다.

[1160] 일부 양태들에서, 이량체는 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1337, 서열 번호: 1340, 서열 번호: 1339, NO: 1340, 서열 번호: 1341, 서열 번호: 1342로 구성된 군으로부터 선택된 Class 4 펩티드 융합 펩티드의 동종 이량체 및 Class 4 펩티드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 양태에 따르면, 제 1 Class 4 펩티드가 링커를 통하여 제 2 Class 4 펩티드에 결합되고, 그리고 이들 글루카곤 폴리펩티드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 이량체가 제공되는데, 여기서 이량체의 제1 및 제2 펩티드는 독립적으로 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1336, 서열 번호: 1337, 서열 번호: 1339, 서열 번호: 1340, 서열 번호: 1341, 및 서열 번호: 1342로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 이량체의 제1

과 제2 Class 4 펩티드는 독립적으로 서열 번호: 1307, 서열 번호: 1308, 서열 번호: 1336 및 서열 번호: 1339로 구성된 군으로부터 선택된다.

[1161] 또 다른 양태에서, 이량체는 서열 번호: 1323, 서열 번호: 1324, 서열 번호: 1325, 서열 번호: 1326, 서열 번호: 1327, 서열 번호: 1328, 서열 번호: 1329, 서열 번호: 1330, 서열 번호: 1331로 구성된 군으로부터 선택된 Class 4 펩티드의 동중 이량체를 포함한다. 또 다른 양태에서, 이량체의 제1과 제2 펩티드는 독립적으로 서열 번호: 1323, 서열 번호: 1324, 서열 번호: 1325, 서열 번호: 1326, 서열 번호: 1327 및 서열 번호: 1328로 구성된 군으로부터 선택된, Class 4 펩티드 이량체가 제공된다. 또 다른 양태에서, 이량체는 서열 번호: 1309, 서열 번호: 1311 및 서열 번호: 1312로 구성된 군으로부터 선택된 Class 4 펩티드의 동중이량체를 포함하는데, 여기서 펩티드는 글루카곤 펩티드의 위치 11 또는 19에 공유적으로 결합된 폴리에틸렌 글리콜을 더 포함한다.

[1162] Class 4 글루카곤 관련된 펩티드는 글루카곤 길항제 활성을 유지시키는 최대 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개의 변형을 선택적으로 더 포함하는, 서열 번호: 1301-1371중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[1163] Class 5 글루카곤 관련된 펩티드

[1164] 특정 양태에서, 글루카곤 관련된 펩티드는 Class 5 글루카곤 관련된 펩티드 (가령, 국제 (PCT) 특허 출원 No. PCT/US2008/081333, 전문이 참고문헌에 통합된다)이다.

[1165] 다음 단락에서 언급되는 모든 생물학적 서열(서열 번호: 1401-1518)은 국제 특허 출원 No. PCT/US2008/081333의 서열 번호:1-118에 대응한다.

[1166] 활성

[1167] 특정 측면들에서, Class 5 글루카곤 관련된 펩티드 (이하 Class 5 펩티드로 지칭함)는 글루카곤 길항제/GLP-1 항진제일 수 있다. 글루카곤 길항제/GLP-1 항진제는 글루카곤 항진성의 억제에 필요하면서, 동시에 GLP-1 활성 자극 또한 필요한 임의의 환경에서 이용된다. 예를 들면, GLP-1 자극과 함께 글루카곤 길항제 활성은 당뇨병 치료에 이용될 수 있는데, 글루카곤 길항제는 혈당을 낮추기 위하여 고혈당의 전-임상 모델에서 글루카곤 길항성이 입증되었으며, 그리고 GLP-1 활성은 인슐린 생산과 관련있다. GLP-1 활성을 나타내는 화합물은 비만 치료 및 체중증가 방지에 유용한 것으로 또한 알려져 있다.

[1168] 특정 측면들에서, Class 5 펩티드는 다른 글루카곤 길항제/GLP-1 항진제에 대해 이미 설명된 임의의 용도에 적합할 것으로 본다. 이러한 두 가지 활성은 별개로 대사 증후군, 특히 당뇨병 및 비만 치료에 매우 바람직한 성질인 것으로 확인되었다. 글루카곤 길항제 활성은 글루카곤 항진성의 억제가 요구되는 임의의 환경에 유용하다. GLP-1 항진성의 존재는 인슐린 합성 및 분비를 촉진시키면서 췌장으로부터 글루카곤의 내생성 분비를 더 억제시킨다. 두 가지 약리학적 작용은 대사 이상을 정상화시키기 위하여 상승적 방식으로 작용한다. 따라서, Class 5 펩티드는 고혈당의 치료, 또는 글루카곤의 높은 혈액내 수준 또는 고혈당 수준으로 인한 기타 대사 질환의 치료에 이용될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드와 같은 글루카곤 길항제/GLP-1 항진제를 이용하여 치료될 수 있는 환자는 사육 동물이며, 그리고 또 다른 양태에서, 치료될 환자는 인간이다. 당뇨병 환자에서 글루카곤 억제의 부족이 가속화된 당분해(glycogenolysis)를 통하여 부분적으로 식후 고혈당에 기여한다고 연구에서 제의되었다. 경구 포도당 견딜 검사 (OGTT) 동안 혈당 분석은, 그리고 소마토스테틴-유도된 글루카곤 억제 준부하에, 더 높은 글루카곤 수준을 가진 개체내에서 포도당이 상당히 증가되었음을 보여주었다. 따라서, 글루카곤 길항제/GLP-1 항진제 또는 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드는 고혈당 치료에 이용될 수 있고, 그리고 인슐린-의존적 또는 비-인슐린-의존적, 진성 당뇨병 유형 I, 진성 당뇨병 유형 II, 또는 임신성 당뇨병을 포함하는 다양한 유형의 당뇨병 치료에 유용하며, 그리고 신증, 망막증 및 맥관 질환을 포함하는 당뇨 합병증을 감소시키는데 이용될 수 있을 것으로 본다.

[1169] 식욕 감소 또는 체중 감소를 촉진시키는 이러한 방법들은 체중 감소, 체중 증가 방지 또는 약물-유도된 비만을 포함하는 다양한 원인의 비만 치료에 유용하며, 그리고 맥관 질환(관상 동맥 질환, 발작, 말초 맥관 질환, 허혈 재관류, 등), 고혈압, 당뇨병 유형 II의 개시, 고지질혈증 및 골근육질환을 포함하는 비만 관련된 합병증을 감소시키는데 유용할 것으로 기대된다.

[1170] Class 4 펩티드를 포함하는 약제학적 조성물은 표준 약제학적으로 허용되는 운반체를 이용하여 조제되며, 당업계에 공지되어 있는 투여 경로를 이용하여 환자에게 투여된다. 따라서, 본 공개내용은 여기에서 공개되는 하나 이상의 Class 5 펩티드와 약제학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 약제학적 조성물을 또한 포함한다. 약제학

적 조성물은 유일한 약제학적으로 활성 성분으로 Class 4 펩티드를 포함하거나, 또는 Class 5 펩티드는 하나 이상의 추가적으로 활성제와 복합될 수 있다. 일부 양태에 따르면, Class 5 펩티드와 인슐린 또는 인슐린 유사체를 포함하는 조성물이 제공된다. 대안으로, 제중 감소를 유도하거나 또는 체중 증가를 방지하기 위한 조성물이 제공되는데, 이 조성물은 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열과, 추가로 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 아미노산 24에 연결된 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS) 또는 서열 번호: 1450의 아미노산 서열과, 항-비만 펩티드를 더 포함한다. 적합한 항-비만 펩티드는 미국 특허 제5,691,309호, 제6,436,435호 또는 미국 특허 출원 20050176643에 공개된 것들을 포함한다.

[1171] Class 5 펩티드 구조

일부 양태에 따르면, N-말단으로부터 처음 1 내지 5개의 아미노산 잔기(가령, 첫째 아미노산, 처음 두개 아미노산, 처음 세 개 아미노산, 처음 네개 아미노산, 처음 다섯 개 아미노산)의 결손과, 그리고 가령, 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 그리고 24와 28 (고유 글루카곤 펩티드 서열에 대해)로부터 선택된 아미노산 쌍의 수소-결합 또는 염 다리 형성과 같은 이온성 상호작용, 또는 공유 결합을 통하여 측쇄 결합에 의해 화합물의 C-말단 부분 (야생형 글루카곤, 서열 번호: 1401의 번호 매김에 따라 아미노산 위치 12-29 부근)에서 알파-나선 구조의 안정화에 의해 변형된 글루카곤 펩티드를 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다. 대안으로, 잔기 12-29 주변의 알파-나선의 안정화는 원하는 활성을 유지하는 위치에 하나 이상의 α , α -이중치환된 아미노산의 도입을 통하여 수득된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)중 하나, 둘, 셋 또는 넷 이상은 α , α -이중치환된 아미노산으로 치환된다. 예를 들면, Class 5 펩티드 또는 이의 유사체의 위치 16 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)을 아미노 이소부틸산 (AIB)으로 치환하면 염 다리 또는 락탐 없이 안정화된 알파 나선을 제공한다. 일부 양태들에서, 위치 16, 20, 21 또는 24 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)중 하나, 둘, 또는 셋 이상이 AIB으로 치환된다.

일부 양태에 따르면, GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의한 최대 항진성의 최소한 80%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤 유도된 cAMP 생산은 시험관 분석에서 cAMP 생산으로 측정하였을 때, 최소한 약 50% 감소시키는 글루카곤 길항제 활성을 나타내는, Class 5 펩티드가 제공된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1의 활성의 최소한 90%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤 유도된 cAMP 생산을 최소한 약 50% 감소시키는 글루카곤 길항제 활성을 나타낸다.

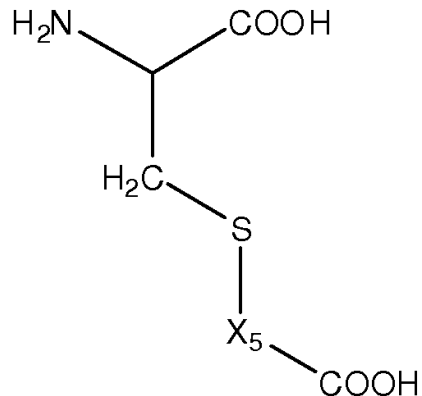
일부 양태에 따르면, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1402의 유도체 펩티드를 포함하는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1402에 대해 위치 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22 및 24로부터 선택된 1 내지 3개의 위치에 추가 아미노산 치환을 더 포함하며, 그리고 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1 활성의 최소한 90%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 최대 글루카곤 유도된 cAMP 생산을 최소한 약 90% 감소시키는 글루카곤 길항제 활성을 나타낸다.

일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 C-말단 부분 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라, 대략 아미노산 12-29 주변)에서 알파-나선 구조는 위치 12-29 주변의 아미노산에 공유 또는 비-공유 분자내 다리 형성, 또는 알파 나선-안정화 아미노산 (가령, α , α -이중치환된 아미노산)의 치환 및/또는 삽입에 의해 안정화된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드 또는 유사체의 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)중 하나, 둘, 셋, 넷 또는 그 이상이 α , α -이중치환된 아미노산 가령, 아미노 이소부틸산 (AIB)으로 치환된다. 예를 들면, Class 5 펩티드 또는 유사체의 위치 16 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)이 아미노 이소부틸산 (AIB)으로 치환되면 염 다리 또는 락탐 없이, 안정화된 알파-나선이 제공된다.

일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451, 그리고 더 구체적으로, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407, 서열 번호: 1408, 서열 번호: 1409, 서열 번호: 1416, 서열 번호: 1417, 서열 번호: 1418, 서열 번호: 1419, 서열 번호: 1422, 서열 번호: 1423, 서열 번호: 1424 및 서열 번호: 1425로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함한다. 추가 양태에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 유도체 펩티드를 포함하는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열에 대해, 위치 1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13 및 14로부터 선택된 1-3개 아미노산 위치에서 추가 아미노산 치환을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 위치 1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13 및 14에서 치환은 보존성 아미노산 치환이다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1405 또는 서열 번호: 1406의 위치 24의 트레오닌은 글리신으로 치환된다.

[1177] 일부 양태에 따르면, Class 5 펩티드는 펩티드의 추가 변형을 나타내는데, 여기서 N-말단 결손에 추가하여, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 6의 페닐알라닌은 가령, N-말단 아미노 기 대신 하이드록실기를 포함하도록 변형된다. 추가 양태에서, C-말단 아미노산의 천연 카르복실산은 아마이드 또는 에스테르와 같은 전하-중성기로 대체된다.

[1178] 일부 양태에 따르면, 고유 글루카곤의 첫 3개 내지 5개 아미노산이 결손되고, 고유 글루카곤 펩티드에 대해 위치 9의 아미노산은 글루타민산, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 시스테인의 술폰산 유도체, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된, Class 5 펩티드가 제조되었다:



[1179]

[1180] 상기 식에서, X_5 는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐, 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알키닐이며, 그리고 글루카곤 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라 아미노산 12-29 주변)의 C-말단 부분내 알파-나선 구조는 고유 글루카곤 펩티드에 대해 아미노산 12와 16의 측쇄 또는 아미노산 16과 20 사이의 아미노산 사이에 락탐 다리 형성을 통하여 안정화된다. 7개 원자 연결 다리를 형성하기 위하여 공유적으로 결합할 수 있는 아미노산 페어링의 예는 본 공개내용을 통하여 상세하게 설명된다. 일부 양태들에서, 시스테인의 술폰산 유도체는 시스테인산 또는 호모시스테인산이다.

[1181] 일부 양태들에서, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407, 또는 서열 번호: 1408로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1405의 아미노산 7과 11의 측쇄 사이, 서열 번호: 1406의 아미노산 11과 15 사이, 서열 번호: 1407의 위치 15와 19 사이 그리고 서열 번호: 1408의 위치 19와 24 사이에 형성된 락탐 링을 포함하고, 각 서열은 펩티드에 공유적으로 결합된 친수성 모이어티를 포함하도록 더 변형된다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 락탐을 가진 Class 5 펩티드 각각은 폴리에틸렌 글리콜 쇄의 공유적 부착에 의해 변형된다. 예를 들면, 서열 번호: 1405을 포함하는 Class 5 펩티드의 경우, 이 펩티드는 위치 12, 15, 16, 19 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 위치에서 폐길화되며; 서열 번호: 1406을 포함하는 Class 5 펩티드의 경우, 이 펩티드는 위치 12, 16, 19 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 위치에서 폐길화되며; 서열 번호: 1407을 포함하는 Class 5 펩티드의 경우, 이 펩티드는 위치 11, 12, 16 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 위치에서 폐길화되며; 서열 번호: 1408을 포함하는 Class 5 펩티드의 경우, 이 펩티드는 위치 11, 12, 15 및 16로 구성된 군으로부터 선택된 위치에서 폐길화된다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1447 또는 서열 번호: 1448을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1447 또는 서열 번호: 1448 서열에 대해 위치 12, 16, 19 및 24로 구성된 군으로부터 선택된 위치에서 폐길화된다. 추가 양태에서, 서열 번호: 1447 또는 서열 번호: 1448의 펩티드는 펩티드의 카르복시 말단에 서열 번호:1421의 서열을 추가하여 더 변형된다.

[1182] 특정 측면들에서 상기에서 상술한 것과 같이, 고유 글루카곤의 첫 5개 아미노산이 결손되고, N-말단 아미노산 (페닐알라닌)의 아미노기는 하이드록실기 (가령, 첫 아미노산은 페닐-젯산 산임)로 대체되며, 그리고 위치 12와 16, 16과 20, 20과 24, 그리고 24와 28로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 쌍 측쇄가 서로 연결되어, 따라서 안정화 Class 5 펩티드 알파 나선이 안정화된, Class 5 펩티드가 제공된다.

[1183] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1402의 위치 11 (고유 글루카곤의 번호매김에 따라 위치 16)의 세린 잔기가 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산, 호모시스테인산, 트레오닌 또는 글리신으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되어 변형된, 서열 번호:1402를 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1402의 위치 11의 세린 잔기는 글루타민산, 글루타민, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환되며, 그리고 일부 양태들에서, 세린 잔기는 글루타민산으로 치환된다.

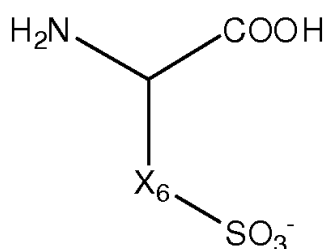
일부 양태에 따르면, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1438의 서열을 포함한다.

[1184] 일부 양태들에서, 서열 번호: 1402의 펩티드의 카르복시 말단 3차 구조를 안정화시키기 위하여, 두 개 아미노산 측쇄 사이에 분자내 다리가 형성된 Class 5 펩티드가 제공된다. 더 구체적으로, 서열 번호: 1402의 위치 7과 11, 11과 15, 15와 19 또는 19와 23의 아미노산 쌍으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 측쇄가 서로 연결됨으로써, C-말단 부분의 알파-나선이 안정화된다. 두 개 측쇄는 수소-결합, 이온성 상호작용 (염 다리의 형성과 같은), 또는 공유 결합을 통하여 서로 연결될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 링커의 크기는 7-9개 원자이며, 일부 양태들에서, 링커의 크기는 8개 원자이다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 및 서열 번호: 1408로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산 기를 대신한 아마이드 기를 가진다.

[1185] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1409의 아미노산 서열을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1409의 펩티드의 카르복시 말단의 3차원 구조는 펩티드의 측쇄간에 공유 결합 형성에 의해 안정화된다. 일부 양태들에서, 두 개 아미노산 측쇄는 서로 결합하여 락탐 링을 만든다. 락탐 링의 크기는 아미노산 측쇄의 길이에 따라 달라지며, 그리고 일부 양태들에서, 락탐은 리신 아미노산의 측쇄가 글루타민산 측쇄에 연결되어 형성된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산기를 대신하여 아마이드 기를 가진다.

[1186] 락탐 링에서 아마이드 결합의 순서는 역순이 될 수 있다(가령, 락탐 링은 Lys12와 Glu16의 측쇄 사이에 형성될 수 있거나 또는 대안으로 Glu12와 Lys16의 측쇄 사이에서 형성될 수 있다). 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1409의 글루카곤 유사체가 제공되는데, 여기서 서열 번호: 1409의 아미노산 7과 11, 11과 15, 15와 19 또는 19와 23의 쌍으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산 쌍의 측쇄 간에 최소한 하나의 락탐 링이 형성된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1410의 서열을 포함하며, 상기 서열은 서열 번호: 1410의 아미노산 위치 7과 11 사이, 또는 아미노산 위치 11과 15 사이, 또는 아미노산 위치 15와 19 사이에 형성된 분자내 락탐 다리를 더 포함한다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 이 펩티드는 서열 번호: 1411의 서열을 포함하며, 상기 서열은 서열 번호: 1411의 아미노산 위치 7과 11 사이, 또는 아미노산 위치 11과 15 사이에 형성된 분자내 락탐 다리를 더 포함한다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1417의 서열을 포함한다.

[1187] 추가적으로 서열 번호: 1405의 유도체를 포함하는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 서열 번호: 1405의 위치 10 (고유 글루카곤의 위치 15)의 아스파르트산은 다음의 일반 구조식을 가진 글루타민산으로 대체된다:



[1188]

[1189] 상기 식에서, X_6 는 C_1-C_3 알킬, C_2-C_3 알켄 또는 C_2-C_3 알킬닐이며, 그리고 일부 양태들에서, X_6 는 C_1-C_3 알킬이며, 그리고 또 다른 양태에서 X_6 는 C_2 알킬이다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1409의 Class 5 펩티드 유도체가 제공되는데, 여기서 서열 번호: 1409의 위치 10(고유 글루카곤의 위치 15)은 글루타민산, 시스테인산, 호모시스테인산 및 호모글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 추가 양태에서, 서열 번호: 1409의 위치 10은 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 Class 5 펩티드 유도체가 제공되는데, 여기서 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 위치 10은 글루타민산, 시스테인산, 호모시스테인산 및 호모글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 C-말단 아미노산은 고유 아미노산에 존재하는 카르복실산기를 대신하여 아마이드 기를 가진다.

[1190] 일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 아미노산은 최소한 하나의 시스테인 잔기로 치환되는데, 여기서 시스테인 잔기의 측쇄는 예를 들면, 말레이미도, 비닐 술폰, 2-피리디티오, 할로알킬, 및 할로아실을 포함하는 티올 반응제로 추가 변형된다. 이러한 티올 반응제는 카르복시, 케토, 하이드록실, 에테르기를 포함하며, 그리고 폴리

에틸렌 글리콜 단위와 같은 다른 친수성 모이어티를 포함할 수 있다. 대체 양태에서, Class 5 펩티드의 아미노산은 리신으로 치환되고, 그리고 치환되는 리신 잔기의 측쇄는 카르복실산의 활성 에스테르(숙신이미도, 무수물 등) 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 알데히드와 같은 아민 반응제를 이용하여 추가 변형된다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1405의 펩티드의 위치 7에 상응하는 리신 잔기는 아르기닌으로 치환되고, 그리고 서열 번호: 1405의 위치 12, 15, 16, 19 및 24에 상응하는 아미노산중 하나에 단일 리신 치환이 삽입된다.

- [1191] 또 다른 양태에서, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드의 위치 22에 상응하는 메티오닌 잔기는 펩티드의 산화성 분해를 방지하기 위하여, 루이신 또는 노르루이신으로 바뀐다.
- [1192] 더욱이, 일부 측면에서, Class 5 펩티드는 글루카곤 유사체의 기능에 중요하지 않는 것으로 알려진 위치에서의 아미노산 치환도 포함한다. 일부 양태들에서, 치환은 위치 2, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 22, 23 또는 24로 구성된 군으로부터 선택된 하나, 둘 또는 세 개의 위치에서의 보존성 아미노산 치환이다. 일부 양태들에서, 고유 글루카곤 펩티드의 위치 16, 17, 20, 21, 24 또는 29에 상응하는 아미노산 그리고 더 구체적으로 고유 글루카곤에 대해 위치 21 및/또는 24는 시스테인 또는 리신으로 치환되며, 여기서 PEG 쇠는 치환된 시스테인 또는 리신 잔기에 공유적으로 부착된다.
- [1193] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1409로 구성된 서열을 포함하는 Class 5 펩티드 펩티드가 제공되는데, 이 서열은 펩티드의 위치 11, 12, 15, 16, 19 및/또는 24에 상응하는 위치에서 하나 이상의 추가적으로 아미노산 치환(예를 들면, 시스테인으로의 치환을 포함)에 의해 더 변형되며, 여기서 아미노산 치환은 예를 들면, PEG를 포함하는 친수성 모이어티와 교차 연결에 적합한 측쇄를 가진 아미노산을 포함한다. 고유 글루카곤은 자연 발생적 아미노산 또는 합성(비-자연적 발생) 아미노산으로 치환될 수 있다. 합성 또는 비-자연 발생적 아미노산은 생체내에서 자연적으로 발생되지 않지만, 여기에서 설명되는 펩티드 구조에 통합될 수 있는 아미노산을 말한다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1409의 서열을 포함하며, 그리고 펩티드의 위치 16 또는 19에 결합된 폴리에틸렌 글리콜 쇠를 더 포함하는, Class 5 펩티드가 제공된다. 추가 양태에서, 글루카곤 유사체의 C-말단은 카르복실산기가 아미드기로 대체되도록 더 변형된다.
- [1194] 일부 양태에 따르면, 다음으로 구성된 군으로부터 선택된 글루카곤 유사체를 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다:
- [1195] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Xaa-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(서열 번호: 1439)
- [1196] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(서열 번호: 1413),
- [1197] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(서열 번호: 1414) 그리고
- [1198] R₁-Phe-Thr-Ser-Xaa-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Glu-Arg-Arg-Ala-Gln-Xaa-Phe-Val-Xaa-Trp-Leu-Xaa-Asn-Thr-R₂
(서열 번호: 1412),
- [1199] 여기서 위치 4의 Xaa는 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산이며, 위치 10의 Xaa는 Asp, Glu, 시스테인산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산이며, 위치 16의 Xaa는 Asp, Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌이며 그리고 위치 19의 Xaa는 Gln, Cys, Orn, 호모시스테인 및 아세틸 페닐알라닌이며, 위치 22의 Xaa는 Met, Leu 또는 Ile이며, R₁은 OH 또는 NH₂이며, 그리고 R₂는 Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (서열 번호: 1421), Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa (서열 번호: 1450; 여기서 Xaa는 Cys, Orn, 호모시스테인 또는 아세틸 페닐알라닌), COOH 또는 CONH₂이며, 여기서 펩티드는 서열 번호: 1413의 위치 16에서, 서열 번호: 1414의 위치 19에서 그리고 서열 번호: 1412의 위치 16과 19에서 선택적으로 폐결화된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1412-1414 및 1439의 위치 24의 Thr는 Gly으로 치환된다. 일부 양태에 따르면, 펩티드는 서열 번호: 13 또는 서열 번호: 1414의 서열을 포함하며, 여기서 R₁은 OH이다. 일부 양태에 따르면, 이 펩티드는 서열 번호: 1413 또는 서열 번호: 1414의 서열을 포함하며, 여기서 R₁은 OH이며, 그리고 R₂는 CONH₂이다. 일부 양태에 따르면, 펩티드는 서열 번호: 1413 또는 서열 번호: 1414의 서열을 포함하며, 여기서 R₁은 OH

이며, 그리고 R_2 는 CONH_2 이고, 그리고 위치 24의 트레오닌은 글리신으로 치환된다.

[1200] 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 대응하는 아미노산 위치에서 고유 글루카곤 잔기의 치환에 의해 고유 GLP-1의 하나 이상의 아미노산을 포함하도록 더 변형된다. 예를 들면, Class 5 펩티드는 위치 2, 3, 17, 18, 21, 23, 및 24 (고유 글루카곤의 번호매김에 따라)중 임의의 위치에서 하나 이상의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 다음의 하나 이상의 아미노산 치환에 의해 변형된다: Ser2는 Ala으로 대체되며, Gln3은 Glu으로 대체되며, Arg17은 Gln으로 대체되며, 위치 18의 Arg은 Ala으로 대체되며, 위치 21의 Asp은 Glu으로 대체되며, 위치 23의 Val은 Ile으로 대체되며, 그리고 위치 24의 Gln은 Ala으로 대체된다(아미노산 위치는 고유 글루카곤 서열에 따름). 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 Ser2은 Ala으로 대체되며, Gln3은 Glu으로 대체되며, Arg17은 Gln으로 대체되며, 위치 18의 Arg은 Ala으로 대체되며, 위치 21의 Asp은 Glu으로 대체되며, 위치 23의 Val은 Ile으로 대체되며, 그리고 위치 24의 Gln은 Ala으로 대체된다(아미노산 위치는 고유 글루카곤 서열에 따름). 또다른 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 위치 21 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)에서 단지 Glu를 포함하도록 변형된다. 따라서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1460-1470, 1473-1478, 1480-1488, 1490-1496, 1503, 1504, 1506, 및 1514-1518중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[1201] (1) 여기에서 공개되는 수단(가령, 분자내 다리를 통하여, 또는 위치 16 (서열 번호 :1401의 번호매김에 따라)에서 하나 이상의 알파, 알파-이-치환된 아미노산, 또는 산성 아미노산의 통합에 의해, 또는 이의 조합에 의해) 안정화된 알파-나선을 포함하며; (2) C-말단 카르복실레이트를 대신하여 C-말단 아미드 또는 에스테르를 포함하며, 그리고 (3) 일반 구조 A-B-C를 포함하는 Class 5 펩티드 또는 이의 콘주게이트 역시 제공되며,

[1202] 여기서 A는 (i)~(iii)으로 구성된 군으로부터 선택되며

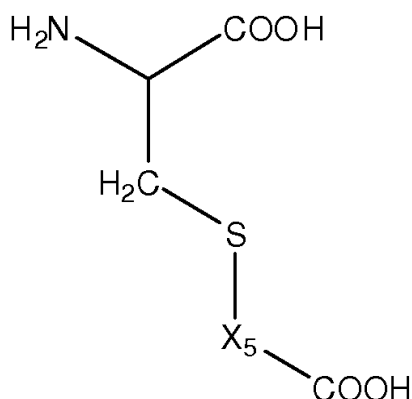
[1203] (i) 페닐 젖산 (PLA);

[1204] (ii) PLA의 옥시 유도체; 그리고

[1205] (iii) 2 ~ 6개 아미노산의 펩티드, 이때 펩티드의 2개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다;

[1206] 여기서 B는 서열 번호: 1401의 아미노산 p 내지 26의 아미노산을 나타내며, 여기서 p는 3, 4, 5, 6, 또는 7이며, Class 5 펩티드에서 설명된 임의의 변형을 포함하는, 여기에서 공개되는 하나 이상 변형을 선택적으로 포함한다. 예를 들면, 하나 이상의 변형은 (iv)~(x)로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으며:

[1207] (iv) 위치 9 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)의 Asp는 Glu, Cys의 술폰산 유도체, 호모글루타민산, β -호모글루타민산, 또는 다음의 구조를 가진 시스테인의 알킬카르복실레이트 유도체로 치환되며:



[1208]

[1209] 상기 식에서, X_5 는 C_1 - C_4 알킬, C_2 - C_4 알케닐, 또는 C_2 - C_4 알키닐이며,

[1210] (v) 위치 10, 20, 및 24, (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은 에스테르, 에테르, 티오에테르, 아미드, 또는 알킬 아민 결합을 통하여 아실 또는 알킬기에 공유적으로 부착된 아미노산으로 치환;

[1211] (vi) 위치 16, 17, 20, 21, 및 24 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)에서 하나 또는 두 개의 아미노산은

Cys, Lys, 오르니틴, 호모시스테인, 및 아세틸-페닐알라닌 (Ac-Phe)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환, 여기서 기의 아미노산은 친수성 모이어티에 공유적으로 부착된다;

[1212] (vii) 위치 15의 Asp (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)은 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;

[1213] (viii) 위치 16의 Ser (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)은 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;

[1214] (ix) 위치 17의 Arg은 Gln으로 대체되며, 위치 18의 Arg은 Ala으로 대체되며, 위치 21의 Asp은 Glu으로 대체되며, 위치 23의 Val은 Ile으로 대체되며, 그리고 위치 24의 Gln은 Ala으로 대체(서열 번호: 1401의 번호매김에 따라);

[1215] (x) 위치 16의 Ser은 Glu으로 대체되며, 위치 20의 Gln은 Glu으로 대체되거나, 또는 위치 24의 Gln은 Glu으로 대체(서열 번호: 1401의 번호매김에 따라);

[1216] 여기서 C (A-B-C의 일반 구조)는 (vii) 내지 (x)로 구성된 군으로부터 선택된다:

[1217] (vii) X;

[1218] (viii) X-Y;

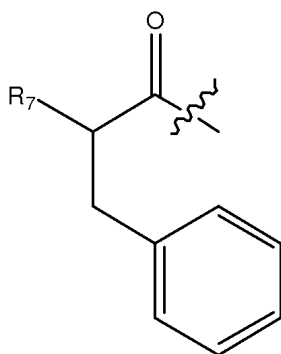
[1219] (ix) X-Y-Z;

[1220] (x) X-Y-Z-R10;

[1221] 여기서 X는 Met, Leu, 또는 Nle이며; Y는 Asn 또는 하전된 아미노산이며; Z는 Thr, Gly, Cys, Lys, 오르니틴 (Orn), 호모시스테인, 아세틸 페닐알라닌 (Ac-Phe)이거나 또는 하전된 아미노산이며; 여기서 R10은 서열 번호: 1421, 1426, 1427, 및 1450으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[1222] 특이적 측면에서, 펩티드는 PLA의 옥시 유도체를 포함한다. 여기에서 사용된 것과 같이, PLA의 옥시 유도체는 PLA의 변형된 구조를 포함하는 화합물을 지칭하는데, 여기서 하이드록실기는 O-R₁₁로 대체되며, 여기서 R₁₁은 화학적 모이어티이다. 이점에 있어서, PLA의 옥시 유도체는 예를 들면, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르가 될 수 있다.

[1223] PLA의 옥시 유도체를 만드는 방법들은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 옥시 유도체가 PLA의 에스테르인 경우, 에스테르는 PLA의 하이드록실이 카르보닐 함유 구핵원자와 반응시에 형성될 수 있다. 구핵원자는 아민 또는 하이드록실을 포함하는 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 구핵원자일 수 있다. 따라서, PLA의 에스테르는 화학식 IV의 구조를 포함할 수 있다:



[1224]

[1225] 화학식 IV

[1226] 여기서 R₇은 PLA의 하이드록실이 카르보닐 함유 구핵원자와 반응시에 형성된 에스테르다.

[1227] 카르보닐 함유 구핵원자 (PLA의 하이드록실과 반응하여 에스테르를 형성)는 예를 들면, 카르복실산, 카르복실산 유도체, 또는 카르복실산의 활성화된 에스테르일 수 있다. 카르복실산 유도체는 아실 클로라이드, 산 무수물, 아마이드, 에스테르, 또는 니트릴을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 카르복실산의 활성화된 에스테르는 예를 들면, N-하이드록시숙시니미드 (NHS), 토실레이트 (Tos), 카르보디이미드, 또는 헥사플루오르인산염일 수 있다.

다. 일부 양태들에서, 카르보디이미드는 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 1,1'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), 또는 1,3-디이소프로필카르보디이미드 (DICD)이다. 일부 양태들에서, 헥사플루오르인산염은 헥사플루오르인산염 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스(디메틸아미노)포스포니움 헥사플루오르인산염 (BOP), 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피올리디노포스포니움 헥사플루오르인산염 (PyBOP), 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸 우로니움 헥사플루오르인산염 (HATU), 그리고 o-벤조트리아졸-N,N,N,N-테트라메틸-우로니움-헥사플루오르-인산염 (HBTU)으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[1228] 하이드록실기 (가령, PLA의 하이드록실)와의 반응으로부터 에테르를 만드는 방법 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, PLA의 하이드록실기는 할로겐화된 알킬 또는 토실레이트화된 알킬 알코올과 반응하여 에테르 결합을 형성할 수 있다.

[1229] 특이적 양태에서, 산소-함유 결합 (가령, 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여)을 통하여 PLA에 결합된 화학적 모이어티는 폴리머 (가령, 폴리알킬렌 글리콜), 탄수화물, 아미노산, 펩티드, 또는 지질, 가령, 지방산 또는 스테로이드이다.

[1230] 특이적 양태에서, 화학적 모이어티는 아미노산이며, 선택적으로, 펩티드의 일부이며, 화학식 IV은 데스펩티드 (depsipeptide)이다. 이점에 있어서, PLA는 펩티드의 N-말단 아미노산 잔기가 아닌 다른 위치에 있을 수 있는데, 이러한 펩티드는 PLA 잔기의 N-말단에 하나 이상(가령, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 이상)을 포함한다. 예를 들면, 펩티드는 위치 n에 PLA를 포함할 수 있으며, 여기서 n은 펩티드의 2, 3, 4, 5, 또는 6이다.

[1231] PLA 잔기의 N-말단의 아미노산은 합성 또는 자연 발생적 아미노산일 수 있다. 특이적 양태에서, PLA의 N-말단 아미노산은 자연 발생적 아미노산이다. 일부 양태들에서, PLA의 N-말단 아미노산은 고유 글루카곤의 N-말단 아미노산이다. 예를 들면, 펩티드는 N-말단에 서열 번호: 1452-1456중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있고, 여기서 PLA는 에스테르 결합을 통하여 트레오닌에 연결된다:

[1232] 서열 번호: 1452 His-Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1233] 서열 번호: 1453 Ser-Gln-Gly-Thr-PLA

[1234] 서열 번호: 1454 Gln-Gly-Thr-PLA

[1235] 서열 번호: 1455 Gly-Thr-PLA

[1236] 서열 번호: 1456 Thr-PLA

[1237] 대체 양태에서, 하나 이상의 N-말단 아미노산은 고유 글루카곤 아미노산이외의 아미노산으로 치환될 수 있다. 예를 들면, 펩티드가 위치 5 또는 6의 아미노산으로 PLA를 포함할 때, 위치 1 및/또는 위치 2의 아미노산은 디펩티드 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 펩티드의 위치 1은 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, 길항제/항진제 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 또한, 예를 들면, 펩티드가 위치 4, 5, 또는 6의 아미노산으로 PLA를 포함할 때, 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와 반대로 글루타민산일 수 있다. 본 발명의 예시적인 양태에서, 펩티드는 N-말단에서 서열 번호: 1457-1459중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.

[1238] 화학식 IV의 화합물을 포함하는 펩티드에 대해서, 폴리머가 PLA의 하이드록실기와 반응할 수 있다면, 임의의 폴리머일 수 있다. 폴리머는 자연적으로 또는 보통 카르보닐 함유 구핵원자를 포함하는 것일 수 있다. 대안으로, 폴리머는 카르보닐 함유 카르보닐을 포함하도록 유도화된 것일 수도 있다. 폴리머는 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌 및 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 산화물, 폴리알킬렌 테레프탈레이트를 포함하는 이의 유도체, 폴리(메틸 메타아크릴레이트), 폴리(에틸 메타아크릴레이트), 폴리(부틸메타아크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타아크릴레이트), 폴리(헥실메타아크릴레이트), 폴리(이소데실 메타아크릴레이트), 폴리(라우릴 메타아크릴레이트), 폴리(페닐 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함하는 아크릴 및 메타아크릴 에스테르의 폴리머, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로겐화물, 폴리(비닐 아세테이트), 그리고 폴

리비닐피롤리돈을 포함하는 폴리비닐 폴리머, 폴리글리코리드, 폴리실옥산, 폴리우레탄 및 이의 코-폴리머, 알킬 셀룰로오즈, 하이드록시알킬 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 에테르s, 셀룰로오즈 에스테르, 니트로 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시-프로필 메틸 셀룰로오즈, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 아세테이트, 셀룰로오즈 프로피오네이트, 셀룰로오즈 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 트리아세테이트, 그리고 셀룰로오즈 술페이트 나트륨 염을 포함하는 셀룰로오즈, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 산화물), 그리고 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)를 포함하는 폴리에틸렌, 그리고 폴리스티렌중 임의의 유도화된 폴리머일 수 있다.

[1239] 폴리머는 합성 생분해가능한 폴리머 (가령, 글리콜린산의 폴리머, 폴리무수물, 폴리(오르소)에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부탄산), 폴리(발레르산), 및 폴리(락티드-코-카프로락톤))을 포함하는 생분해가능한 폴리머, 그리고 천연 생분해가능한 폴리머 (가령, 알긴산 및 텍스트란 및 셀룰로오즈를 포함하는 기타 폴리사카라이드, 콜라겐, 이의 화학적 유도체(화학기의 치환, 추가, 예를 들면, 알킬, 알킬렌, 하이드록실화, 산화, 및 당업계의 기술자들에 의해 통상적으로 만들어지는 다른 변형들), 알부민 및 기타 친수성 단백질 (가령, 제인 및 기타 프롤아민 및 소수성 단백질)), 그리고 임의의 코폴리머 또는 이의 혼합물이 될 수 있다. 일반적으로, 이러한 물질들은 효소적 가수분해 또는 생체내 물에 노출에 의해, 표면 또는 벌크 부식에 의해 분해된다.

[1240] 폴리머는 H. S. Sawhney, C. P. Pathak 및 J. A. Hubbell in *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587(이의 교시는 여기에 통합됨)에서 설명된 것과 같이 생부식가능한 하이드로겔과 같은 생체흡착성 폴리머, 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 폴리무수물, 폴리아크릴산, 알긴산, 키토산, 폴리(메틸 메타아크릴레이트s), 폴리(에틸 메타아크릴레이트s), 폴리(부틸메타아크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타아크릴레이트), 폴리(헥실메타아크릴레이트), 폴리(이소데실 메타아크릴레이트), 폴리(라우릴 메타아크릴레이트), 폴리(페닐 메타아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 그리고 폴리(옥타데실 아크릴레이트)일 수 있다.

[1241] 일부 양태들에서, 폴리머는 수용성 폴리머다. 적합한 수용성 폴리머는 당분야에 공지되어 있고, 그리고 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈 (HPC; Kluccel), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 (HPMC; Methocel), 니트로셀룰로오즈, 하이드록시프로필 에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 부틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 펜틸셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 에틸셀룰로오즈 (Ethocel), 하이드록시에틸 셀룰로오즈, 다양한 알킬 셀룰로오즈 및 하이드록시알킬 셀룰로오즈, 다양한 셀룰로오즈 에테르s, 셀룰로오즈 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오즈, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오즈, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오즈, 비닐 아세테이트/크로토닌 산 코폴리머, 폴리-하이드록시알킬 메타아크릴레이트, 하이드록시메틸 메타아크릴레이트, 메트아크릴산 코폴리머, 폴리메트아크릴산, 폴리메틸메타아크릴레이트, 말레 무수물/메틸 비닐 에테르 코폴리머, 폴리 비닐 알코올, 나트륨 및 칼슘 폴리아크릴산, 폴리아크릴산, 산성 카르복시 폴리머, 카르복시폴리메틸렌, 카르복시비닐 폴리머, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 코폴리머, 폴리메틸비닐에테르 코-말레 무수물, 카르복시메틸아미드, 칼슘 메타아크릴레이트 디비닐벤젠 코-폴리머, 폴리옥시에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 그리고 이의 유도체, 염, 그리고 조합을 포함한다.

[1242] 특이적 양태에서, 폴리머는 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜이다.

[1243] 탄수화물은 알파 이당기를 가진 카르보닐을 포함하거나 또는 포함하도록 만들어진 것이라면 임의의 탄수화물일 수 있다. 탄수화물은 예를 들면, 알파 이당기를 가진 카르보닐을 포함하도록 유도화된 것일 수 있다. 이점에 있어서, 탄수화물은 모노사카라이드 (가령, 포도당, 갈락토즈, 푸락토즈), 디사카라이드 (가령, 슈크로즈, 락토즈, 말토즈), 올리고사카라이드 (가령, 라피노즈, 스타키오스), 폴리사카라이드 (전분, 아밀라제, 아밀로펙틴, 셀룰로오즈, 치틴, 칼로즈, 라미나린, 크실란, 만난, 푸코이단, 갈락토만난의 유도화된 형일 수 있다.

[1244] 지질은 알파 이당기를 가진 카르보닐을 포함하는 임의의 지질일 수 있다. 지질은 예를 들면, 카르보닐을 포함하도록 유도화된 것일 수 있다. 이점에 있어서, 지질은 지방산의 유도체 (가령, C4-C30 지방산, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 루코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민), 글리세로리피드(가령, 모노-, 디-, 트리-치환된 글리세롤), 글리세로포스포지질 (가령, 포스파티콜린, 포스파티노시톨, 포스파티에탄올아민, 포스파티세린), 스펅고지질 (가령, 스펅고신, 세라아미드), 스테롤 지질 (가령, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 사카로지질, 또는 폴리케티드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 포스포지질일 수 있다.

[1245] 일부 양태들에서, R7은 약 100 kDa 이하, 가령, 약 90 kDa 이하, 약 80 kDa 이하, 약 70 kDa 이하, 약 60 kDa

이하, 약 50 kDa 이하, 약 40 kDa 이하의 의 분자량을 가진다. 따라서, R7은 약 35 kDa 이하, 약 30 kDa 이하, 약 25 kDa 이하, 약 20 kDa 이하, 약 15 kDa 이하, 약 10 kDa 이하, 약 5 kDa 이하, 또는 약 1 kDa의 분자량을 가질 수 있다.

[1246] 대체 양태에서, A-B-C의 일반 구조를 포함하는 펩티드는 2 내지 6개 아미노산의 펩티드를 A로 포함하며, 여기서 A의 펩티드의 두 개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다. 에스테르 또는 에테르 결합은 가령, 아미노산 2와 3, 3과 4, 4와 5, 또는 5와 6 사이에 있을 수 있다. 선택적으로, A의 펩티드는 폴리머에 결합 (가령, 친수성 폴리머)을 포함하는 또 다른 화학적 모이어티에 공유 결합, 알킬화, 또는 아실화에 의해 추가 변형될 수 있다.

[1247] 특이적 양태에서, 상기에서 설명된, PLA를 포함하는 Class 5 펩티드는 PLA의 옥시 유도체, 예를 들면, PLA의 에스테르 또는 PLA의 에테르를 포함하도록 변형된다. 예를 들면, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1402, 1405-1420, 1422-1425, 1432-1436, 1438, 1439, 1445, 1446, 및 1451중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있는데, 여기서 PLA는 아미노산, 펩티드, 폴리머, 아실기, 또는 알킬기에 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다. 아미노산, 펩티드, 폴리머, 아실기, 또는 알킬기는 여기에서 공개되는 임의의 것일 수 있다. PLA가 에스테르 결합을 통하여 아미노산 또는 펩티드에 연결되는 경우, Class 5 펩티드는 템시펩티드로 간주될 수 있다.

[1248] 또한, 또다른 특이적 양태에서, PLA가 없는 상기 설명된 Class 5 펩티드는 위치 7 (고유 글루카곤의 번호매김에 따라)의 아미노산의 N-말단에 두 개 연속 아미노산 사이에 최소한 하나의 에스테르 결합 또는 에테르 결합을 포함하도록 변형된다. 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 두 개 연속 아미노산 사이에 최소한 하나의 에스테르 또는 에테르 결합을 포함한다. 더욱 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1401의 N-말단 6개 아미노산을 포함하고, 그리고 N-말단 6개 아미노산중 두개 연속 아미노산은 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다.

[1249] A 펩티드는 최소한 두개 연속 아미노산이 에스테르 또는 에테르 결합을 통하여 연결된다면, 합성 또는 천연 생성되는 임의의 아미노산을 포함할 수 있다. 특이적 양태에서, A 펩티드 고유 글루카곤의 아미노산을 포함한다. 위치 1 및/또는 위치 2의 아미노산은 디펩티드 펩티다제 IV에 의한 절단에 민감성을 감소시키는 아미노산일 수 있다. 예를 들면, A 펩티드는 D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산을 포함할 수 있다. 더 구체적으로, 일부 양태들에서, A의 펩티드의 위치 2는 D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산이다. 또한, 예를 들면, A 펩티드의 위치 3의 아미노산은 고유 글루카곤의 고유 글루타민 잔기와는 반대로 글루타민산일 수 있다. 따라서, A-B-C의 일반구조를 가진 펩티드는 다음의 아미노산 서열을 포함할 수 있다:

[1250] Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1507);

[1251] Xaa₂-Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1508); 또는

[1252] Xaa₃-Thr-Gly-Phe (서열 번호: 1509);

[1253] 상기에서 Xaa₁는 His, D-히스티딘, 알파, 알파-디메틸 이미다졸 아세트산 (DMIA), N-메틸 히스티딘, 알파-메틸 히스티딘, 이미다졸 아세트산, 데스아미노이스티딘, 하이드록실-히스티딘, 아세틸-히스티딘 및 호모-히스티딘으로 구성된 군으로부터 선택되고; Xaa₂는 Ser, D-세린, D-알라닌, 발린, 글리신, N-메틸 세린, N-메틸 알라닌, 및 아미노이소부틸산 (AIB)으로 구성된 군으로부터 선택되고; 그리고 Xaa₃는 Gln 또는 Glu이다.

[1254] 일부 양태들에서, B는 최대 3개의 아미노산 변형에 의해 변형된다. 예를 들면, 서열 번호: 1401의 고유 아미노산 서열을 나타내는 B는 하나 이상의 보존성 아미노산 변형에 의해 변형된다.

[1255] 또 다른 양태에서, B는 여기에서 설명된 (iv) 내지 (x)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 변형을 포함한다. 특이적 양태에서, B는 아미노산 변형 (v) 및 (vi)중 하나 또는 둘다를 포함한다. 추가 특이적 양태에서, B는 (v) 및 (vi)에 추가하여, (iv), (vii), (viii), (ix), 및 (x)으로 구성된 군으로부터 선택된 하나의 아미노산 변형 또는 조합을 포함한다.

[1256] 여기에서 설명된 것과 같이, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 C-말단에서 하나 이상의 하전된 아미노산, 여기에서 설명된 것과 같이 가령, Y 및/또는 Z로를 포함한다. 대안으로 또는 추가적으로, 일반 구조 A-B-C를

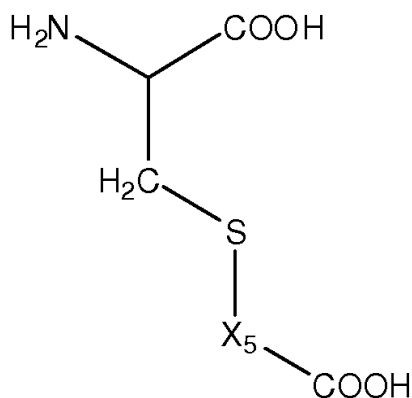
포함하는 펩티드는 C가 X-Y-Z를 포함할 때, Z의 C-말단에 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산을 더 포함할 수 있다. 하전된 아미노산은 예를 들면, Lys, Arg, His, Asp, 및 Glu중 하나이다. 특이적 양태에서, Y는 Asp이다.

[1257] 일부 양태들에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 위치 1, 16, 20, 21, 또는 24 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)의 아미노산 잔기에 공유적으로 결합된, 또는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 N- 또는 C-말단 잔기에 공유적으로 결합된, 친수성 모이어티를 포함한다. 특이적 양태에서, 친수성 모이어티는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 Cys 잔기에 부착된다. 이점에 있어서, 고유 글루카곤 (서열 번호: 1401)의 위치 16, 21, 24, 또는 29의 아미노산은 Cys 잔기로 치환될 수 있다. 대안으로, 가령, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드가 C-말단 연장부를 포함할 때(서열 번호: 1401의 번호매김에 따른 위치), 친수성 모이어티를 포함하는 Cys 잔기는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 C-말단 위치 30 또는 위치 40에 추가될 수 있다. 대안으로, 친수성 모이어티는 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드의 PLA에 PLA의 하이드록실 모이어티를 통하여 부착될 수 있다. 친수성 모이어티는 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 여기에서 설명된 임의의 것일 수 있다.

[1258] 특이적 측면에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 분자내 다리의 결합에 의해 안정화된 알파-나선을 포함한다. 일부 양태들에서, 분자내 다리는 락탐 다리다. 락탐 다리는 위치 9와 12의 아미노산 사이, 위치 12와 16의 아미노산 사이, 위치 16과 20의 아미노산 사이, 위치 20과 24의 아미노산 사이, 또는 위치 24와 28의 아미노산 사이(서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)에 있다. 특이적 양태에서, 위치 12와 16의 아미노산 또는 위치 16과 20의 아미노산 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)은 락탐 다리를 통하여 연결된다. 다른 위치의 락탐 다리도 고려된다.

[1259] 추가적으로 또는 대안으로, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 예를 들면, 위치 16, 20, 21, 또는 24 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라) 중 임의의 위치에서 알파, 알파-이치환된 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 알파, 알파 이-치환된 아미노산은 AIB이다. 특이적 측면에서, AIB는 위치 16 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)에 위치한다.

[1260] 대안으로 또는 추가적으로, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 위치 16에서(서열 번호: 1401의 번호매김에 따라) 산성 아미노산을 포함하도록 변형될 수 있고, 이러한 변형은 알파 나선의 안정성을 강화시킨다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 측쇄 술폰산 또는 측쇄 카르복실산을 포함하는 아미노산이다. 더욱 특이적 양태에서, 산성 아미노산은 Glu, Asp, 호모글루타민산, Cys의 술폰산 유도체, 시스테인산, 호모시스테인산, Asp, 그리고 고 다음의 구조를 가진 Cys의 알킬화된 유도체로 구성된 군으로부터 선택된다:



[1261]
 [1262] 상기 식에서, X₅는 C₁-C₄ 알킬, C₂-C₄ 알케닐, 또는 C₂-C₄ 알키닐이다.

[1263] 특이적 양태에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1460-1470, 1473-1478, 1480-1488, 1490-1496, 1503, 1504, 1506, 및 1514-1518중 임의의 아미노산 서열을 포함하거나, 또는 표 13의 펩티드 2-6, 표 14의 펩티드, 그리고 표 15의 펩티드 2-6, 8, 및 9중 임의의 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[1264]

표 13:

락탐, Cex 글루카곤(6-39) 펩티드 및 글루카곤 길항제 및 GLP-1 항진제 활성

			GLP-1 EC ₅₀ (nM)	Glu IC ₅₀ (nM)
1	E9, K12, E16	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	1451	762
2	E9, K12E16(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	63	2008
3	E9, E16K20(락탐)	FTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	36	42
4	D9, K12E16(락탐)	FTSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	118.7	828
5	[PLA6, E9, K12E16(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	6	72
6	[PLA6, E9, E16K20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAKDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	20	20

[1265]

[1266] 표 14:

락탐 글루카곤(1-29, 2-29, 4-29 및 6-29) 펩티드 및 이들의 글루카곤 길

항제 및 GLP-1 항진제 활성

(PA = 부분적 길항제)

		G L P - 1 EC50(nM)	글 루 카 곤 IC50(nM)
	글루카곤 HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT		0.2~1.0*
	GLP-1 (aa 1-30) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWIVKGR	0.02~0.1	
1	[PLA6, D9, E16K20(락탐), D28]G(6-29) TSDYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	PLA 5~25	10~30
2	[PLA6, D9, K12E16(락탐), D28]G(6-29) TSDYSKYLDERRAQDFVQWLMDT	PLA 177	63
3	[PLA6, D9, E16, K20E24(락탐), D28]G(6-29) TSDYSKYLDERRAKDFVEWLMDT	PLA 239	74
4	[PLA6, D9, E16, E24K28(락탐)]G(6~29) TSDYSKYLDERRAQDFVEWLMDT	PLA 289	22
5	[E9, E16K20(락탐), D28]G(4~29) GTFTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	151	10~30
6	[E9, E16K20(락탐), D28]G(2~29) SQGTFTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	203	49 (PA)
7	[A2E3, E16K20(락탐), D28]G(2~29) AEGTFTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	175	63
8	[A2E3, E16K20(락탐), D28]G(1~29) HAEGTFTSEYSKYLDERRAKDFVQWLMDT	0.2	130 (PA)
9	ANK2 (Bayer 펩티드) HSQGTFTSDY ARYL DARRAREFIKWL VRGRG	0.28	항진제

[1267] * 글루카곤 수용체에서 EC50

[1268] 표 15:

혼합된 항진제/길항제의 프로파일

글루카곤 (6-CEX) 유사체			
1	E9, K12, E16	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	1451
2	E9, K12E16(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	63
3	E9, E16K20(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	36
4	D9, K12E20(락탐)	FTSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	18
5	[PLA6, E9, K12E20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	6
6	[PLA6, E9, E16K20(락탐)]	PLA-TSEYSKYLDERRAQDFVQWLMNTGPSSGAPPPS	20

글루카곤 D⁹(6-29) 유사체

			글루카곤 IC50 (nM)
7	PLA 6, D9, D28	PLA-TSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNT	tbd
8	PLA6, D9, K12E20(락탐)	PLA-TSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNT	13
9	PLA6, D9, E16K20(락탐)	PLA-TSDYSKYLDERRAQDFVQWLMNT	6

[1269]

[1270]

일부 양태들에서, 일반 구조 A-B-C를 포함하는 펩티드는 Class 5 펩티드다. 특이적 양태에서, 이 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의해 획득되는 최대 항진성의 최소한 약 50%를 나타내고, 그리고 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 의해 획득되는 최대 반응의 최소한 약 50% 억제를 나타낸다. 또다른 특이적 양태에서, 이 펩티드는 GLP-1 수용체에서 고유 GLP-1에 의해 획득되는 최대 항진성의 최소한 약 55%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 또는 약 100%를 나타낸다. 대안으로 또는 추가적으로, 이 펩티드는 글루카곤 수용체에서 고유 글루카곤에 의해 획득되는 최대 반응의 최소한 약 55%, 최소한 약 60%, 최소한 약 70%, 최소한 약 80%, 최소한 약 90%, 최소한 약 95%, 또는 약 100% 억제를 나타낼 수 있다.

[1271]

일부 양태들에서, Class 5 펩티드를 가진 또는 이의 콘쥬게이트를 가지는 펩티드는 다음을 포함하도록 제공된다:

[1272]

(1) 글루카곤 길항제 활성을 부여하며, 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는, 변형:

[1273]

(a) 위치 6(야생형 글루카곤의 번호매김에 따라)의 Phe는 PLA로 치환과 선택적으로 야생형 글루카곤의 N-말단으로부터 1 내지 5개의 아미노산 결손; 또는

[1274]

(b) 야생형 글루카곤의 N-말단으로부터 2 내지 5개의 아미노산 결손과 선택적으로 야생형 글루카곤의 위치 9(야생형 글루카곤의 번호매김에 따라)의 Asp는 글루타민산, 호모글루타민산 또는 시스테인의 술폰산

유도체로서의 치환; 그리고

(2) GLP-1 항진제 활성을 부여하며, 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는, 변형:

(a) 야생형 글루카곤의 아미노산 12-29내에서, 가령 위치 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 또는 29중 하나, 둘, 셋, 넷이상에서(야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라) α , α -이중치환된 아미노산의 삽입 또는 치환; 또는

(b) 야생형 글루카곤의 아미노산 12-29내에 분자내 다리, 가령, 염 다리 또는 락탐 다리 또는 또다른 유형의 공유 결합의 도입; 또는

(c) 위치 2, 3, 17, 18, 21, 23, 또는 24 (고유 글루카곤의 번호매김에 따라)중 하나 이상의 아미노산이 GLP-1의 대응하는 아미노산으로 치환, 가령 Ser2는 Ala으로 대체되며, Gln3은 Glu으로 대체되며, Arg17은 Gln으로 대체되며, 위치 18의 Arg은 Ala으로 대체되며, 위치 21의 Asp는 Glu으로 대체되며, 위치 23의 Val은 Ile으로 대체되며, 및/또는 위치 24의 Gln은 Ala으로 대체되며; 또는

(d) 야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라 아미노산 위치 12-29 주변의 알파-나선 구조를 안정화시키는 기타 변형;

그리고

(3) GLP-1 항진제 활성을 강화시키는 기타 변형, 가령

(a) C-말단 카르복실레이트 대신 C-말단 아미드 또는 에스테르;

그리고 선택적으로

(4) 다음중 하나 이상의 변형:

(a) N-말단, 또는 위치 6, 16, 17, 20, 21, 24, 29, 40 또는 C-말단 아미노산에 폴리에틸렌 글리콜과 같은 친수성 모이어티의 공유 부착; 및/또는

(b) 아실화 또는 알킬화;

그리고 선택적으로

(5) 하나 이상의 추가적으로 변형:

(a) N-말단에 아미노산의 공유 결합, 가령 N-말단에 가령 1-5개의 아미노산, 선택적으로 위치 6 (야생형 글루카곤의 번호매김에 따라)의 PLA에 에스테르 결합을 통하여, 가령 여기에서 설명된 것과 같이, 선택적으로 위치 1 또는 2에서 DPP-IV 절단에 저항성을 부여하는 변형과 함께;

(b) 위치 29 및/또는 28에서 그리고 선택적으로 위치 27(야생형 글루카곤의 번호매김에 따라)에서 아미노산 결손;

(c) C-말단에 아미노산의 공유 결합;

(d) 원하는 활성은 유지하면서, 비-보존성 치환, 보존성 치환, 추가 또는 결손, 예를 들면, 위치 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 또는 29중 하나 이상의 위치에서 보존성 치환, 위치 10의 Tyr은 Val 또는 Phe으로 치환, 위치 12의 Lys은 Arg으로 치환, 이들 위치중 하나 이상이 Ala으로 치환;

(e) 위치 15의 아스파르트산의 변형, 예를 들면, 분해를 감소시킬 수 있는 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산으로 치환에 의한 변형; 또는 위치 16의 세린의 변형, 예를 들면, 트레오닌, AIB, 글루타민산 또는 4 원자 길이의 측쇄를 가지는 또다른 음하전된 아미노산으로의 치환에 의한 변형, 또는 대안으로 Asp15-Ser16 결합의 절단으로 인하여, 유사하게 분해를 감소시킬 수 있는, 글루타민, 호모글루타민산, 또는 호모시스테인산중 임의의 하나로 치환에 의한 변형;

(f) 위치 27의 메티오닌의 변형, 예를 들면, 산화성 분해를 감소시키기 위하여, 루이신 또는 노르루이신에 의한 치환에 의한 변형;

(g) 위치 20 또는 24의 Gln의 변형, 가령 Gln의 탈아미드화를 통하여 발생하는 분해를 감소시키기

위하여, Ala 또는 AIB 로의 치환에 의한 변형;

- [1296] (h) 위치 21의 Asp의 변형, 가령 환형 숙시니미드 중간생성물의 형성에 이어 이소-아스파르테이트 로의 이성체화를 위하여 Asp의 탈수를 통하여 발생하는 분해를 감소시키기 위하여, Glu로의 치환에 의한 변형;
- [1297] (j) 여기에서 설명된 것과 같이, 동중이량체화 또는 이종이량체화; 그리고
- [1298] (k) 상기 언급한 것들의 복합.
- [1299] 동일한 부류(class)내의 임의의 변형은 서로 복합되거나 및/또는 상이한 부류의 변형과 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들면, (1)(a)의 변형은 (2)(a)와 (3)과 복합될 수 있으며; (1)(a)는 (2)(b), 가령 락탐 다리 또는 염 다리, 그리고 (3)과 복합될 수 있으며; (1)(a)는 (2)(c)와 (3)과 복합될 수 있으며; (1)(b)는 (2)(a)와 (3)과 복합될 수 있으며; (1)(b)는 (2)(b), 가령 락탐 다리 또는 염 다리, 그리고 (3)과 복합될 수 있으며; (1)(b)는 (2)(c)와 (3)과 복합될 수 있으며; 전술한 임의의 것은 (4)(a) 및/또는 (4)(b)와 복합될 수 있으며; 그리고 전술한 임의의 것은 (5)(a) 내지 (5)(k)중 임의의 것과 복합될 수 있다.
- [1300] 예시적인 양태들에서, α , α -이중치환된 아미노산 AIB는 위치 16, 20, 21, 또는 24 (야생형 글루카곤의 번호 매김에 따라)중 1개, 2개, 3개 또는 모든 위치에서 치환된다.
- [1301] 예시적인 양태들에서, 분자내 다리는 염 다리다.
- [1302] 다른 예시적인 양태들에서, 분자내 다리는 공유 결합, 가령 락탐 다리다. 일부 양태들에서, 락탐 다리는 위치 9와 12의 아미노산, 위치 12와 16의 아미노산, 위치 16과 20의 아미노산, 위치 20과 24의 아미노산, 또는 위치 24와 28의 아미노산 (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라) 사이에 있다.
- [1303] 예시적인 양태들에서, 아실화 또는 알킬화는 위치 6, 10, 20 또는 24 또는 N-말단 또는 C-말단 (야생형 글루카곤 서열 번호: 1401의 번호 매김에 따라)에서 있다.
- [1304] 예시적인 양태들에서, 변형은 다음을 포함한다:
- [1305] (i) 위치 15의 Asp (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;
- [1306] (ii) 위치 16의 Ser (서열 번호: 1401의 번호매김에 따라)은 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산, 및 호모시스테인산으로 치환;
- [1307] (iii) 위치 28의 Asn은 하전된 아미노산으로 치환;
- [1308] (iv) 위치 28의 Asn은 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;
- [1309] (v) 위치 28은 Asn, Asp, 또는 Glu으로 치환;
- [1310] (vi) 위치 28은 Asp으로 치환;
- [1311] (vii) 위치 28은 Glu으로 치환;
- [1312] (viii) 위치 29의 Thr은 하전된 아미노산으로 치환;
- [1313] (ix) 위치 29의 Thr은 Lys, Arg, His, Asp, Glu, 시스테인산, 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 하전된 아미노산으로 치환;
- [1314] (x) 위치 29는 Asp, Glu, 또는 Lys으로 치환;
- [1315] (xi) 위치 29는 Glu으로 치환;
- [1316] (xii) 위치 29 다음의 1-3개의 하전된 아미노산을 삽입;
- [1317] (xiii) 위치 29 다음에 Glu 또는 Lys을 삽입;
- [1318] (xiv) 위치 29 다음에 Gly-Lys 또는 Lys-Lys을 삽입; 또는 이들의 복합.
- [1319] GLP-1 수용체 항진제 활성화, 글루카곤 수용체 길항제 활성화, 펩티드 용해도, 및/또는 펩티드 안정성을 증가시키는 상기 언급된 임의의 변형은 개별적으로 또는 복합하여 적용될 수 있다.

[1320] **안정성을 강화시키기 위한 변형**

[1321] 일부 양태에 따르면, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드는 Class 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결되도록 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS), 또는 서열 번호: 1450의 아미노산 서열을 포함하도록 더 변형될 수 있고, 그리고 체중 감소를 유도하거나, 체중 유지를 돕기 위하여 개체에게 투여될 수 있다. 더 구체적으로, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407, 서열 번호: 1408, 서열 번호: 1409, 서열 번호: 1412, 서열 번호: 1413, 서열 번호: 1414, 서열 번호: 1416, 서열 번호: 1417, 서열 번호: 1418, 서열 번호: 1419, 서열 번호: 1422, 서열 번호: 1423, 서열 번호: 1424 및 서열 번호: 1425으로 구성된 군으로부터 선택된 서열과, 그리고 이 펩티드 또는 Class 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결된 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS), 또는 서열 번호: 1450의 아미노산 서열을 더 포함하며, 그리고 식욕을 억제시키고 그리고 체중 감소/체중 유지를 유도하는데 이용된다. 일부 양태들에서, 투여된 펩티드 또는 Class 5 펩티드는 서열 번호: 1416, 서열 번호: 1417, 서열 번호: 1418 및 서열 번호: 1419으로 구성된 군으로부터 선택된 서열과, Class 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산 (위치 24)에 연결된 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더 포함한다. 일부 양태들에서, 이 방법은 서열 번호: 1445 또는 서열 번호: 1446의 서열을 포함하는 펩티드 또는 Class 5 펩티드를 투여하는 것을 포함한다.

[1322] 따라서, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드는 수성 완충액내에서 때이른 화학적 절단에 대한 이들의 민감성을 감소시키기 위하여 유사하게 변형될 수 있을 것으로 예상된다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드는 고유 글루카곤의 대응하는 위치 15의 고유 아스파르트산 아미노산을 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 대체함으로써, 수용 용액내에서 이들의 안정성을 개선시키도록 더 변형될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 Class 5 펩티드의 위치 10의 아스파르트산 잔기는 시스테인산, 글루타민산, 호모글루타민산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있고, 그리고 일부 양태들에서, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 위치 10의 고유 아스파르트산은 글루타민산으로 대체된다. 일부 양태에 따르면, 수성 용액내에서 개선된 안정성을 가지는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 길항제는 서열 번호: 1409의 변형된 서열을 포함하는데, 여기서 변형은 서열 번호: 1409의 위치 10의 Asp가 Glu으로 치환된 것을 포함한다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1422, 서열 번호: 1423, 서열 번호: 1424 및 서열 번호: 1425으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 아미드화된다.

[1323] 고유 글루카곤의 위치 15-16의 Asp-Ser 서열은 유일하게 불안정한 이가펩티드로 수성 완충액내에서 고유 호르몬의 때이른 화학적 절단을 유도한다. 예를 들면, 37°C에서 2주 동안 0.01N HCl에서 유지시켰을 때, 고유 글루카곤의 50% 이상이 단편들로 절단될 수 있다. 두 개의 유리된(liberated) 절단 펩티드 1-15 및 16-29는 글루카곤-유사 생물학적 활성이 없으며, 따라서 글루카곤 및 이의 관련된 유사체의 수성 사전-조제에 한계를 나타낸다. 고유 글루카곤의 위치 15의 Asp를 Glu으로 선택적 화학적 치환시키면 15-16 펩티드 결합의 화학적 절단이 실질적으로 제거되는 것으로 관찰되었다.

[1324] 추가 예시적인 양태에서, 전술한 화합물들중 임의의 것은 시간을 두고, 펩티드의 분해의 감소, 특히 산 또는 알칼리 완충액내에서의 분해를 감소시키기 위하여, 고유 글루카곤의 위치 15 또는 16에 대응하는 아미노산을 변형시킴으로써, 안정성이 개선되도록 추가 변형될 수 있다.

[1325] **용해도를 강화시키기 위한 변형**

[1326] Class 5 펩티드는 특정 측면들에서, 글루카곤 길항제 및 GLP-1 항진제 활성은 유지시키면서, 생리학적 pH에서 수성 용액에서 펩티드 용해도를 개선시키기 위하여 추가 변형될 수 있다. 서열 번호: 1405의 펩티드의 위치 12, 15, 16, 19 및 24에 대응하는 위치, 또는 서열 번호: 1406의 펩티드의 위치 12, 16, 19 또는 24에 대응하는 위치에 친수성 기를 도입시키면 부모 화합물 글루카곤 길항제 및 GLP 항진제 활성은 유지시키면서, 생리학적 pH를 가지는 용액내에서 생성된 펩티드의 용해도를 개선시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태들에서, 현재 공개된 Class 5 펩티드는 서열 번호: 1405 또는 서열 번호: 1406의 펩티드의 아미노산 위치 12, 15, 16, 19 및 24에 대응하는 아미노산의 측쇄에 공유적으로 연결된 하나 이상의 친수성기를 포함하도록 더 변형된다. 추가 양태에서, 서열 번호: 1405 또는 서열 번호: 1406의 아미노산 위치 16과 19에 대응하는 아미노산의 측쇄는 친수성기에 공유적으로 결합되며, 그리고 일부 양태들에서, 친수성기는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다.

- [1327] Class 5 글루카곤 관련된 펩티드는 펩티드의 항진성 성질은 유지하면서, 펩티드의 용해도를 개선시키기 위하여, 카르복시 말단에 전하를 도입시킴으로써 변형될 수 있다. 강화된 용해도는 거의 중성 pH에서 글루카곤 용액의 체제를 준비하고, 보관할 수 있게 한다. 상대적으로 중성 pH(가령 pH 약 6.0 ~ 약 8.0)에서 글루카곤 용액을 조제하면 Class 5 펩티드의 장기 안정성을 개선시킨다.
- [1328] 출원인은 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드는 일부 경우에, 글루카곤 길항제 및 GLP-1 활성은 유지하면서, 상대적으로 중성 pH(가령 pH 약 6.0 ~ 약 8.0)의 수성 용액에서 이들 용해도를 개선시키기 위하여 유사하게 변형될 수 있을 것으로 기대한다. 따라서, 일부 양태는 고유 비-하전된 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환시키거나, 또는 카르복시 말단에 하전된 아미노산을 추가하여, 펩티드에 전하를 추가함으로써, 야생형 글루카곤 (서열 번호: 1401)의 위치 6-29에 존재하는 고유 아미노산에 대해 추가 변형된 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 글루카곤 길항제/GLP-1에 관계한다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 공개되는 Class 5 펩티드의 1 내지 3개의 비-하전된 아미노산은 하전된 아미노산으로 대체된다. 일부 양태들에서, 하전된 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘, 아스파르트산 및 글루타민산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 더 구체적으로, 위치 28 및/또는 29 (고유 글루카곤에 대하여)에 대응하는 자연 발생 아미노산을 하전된 아미노산으로 치환하거나, 및/또는 펩티드의 카르복시 말단에 하나 내지 두 개의 하전된 아미노산을 추가하면 생리학적 관련 pH (가령, pH 약 6.5 ~ 약 7.5)의 수성 용액내에서 Class 5 펩티드의 용해도 및 안정성이 개선된다는 것을 발견하였다. 따라서, 이러한 Class 5 펩티드의 변형은 부모 펩티드 생물학적 활성은 유지하면서, 특히 약 5.5 내지 약 8.0 범위의 pH의 수성 용액내에서의 용해도에 유사한 효과를 가질 것으로 기대된다.
- [1329] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 Class 5 펩티드는 이들 서열의 위치 23 및/또는 24의 고유 아미노산을 음하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)으로 치환하고, 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 음하전된 아미노산 (가령, 아스파르트산 또는 글루타민산)을 추가시켜, 변형된다. 대체 양태에서, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408을 포함하는 Class 5 펩티드는 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407 또는 서열 번호: 1408의 위치 24의 고유 아미노산을 양하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)으로 치환시키고, 선택적으로 펩티드의 카르복시 말단에 하나 또는 두 개의 양하전된 아미노산 (가령, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘)을 추가하여 변형된다. 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 안정성을 가지는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 유사체는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 아미노산 서열을 포함하는데, 단서 조항으로, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 23 또는 24중 최소한 하나의 아미노산은 산성 아미노산으로 치환되거나 및/또는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 카르복시 말단에 산성 아미노산이 추가된다. 일부 양태들에서, 산성 아미노산은 Asp, Glu, 시스테인산 및 호모시스테인산으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [1330] 일부 양태에 따르면, 개선된 용해도 및 안정성을 가지는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서 길항제는 서열 번호: 1416, 서열 번호: 1417, 서열 번호: 1418 또는 서열 번호: 1419의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1416 또는 서열 번호: 1417의 서열을 포함하는 글루카곤 항진제가 제공된다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1420의 서열을 포함한다.
- [1331] 일부 양태에 따르면, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공된다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 4는 아스파르트산, 글루타민산, 호모글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산이며, 그리고 일부 양태들에서, 위치 4는 아스파르트산, 글루타민산, 시스테인산 또는 호모시스테인산이며, 그리고 추가 양태에서, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 4는 아스파르트산 또는 글루타민산이며, 그리고 일부 양태들에서, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 4는 아스파르트산이다. 일부 양태들에서, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열을 포함하는 Class 5 펩티드가 제공되는데, 여기서, 서열 번호: 1415의 위치 4는 아스파르트산이며, 그리고 서열 번호: 1415의 위치 10은 글루타민산이다. 추가 양태에서, 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 C-말단 아미노산은 아미드 또는 에스테르와 같은 전하-중성기를 가지는 고유 카르복실산으로 대체되도록 변형된다.
- [1332] **Class 5 펩티드 용합**
- [1333] 추가 양태에서, 여기에서 설명되는 Class 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산은 서열 번호: 1421, 1426, 1427, 및 1450으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 제 2 펩티드에 공유적으로 결합된다. 예를 들면, 일부 양태들에서, 서열 번호: 1415, 서열 번호: 1451, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407, 서열 번호: 1408, 서열 번호: 1412, 서열 번호: 1413, 서열 번호: 1414, 서열 번호: 1416, 서열 번호: 1417, 서

열 번호: 1418, 서열 번호: 1419, 서열 번호: 1422, 서열 번호: 1423, 서열 번호: 1424 및 서열 번호: 1425의 Class 5 펩티드는 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS), 서열 번호: 1426 (KRNRRNNIA), 서열 번호: 1427 (KRNRR) 및 서열 번호: 1450 (GPSSGAPPPSX)으로 구성된 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 제 2 펩티드에 공유적으로 결합된다.

[1334] 일부 양태들에서, Class 5 펩티드의 카르복시 말단 아미노산에 연결된 서열 번호: 1421 (GPSSGAPPPS)의 아미노산 서열을 더 포함하고, 서열 번호: 1405, 서열 번호: 1406, 서열 번호: 1407, 서열 번호: 1408, 서열 번호: 1409, 서열 번호: 1422, 서열 번호: 1423, 서열 번호: 1424 및 서열 번호: 1425으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 두 개의 서열을 포함하는 Class 5 펩티드 이량체가 제공된다.

[1335] 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 펩티드의 C-말단의 하나 또는 두 개의 아미노산이 절두 또는 결손 (가령, 고유 글루카곤의 위치 29 또는 28과 29에서 아미노산의 절두)에 의해 더 변형된다. 바람직하게는 절두는 Class 5 펩티드의 활성(가령, 글루카곤 길항성/GLP-1 항진성)에 영향을 주지 않는다.

[1336] Class 5 펩티드 콘주게이트

[1337] Class 5 펩티드의 콘주게이트가 제공되는데, 이때 글루카곤 펩티드는 콘주게이트 모이어티에 선택적으로 공유결합을 통하여, 그리고 선택적으로 링커를 통하여 연결된다.

[1338] Class 5 펩티드가 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 포함하는 이러한 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 직쇄형이거나 또는 분지형일 수 있다. 일부 양태에 따르면, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 500 내지 약 10,000 Daltons 범위로부터 선택된 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons 범위로부터 선택된 평균 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons 범위로부터 선택된 평균 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 1,000 내지 약 2,000 Daltons으로부터 선택된 평균 분자량을 가진다. 일부 양태들에서, 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 약 1,000 Daltons의 평균 분자량을 가진다.

[1339] 일부 양태들에서, 폐결화된 class 5 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열로 구성된 펩티드를 포함하는데, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 11, 12, 15, 16, 19 및 24로부터 선택된 아미노산에 연결되며, 그리고 PEG 쇄의 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 일부 양태들에서, 폐결화된 Class 5 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열로 구성된 펩티드를 포함하며, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 16 또는 19의 아미노산에 연결되며, 그리고 PEG 쇄의 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 추가 양태에서, 변형된 Class 5 펩티드는 펩티드에 공유적으로 결합된 두 개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 쇄를 포함하며, 여기서 글루카곤 쇄의 총 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다. 일부 양태들에서, Class 5 펩티드는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 서열을 포함하고, 여기서 폴리에틸렌 글리콜 쇄는 서열 번호: 1415 또는 서열 번호: 1451의 위치 16과 19의 아미노산에 연결되며, 그리고 두 개의 PEG 쇄의 복합된 분자량은 약 1,000 내지 약 5,000 Daltons이다.

[1340] Class 5 글루카곤 관련된 펩티드는 서열 번호: 1401-1518의 아미노산 서열과, 선택적으로 글루카곤 길항제 및 GLP-1 항진제 활성을 유지시키는 최대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 변형을 선택적으로 포함할 수 있다.

[1341] 사용 방법

[1342] 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드

[1343] 일반적으로, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 또는 글루카곤 관련된 펩티드, 가령, Class 1, 2, 3, 4 또는 5 펩티드를 포함하는 프로드럭은 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 및 글루카곤 관련된 펩티드가 이용되어왔던 (예를 들면 상기에서 설명된 것과 같이) 임의의 목적에 이용될 수 있다. 예를 들면, 공개된 생활성 펩티드 프로드럭 유사체는 대응하는 부모 생활성 펩티드에 대해 이미 설명된 것과 같은 임의의 용도에 적합할 것으로 믿는다. 따라서, 여기에서 설명되는 글루카곤 관련된 펩티드 프로드럭 유사체는 저혈당, 고혈당, 당뇨병, 또는 글루카곤의 높은/낮은 혈액 수준 또는 높은/낮은 혈당 수준으로 인한 기타 대사 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 여기에서 설명되는 프로드럭을 이용하여 치료되는 환자는 가축이며, 그리고 또 다른 양태에서, 치료되는 환자는 인간이다.

[1344] 일부 양태들에서, 프로드럭은 식욕의 감소 또는 억제, 음식 섭취의 감소, 체중감소 유도, 또는 체중 유지의 지

원에 이용된다. 식욕 감소 또는 체중 감소를 촉진시키기 위한 이러한 방법들은 체중 감소, 체중 증가 방지, 약물에 의해 유도된 비만을 포함하는 다양한 원인의 비만 치료, 맥관 질환(관상 동맥 질환, 발작, 말초 맥관 질환, 허혈 재관류, 등), 고혈압, 당뇨병 유형 II의 개시, 고지질혈증 및 골근육질환을 포함하는 비만 관련된 합병증의 감소에 유용할 것으로 기대된다.

[1345] 다른 양태에서, 프로드럭은 병원 환경에서 비-당뇨 환자, 가령, 장관의 영양소를 제공받는 또는 전체 장관의 영양소를 제공받는 환자에게 장관의 영양소 투여와 함께 이용될 수 있다. 비-제한적인 예는 외과수술 환자, 혼수 상태 환자, 소화기관 질환자 또는 비-기능성 위장관(가령, 외과적으로 제거, 차단 또는 손상된 흡수력, 크론 질환, 궤양성 결장염, 위장관 폐쇄, 위장관 기공, 급성 췌장염, 허혈성 장, 1차 위장 외과술, 특정 선천성 위장관 이상, 장기 설사 또는 외과술에 의한 짧은 장 증후군, 쇼크 환자를 포함하며, 그리고 회복기의 환자들은 흔히 지질, 전해질, 미네랄, 비타민 및 아미노산의 다양한 복합물과 함께 탄수화물의 장관의 투여를 받는다. 단서 조항으로, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드럭이 장관의 영양 조성물이 소화될 때 원하는 생물학적 효과를 발휘한다면, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드럭과 장관의 영양 조성물은 동시에 투여되거나, 상이한 횟수로, 서로에 대해 전, 또는 후에 투여될 수 있다. 예를 들면, 장관의 영양물은 하루에 1회, 2회 또는 3회 투여될 수 있으며, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드럭은 2일에 한번, 1주일에 3회, 1주일에 2회, 1주일에 1회, 2주에 1회, 3주에 1회 또는 한달에 1회 투여된다.

[1346] 대사 증후군 X, 인슐린 저항성 증후군 또는 Reaven 증후군으로 공지되기도 한 대사 증후군은 5천만 이상의 미국인에 영향을 끼치는 장애다. 대사 증후군은 일반적으로 다음의 위험 요소들중 최소한 3개 이상의 집합적인 특징을 가진다: (1) 복부 비만 (복부에 또는 복부 주변에 과도한 지방 조직), (2) 아테롬을 발생시키는 이상지질혈증(동맥 벽에 플라크 축적을 높이는 시키는 고 트리글리세리드, 저 HDL 콜레스테롤 및 고 LDL 콜레스테롤을 포함하는 혈액 지질 장애), (3) 상승된 혈압, (4) 인슐린 저항성 또는 포도당 불내증, (5) 프로트롬빈 상태(가령, 혈액내 높은 피브리노겐 또는 플라스미노겐 플라스미노겐 활성물질 억제제-1), 그리고 (6) 사전-염증 상태(가령, 혈액내 상승된 C-반응성 단백질). 다른 위험 인자들은 노화, 호르몬 불균형 및 유전적 경향을 포함할 수 있다.

[1347] 대사 증후군은 관상 동맥 심장 질환 및 아테롬성 심혈관 질환(ASCVD)으로 불리기도 하는, 발작 및 말초 맥관 질환과 같은 맥관 플라크 축적과 관련된 기타 장애와 관련된다. 대사 증후군 환자는 초기 인슐린 저항성 상태로부터 ASCVD의 위험이 더 커진 만개된 유형 II 당뇨병으로 진행될 수 있다. 임의의 특정 이론에 결부되지 않고, 인슐린 저항성, 대사 증후군 그리고 맥관 질환 사이의 관계는 손상된 인슐린-자극된 맥관팽창, 강화된 산화성 스트레스로 인하여 NO 이용성에서 인슐린 저항성-관련된 감소, 그리고 아디포넥틴과 같은 지방세포-유도된 호르몬의 이상을 포함하는 하나 이상의 동시발생적 병인성 기전이 관련될 것이다 (Lteif 및 Mather, *Can. J. Cardiol.* 20 (suppl. B):66B-76B (2004)).

[1348] 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP III)에 따르면, 동일한 개체에서 다음 특징중 임의의 세 가지가 대사 증후군에 대한 기준에 부합된다: (a) 복부 비만 (남성의 경우 복부 둘레가 102 cm 이상, 여성의 경우 88 cm 이상); (b) 혈청 트리글리세리드 (150 mg/dl 또는 이상); (c) HDL 콜레스테롤 (남성의 경우 40 mg/dl 또는 이하 그리고 여성의 경우 50 mg/dl 또는 이하); (d) 혈압 (130/85 또는 이상); 그리고 (e) 공복 혈당 (110 mg/dl 또는 이상). World Health Organization (WHO)에 따르면, 다음 기준중 최소한 두 가지를 가지며, 높은 인슐린 수준 (상승된 공복 혈당 또는 식후에만 상승된 포도당)을 가지는 개체는 대사 증후군의 기준에 부합된다: (a) 복부 비만 (영덩이에 대한 허리의 비가 0.9이상, 최소한 30 kg/m²의 체질량지수, 또는 37 인치 이상의 허리); (b) 콜레스테롤 패널에서 트리글리세리드 수준이 최소한 150 mg/dl 또는 HDL 콜레스테롤이 35 mg/dl보다 더 낮을 경우; (c) 140/90 또는 이상의 혈압, 또는 고혈압 치료중). (Mathur, Ruchi, *MEtabolic syndrome*, ed. Shiel, Jr., William C., MedicineNet.com, May 11, 2009).

[1349] 여기에서 목적을 위해, 2001 National Cholestrol Education Program Adult Treatment Panel 또는 WHO에서 제시한 기준중 하나 또는 두 개에 모두 부합되는 경우, 이 개체는 대사 증후군을 앓고 있는 것으로 간주된다.

[1350] 특정 이론에 결부되지 않고, 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드는 대사 증후군의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 대사 증후군을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하거나, 개체에서 대사증후군의 위험 인자들중 하나, 둘, 셋이상을 감소시키는 방법을 제시하는데, 이 방법은 대사 증후군을 방지 또는 치료, 또는 대사증후군의 위험 인자들을 방지 또는 치료하는데 효과량의 글루카곤 펩티드를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[1351] 비-알코올성 지방간질환(NAFLD)은 단순한 지방간(지방증)부터 비알코올성 지방간염(NASH), 간경변(비가역적, 간의 진행된 반흔)까지 광범위한 간질환을 지칭한다. 모든 단계의 NAFLD는 간 세포내에 지방의 축적(지방 침윤)

을 공통으로 가진다. 단순 지방간은 특정 유형의 지방, 트리글리세리드가 염증 또는 반흔없이 간 세포에 비정상적으로 축적된 것이다. NASH에서, 지방 축적은 간의 다양한 수준의 염증(간염) 및 반흔(섬유증)과 관련된다. 염증성 세포는 간 세포를 파괴시킬 수 있다(간 세포 괴사). 용어 "지방간염(steatohepatitis)" 및 "지방괴사(steatonecrosis)"에서, 지방(steato)은 지방성 침윤을 말하고, 간염(hepatitis)은 간에 염증을 말하며, 괴사(necrosis)는 파괴된 간 세포를 말한다. NASH는 결국 간의 반흔(섬유증)을 유도하고, 그 다음 비가역적, 진행된 반흔(간경변)으로 이어질 수 있다. NASH에 의한 간경변은 NAFLD 스펙트럼에서 최종, 가장 심각한 상태다. spectrum. (Mendler, Michel, Fatty Liver: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH), ed. Schoenfield, Leslie J., MedicineNet.com, August 29, 2005).

[1352] 알코올성 간질환, 또는 알코올-유도된 간질환은 알코올의 과도한 소비와 관련된 또는 이를 원인으로 한 세 가지 병리학적으로 별개의 간 질환, 즉, 지방간(steatosis), 만성 또는 급성 간염, 그리고 간경변을 포함한다. 알코올성 간염은 약간 간염-단순히 질환만을 나타내는 비정상적인 테스트-에서부터 황달(빌리루빈 유치에 의한 노란색 피부)과 같은 합병증을 가진 심각한 간 기능이상, 간성 뇌병증(간 부전에 의한 신경 기능이상), 복수(복부에 액체 축적), 출혈성 식도 정맥류(식도의 정맥류 정맥), 비정상적 혈액 응고 및 혼수상태까지 이를 수 있다. 조직학적으로, 알코올 간염은 간세포의 팽창성 변성(ballooning degeneration), 호중구의 염증, 가끔 Mallory 체(세포 중간생성물 필라멘트 단백질의 비정상적인 응집)와 같은 특징적인 외형을 가진다. 간경변은 해부학적으로 섬유화와 복합된 간에 퍼져있는 유괴를 특징으로 한다(Worman, Howard J., alcoholic Liver Disease, Columbia University Medical Center website).

[1353] 임의의 특정 이론에 결부되지 않고, 여기에서 설명되는 Class 2 및 Class 3 글루카곤 관련된 펩티드는 예를 들면, 지방간, 지방간염, 간염, 간염증, NSAH, 간경변 또는 이의 복합을 포함하는 알코올성 간질환, NAFLD, 또는 이의 임의의 상태의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 개체에서 알코올성 간 질환, NAFLD, 또는 임의의 상태를 방지 또는 치료하는 방법을 제공하는데, 알코올성 간질환, NAFLD, 또는 이의 상태를 방지 또는 치료하는데 유효한 양의 여기에서 설명되는 Class 2 또는 Class 3 글루카곤 펩티드를 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 이러한 치료 방법은 다음중 하나, 둘, 셋 이상의 감소를 포함한다; 간 지방 함량, 간경변 발생 또는 진행, 간세포 암종의 발생, 염증의 징후, 가령 비정상적 간효소 수준 (가령, 아스파르테이트 아미노전이효소 AST 및/또는 알라닌 아미노전이효소 ALT, 또는 LDH), 상승된 혈청 페리틴, 상승된 혈청 빌리루빈, 및/또는 섬유증의 징후, 가령 상승된 TGF-베타 수준. 바람직한 양태에서, Class 2 또는 Class 3 글루카곤 펩티드는 단순 지방성 간(지방간)을 넘어, 염증 또는 간염의 징후를 나타내는 환자를 치료하는데 이용된다. 이러한 방법들은 예를 들면, AST 및/또는 ALT 수준의 감소를 초래할 수 있다.

[1354] GLP-1 및 엑센딘-4은 일부 신경보호 효과를 나타내는 것으로 나타났다. 본 발명은 또한 신경퇴행성 질환을 치료하는데, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드를 이용하는데, Alzheimer 질환, 파킨슨 질환, 다발성 경색, 근위축성 측색 경화증, 기타 수초제거 관련 장애, 노인성 치매, 파질 하부 치매, 동맥경화성 치매, AIDS-관련된 치매, 또는 기타 치매, 중추 신경계 암, 외상에 의한 뇌 손상, 척수 손상, 발작, 또는 대뇌 허혈, 뇌 맥관염, 간질, Huntington 질환, Tourette 증후군, Guillain Barre 증후군, Wilson 질환, Pick 질환, 신경염증 장애, 뇌염, 뇌척수염 또는 바이러스, 곰팡이 또는 세균성 뇌수막염, 또는 다른 중추신경계 감염, 프라이온 질환, 뇌성 운동 실조, 뇌성 변성, 척수소뇌변성 증후군, Friedreichs 운동실조, 모세혈관 확장성 운동실조, 척추성 근위축증, 진행성 핵상마비, 긴장이상, 근육 강직, 떨림, 색소성 망막염, 줄무늬체흑색질 변성, 미토콘드리아성 뇌척수병증, 신경 세로이드 리포푸스신증, 간성뇌병증, 신장뇌병증, 대사성 뇌병증, 독소-유도된 뇌병증, 그리고 방사능-유도된 뇌 손상을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1355] 따라서, 본 발명은 신경퇴행성 질환의 예방 또는 치료 방법 또는 개체에서 이들의 하나, 둘, 셋 이상의 위험 인자들을 감소시키는 방법을 제공하는데, 이 방법은 신경퇴행성 질환 또는 이의 위험 인자를 방지 또는 치료하는데 효과적인 양으로 여기에서 설명되는 글루카곤 펩티드를 개체에게 투여하는 것을 포함한다.

[1356] 본 발명에 따른 치료 방법은 정맥, 복막, 피하, 근육, 수질내, 경피, 직장, 경구, 비강 또는 흡입을 포함하는 임의의 표준 투여 경로를 이용하여 여기에서 공개된 프로드럭을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 조성물은 선택적으로 데포우 또는 서방출 조성물의 일부로, 경피 또는 근육내로 투여된다.

[1357] 조성물 및 복합물

[1358] 본 발명의 프로드럭은 단독으로 또는 항-당뇨제 또는 항-비만제와 복합하여 투여될 수 있다. 일부 측면에서,

프로드럭은 예를 들면, 글루카곤 관련된 펩티드를 포함하는, 제 2 프로드럭 또는 글루카곤 슈퍼패밀리와 병용하여 투여된다. 특정 양태에서, 프로드럭은 인슐린, 술폰닐우레아, 가령, 톨부타미드 (Orinase), 아세트헥사미드 (Dymelor), 톨아자미드(Tolinase), 클로로프로파미드 (Diabinese), 글리피지드(Glucotrol), 글리부리드 (Diabeta, Micronase, Glynase), 글리메피리드(Amaryl), 또는 글리클라지드(Diamicron); 메글리티니드, 가령, 레파글리니드(Prandin) 또는 네이트글리니드(Starlix); 비구아니드, 가령 메트포르민(Glucophage) 또는 켄포르민; 티아졸리디온, 가령, 로시글리타존(Avandia), 피로글리타존(Actos), 또는 트로글리타존(Rezulin), 또는 또는 PPAR γ 억제제; 탄수화물 소화를 방해하는 알파 글루코시다제 억제제, 가령, 미글리톨(Glyset), 아카르보즈 (Precose/Glucobay); 액세나티드(Byetta) 또는 프람린티드; 디펩티딜 펩티다제-4 (DPP-IV) 억제제, 가령 빌다글립틴 또는 시테글립틴; SGLT (나트륨-의존적 포도당 운반물질 1) 억제제; 또는 FBPase (푸락토즈 1,6-비스포스포타아제) 억제제를 포함하나 이에 한정되지 않는 항-당뇨제와 병용 투여된다.

[1359] 당업계에서 공지되어 있는 또는 연구중인 항-비만제는 펜테틸아민 유형 자극제, 펜테르민 (선택적으로 펜플루아민 또는 텍스펜플루아민), 디에틸프로피온 (Tenuate), 펜디메트라진(Prelu-2, Bontril), 벤즈페타민(Didrex), 시부트라민(Meridia, Reductil)을 포함하는 식욕 억제제; 리모나반트(Acomplia), 기타 카나비노이드 수용체 길항제; 옥시토모둘린; 플루옥세틴 하이드로클로라이드 (Prozac); Qnexa (토피라메이트 및 펜테르민), Excalia (부프로피온 및 조니스아미드) 또는 Contrave (부프로피온 및 날트렉손); 또는 세니칼 (Orlistat) 또는 Cetilistat (ATL-962으로 공지됨)에 유사한 리파제 억제제, 또는 GT 389-255를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[1360] 본 발명의 프로드럭은 또한 대사적 소모를 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 암 환자의 절반 이상이 원치않는 체중 감소, 허약 및 낮은 체지방 및 근육을 특징으로 하는 대사적 소모를 경험하는 것으로 추정된다. 증후군은 AIDS 환자에서 동등하며, 그리고 세균 및 기생충 질환, 류마티스 관절염, 그리고 만성 장질환, 간 질환, 폐질환 및 심장 질환에도 있을 수 있다. 보통 식욕감퇴와 관련되며, 노화에서 질환으로 나타나거나 신체적 외상의 결과로 나타날 수 있다. 이화성 소비는 삶의 질을 감소시키고, 내재된 질환을 악화시키고, 죽음의 원인이 된다. 여기에서 공개된 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물은 표준 약제학적으로 허용되는 운반체를 이용하여 조제되고, 당업계에 공지되어 있는 투여 경로를 통하여 투여될 수 있다. 따라서, 본 공개 내용은 또한 여기에서 공개되는 하나 이상의 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하고, 약제학적으로 허용되는 운반체가 복합된 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 양태들에서, 약제학적 조성물은 인산완충염 시스템내에서 약 4.0 내지 약 7.0의 pH에서 프로드럭 1 mg/ml 농도를 포함한다. 약제학적 조성물은 약제학적으로 유일한 활성 성분으로 프로드럭을 포함하거나, 또는 프로드럭은 하나 이상의 추가적으로 활성제와 복합될 수 있다. 일부 양태에 따르면, 본 발명의 프로드럭을 포함하는 조성물이 제공된다. 대안으로, 프로드럭 및 항-비만 펩티드를 포함하고, 체중 감소 또는 체중 증가를 방지하기 위한 조성물이 제공된다. 적합한 항-비만 펩티드는 미국 특허 제5,691,309호, 제6,436,435호 또는 미국 특허 출원 20050176643에서 공개된 것들을 포함한다.

[1361] 일부 양태에 따르면, 여기에서 공개된 임의의 신규한 프로드럭, 바람직하게는 멸균되고, 그리고 바람직하게는 최소한 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 순도이며, 그리고 약제학적으로 허용되는 희석제, 운반체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 이러한 조성물은 여기에서 공개되는 생활성 펩티드 프로드럭 유도체를 포함할 수 있으며, 여기서 생성된 활성 펩티드는 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 존재한다. 이러한 조성물은 여기에서 공개되는 Class 1, 2, 또는 3의 생활성 펩티드 프로드럭 유도체를 포함할 수 있고, 여기서 생성된 활성 펩티드는 최소한 A의 농도로 존재하는데, 이때 A는 0.001 mg/ml, 0.01 mg/ml, 0.1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml 또는 그 이상이다. 다른 양태에서, 이러한 조성물은 많아야 B 농도의 Class 1, 2, 또는 3의 활성 펩티드를 포함할 수 있는데, 이때 B는 30 mg/ml, 25 mg/ml, 24 mg/ml, 23 mg/ml, 22 mg/ml, 21 mg/ml, 20 mg/ml, 19 mg/ml, 18 mg/ml, 17 mg/ml, 16 mg/ml, 15 mg/ml, 14 mg/ml, 13 mg/ml, 12 mg/ml, 11 mg/ml, 10 mg/ml, 9 mg/ml, 8 mg/ml, 7 mg/ml, 6 mg/ml, 5 mg/ml, 4 mg/ml, 3 mg/ml, 2 mg/ml, 1 mg/ml, 또는 0.1 mg/ml이다. 일부 양태들에서, 조성물은 A 내지 B mg/ml 농도 범위, 예를 들면 예를 들면, 0.001 내지 30.0 mg/ml의 Class 1, 2, 또는 3 글루카곤 관련된 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 약제학적 조성물은 살균되고, 그리고 선택적으로 다양한 용기내에 보관된 수성 용액을 포함한다. 일부 양태에 따르면, 본 발명의 화합물은 주사용으로 주입된 미리-조제된 용액을 제조하는데 이용될 수 있다. 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 동결건조된 분말을 포함한다. 약제학적 조성물은 환자에게 조성물을 투여하기 위한 일회용 장치를 포함하는 키트의 일부부분으로

더 포장될 수 있다. 용기 또는 키트는 실온 또는 냉장 온도에서 보관하기 위하여 라벨이 부착될 수 있다.

[1362] 모든 치료 방법, 약제학적 조성물, 키트 및 기타 여기에서 공개되는 유사한 양태는 프로드럭 화합물이 모든 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 것으로 간주된다.

[1363] 일부 양태들에서, 환자에게 프로드럭 조성물을 투여하는 장치가 있는 키트가 제공된다. 키트는 다양한 용기 가령, 바이알, 튜브, 병 및 이와 유사한 것을 포함할 수 있다. 바람직하게는 키트는 또한 사용 지침을 포함할 수 있다. 일부 양태에 따르면, 키트의 장치는 에어로졸 분배 장치이며, 여기서 조성물은 에어로졸 장치내에 사전 포장된다. 또 다른 양태에서, 키트는 주사기 및 바늘을 포함하고, 그리고 일부 양태들에서, 프로드럭 조성물은 주사기내에 사전 포장된다.

[1364] **Class 1, 2, 및 3 글루카곤 관련된 펩티드의 약제학적 제제**

[1365] 일부 양태에 따르면, 본 공개된 글루카곤 펩티드, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 그리고 약제학적으로 허용되는 운반체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 약제학적 조성물은 예를 들면, 산성화제, 첨가제, 흡수제, 에어로졸 추진제, 공기 대체제, 알킬리화제, 케이킹방지제, 항응고제, 항균성 보존제, 항산화제, 살균제, 베이스, 결합제, 완충제, 킬레이트제, 코팅제, 발색제, 건조제, 계면활성제, 희석제, 살균제, 봉해제, 분산제, 해리 강화제, 염료, 연화제, 유화제, 에멀전 안정화제, 충전제, 필름 형성제, 풍미 강화제, 풍미제, 유동 강화제, 겔형성제, 과립형성제, 습윤제, 운할제, 점막흡착제, 연고 베이스, 연고, 유질 비이클, 유기 염기, 방향제 베이스, 안료, 가소제, 연마제, 보존제, 격리제, 피부 침투제, 가용화제, 용매, 안정화제, 좌약 베이스, 표면활성제, 계면활성제, 현탁제, 감미제, 치료제, 염도조절제, 독성화제, 점성-증강제, 물-흡수제, 물-혼화성 공용매, 물 연화제 또는 습윤제를 포함하는, 임의의 약제학적으로 허용되는 성분을 포함할 수 있다.

[1366] 일부 양태들에서, 약제학적 조성물은 다음의 성분들중 임의의 하나 또는 복합물을 포함한다: 아카시아, 아세솔 팜 칼륨, 아세틸트리부틸 구연산염, 아세틸트리에틸 구연산염, 한천, 알부민, 알코올, 탈수된 알코올, 변성된 알코올, 희석된 알코올, 알루미늄 산, 알긴 산, 지방족 폴리에스테르, 알루미늄, 수산화 알루미늄, 스트레이트 알루미늄, 아밀로펙틴, α-아미롤즈, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아스파르탐, 주사용 정균수, 벤토 나이트, 벤토나이트 마그마, 벤잘코니움 클로라이드, 벤제토니움 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 브로노폴, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨, 칼슘 알긴산, 칼슘 아스코르베이트, 탄산 칼슘염, 사이클로메이트 칼슘, 이염기성 무수 인산칼슘염, 이염기성 탈수화된 인산칼슘염, 삼염기성 인산칼슘 염, 프로피오네이트 칼슘, 실리케이이트 칼슘, 소르베이트 칼슘, 스테아레이트 칼슘, 술페이트 칼슘, 술페이트 헤미하이드레이트 칼슘, 카놀라 오일, 카르보머, 이산화탄소, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, β-카로텐, 카라기닌, 카스터 오일, 수소화된 카스터 오일, 양이온성 유상 왁스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 분말화된 셀룰로오스, 규화된 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 셰토스테아릴 알코올, 테트리미드, 세틸 알코올, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 콜레스테롤, 클로로헥시딘 아세테이트, 클로로헥시딘 글루코네이트, 클로로헥시딘 하이드로클로라이드, 클로로디플루오르에탄 (HCFC), 클로로디플루오르메탄, 클로로플루오르탄소 (CFC) 클로로펜옥시에탄올, 클로로실레놀, 옥수수 시럽 고체, 무수 구연산, 구연산 모노하이드레이트, 코코아 기름, 발색제, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 크레졸, m-크레졸, o-크레졸, p-크레졸, 크로스카르멜로즈 나트륨, 크로스포비돈, 사이클라민 산, 사이클로텍스트린, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로즈, 텍스트로즈 무수물, 디아졸리디닐 요소, 디부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 디에탄올아민, 디에틸 프탈레이트, 디플루오르에탄 (HFC), 디메틸-β-사이클로텍스트린, 사이클로텍스트린-유형화합물 가령, Captisol, 디메틸 에테르, 디메틸 프탈레이트, 에텐테이트 이칼륨, 에텐테이트 이나트륨, 이나트륨 수소 인산염, 도쿠세이트 칼슘, 도쿠세이트 칼슘, 도쿠세이트 나트륨, 도데실 갈레이트, 도데실트리메틸암모늄 브롬화물, 에텐테이트 칼슘 이나트륨, 에디트 산, 에글루민, 에틸 알코올, 에틸셀룰로오스, 에틸 갈레이트, 에틸 라우레이트, 에틸 말톨, 에틸 올레이트, 에틸파라벤, 에틸파라벤 칼륨, 에틸파라벤 나트륨, 에틸 바닐린, 푸락토즈, 푸락토즈 액체, 가공된 푸락토즈, 발열원-없는 푸락토즈, 분말화된 푸락토즈, 푸마르산, 젤라틴, 포도당, 액화 포도당, 포화된 식물성 지방산의 글리세리드 혼합물, 글리세린, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 자가-유화성 글리세릴 모노스테아레이트, 글리셀리 팔미토스테아레이트, 글리신, 글리콜, 글리코푸를, 구아르 검, 헵타플루오르프로판 (HFC), 헥사데실트리메틸암모늄 브롬화물, 고푸락토즈 시럽, 인간 혈청 알부민, 탄화수소(HC), 희석 염산, 수소화된 식물성 오일, 유형II, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 2-하이드록시에틸-β-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 2-하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 이미드우레아, 인디고 카르민, 이온 교환물질, 철 산화물, 이소프로필 알

코올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 등장성 염, 카올린, 젯산, 락티톨, 락토즈, 라놀린, 라놀린 알코올, 무수 라놀린, 레시틴, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 탄산 마그네슘염, 정상적인 탄산 마그네슘염, 무수 탄산마그네슘염, 수산화 탄산 마그네슘염, 수산화 마그네슘염, 마그네슘 라우릴 술페이트, 산화 마그네슘, 실리케이트 마그네슘, 스테아레이트 마그네슘, 트리실리케이트 마그네슘, 무수 트리실리케이트 마그네슘, 말산, 말토, 말티톨, 말티톨 용액, 말토크스트린, 말톨, 말토즈, 만니톨, 중쇄 트리글리세리드, 메글루민, 멘톨, 메틸셀룰로오스, 메틸 메타아크릴레이트, 메틸 올레이트, 메틸파라벤, 메틸파라벤 칼륨, 메틸파라벤 나트륨, 미정질 셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미네랄 오일, 가벼운미네랄 오일, 미네랄 오일 및 라놀린 알코올, 오일, 올리브 오일, 모노에탄올아민, 몬트모리로나이트, 옥틸 칼레이트, 올레산, 팔미트산, 파라핀, 땅콩 오일, 바세린, 바세린 및 라놀린 알코올, 약제학적 글레이즈, 페놀, 액화된 페놀, 펜옥시 에탄올, 펜옥시프로판올, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐리 아세테이트, 페닐머큐리 붕산염, 페닐머큐리 질산염, 폴라크린, 폴라크린 칼륨, 폴리옥사머, 폴리텍스트로즈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 폴리아크릴레이트, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리메타아크릴레이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 카스터 오일 유도체, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 알긴산 칼륨, 벤조산 칼륨, 중탄산 칼륨, 중아황산 칼륨, 염화칼륨, 구연산 칼륨염, 무수 구연산 칼륨, 칼륨 수소 인산염, 메타중아황산 칼륨, 일염기 인산 칼륨, 프로피오네이트 칼륨, 소르베이트 칼륨, 포비돈, 프로판올, 프로피온산, 프로필렌 탄산염, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 알긴산, 프로필 갈레이트, 프로필파라벤, 프로필파라벤 칼륨, 프로필파라벤 나트륨, 프로타아민 술페이트, 핑거씨 오일, 링거 용액, 사카린, 사카린 암모늄, 사카린 칼슘, 사카린 나트륨, 잇꽃 오일, 사포나이트, 혈청 단백질, 참깨 오일, 콜로이드성 실리카, 콜로이드성 실리콘 이산화물, 알긴산 나트륨, 아스코르베이트 나트륨, 벤조산 나트륨, 중탄산 나트륨, 중아황산 나트륨, 염화 나트륨, 무수 구연산 나트륨, 탈수된 구연산 나트륨, 염화 나트륨, 사이클라메이트 나트륨, 에텐테이트 나트륨, 도데실 술페이트 나트륨, 라우릴 술페이트 나트륨, 메타중아황산 나트륨, 인산 나트륨, 이염기성, 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 삼염기, 무수 프로피오네이트 나트륨, 프로피오네이트 나트륨, 소르베이트 나트륨, 전분 글리콜레이트 나트륨, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 아황산 나트륨염, 소르브산, 소르비탄 에스테르 (소르비탄 지방성 에스테르), 솔비톨, 솔비톨 용액 70%, 대두 오일, 경랍 왁스, 전분, 옥수수 전분, 감자 전분, 사전-젤라틴화된 전분, 멸균화되는 옥수수 전분, 스테아르산, 정제된 스테아르산, 스테아릴 알코올, 슈크로즈, 슈가, 압축성 슈가, 제과용 슈가, 구형 슈가, 인버트 슈가, 슈가텡, Sunset Yellow FCF, 합성 파라핀, 활석, 타르타르산, 타르트라진, 테트라플루오르에탄 (HFC), 테오브로마 오일, 티메로살, 이산화 티타늄, 알파 토크페롤, 코토펜틸 아세테이트, 알파 토크페롤 산 숙시네이트, 베타-토크페롤, 델타-토크페롤, 감마-토크페롤, 트라가칸, 트리아세틴, 트리부틸 구연산염, 트리에탄올아민, 트리에틸 구연산염, 트리메틸-β-사이클로텍스트린, 트리메틸테트라데실암모늄 브롬화물, 트리스 완충액, 트리스 나트륨 에텐테이트, 바닐린, 유형 I 수소화된 식물성 오일, 물, 연수, 경수, 이산화탄소-없는 물, 발열원 없는 물, 주사용 물, 흡입용 멸균수, 주사용 멸균수, 자극용 멸균수, 왁스, 음이온성 유화용 왁스, 카르나우바 왁스, 양이온성 유화용 왁스, 세틸 에스테르 왁스, 미정질 왁스, 비-이온성 유화용 왁스, 좌약 왁스, 백색 왁스, 황색 왁스, 백색 바세린, 양모지, 산탄검, 자일리톨, 제인, 프로피오네이트 아연, 아연 염, 스테아레이트 아연, 또는 Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)에 있는 임의의 부형제-. 이 문헌은 전문이 참고문헌에 통합된다. Remingtons Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)-전문이 참고문헌에 통합된다-에서는 약제학적으로 허용되는 조성물을 제조하는데 이용되는 다양한 성분들과, 이들의 조제를 위한 공지된 기술을 공개한다. 임의의 통상적인 물질이 약제학적 조성물과 양립하지 못하는 경우를 제외하고, 약제학적 조성물에 이들의 이용이 고려된다. 보충 활성 성분들로 조성물에 통합될 수 있다.

[1367] 여기에서 공개되는 약제학적 제제는 하기에서 설명되는 것과 같이 단기-작용, 신속-방출, 장기-작용 또는 지연-방출형으로 기획될 수 있다. 약제학적 제제는 즉각 방출, 제어된 방출 또는 느린 방출용으로 제조될 수도 있다. 본 조성물은 예를 들면, 미셀 또는 리포솜 또는 다른 일부 포집된 형을 포함하거나, 또는 연장된 저장 및/또는 운반 효과를 제공하기 위하여 연장된 방출 형으로 투여될 수 있다. 공개된 약제학적 제제는 임의의 섭생에 따라 투여될 수 있는데, 예를 들면, 매일(일일 1회, 일일 2회, 일일 3회, 일일 4회, 일일 5회, 일일 6회), 2일에 한번, 3일에 한번, 4일에 한번, 5일에 한번, 6일에 한번, 1주단위, 2주단위, 3주마다 한번, 한달에 한번 또는 두달에 한번으로 투여될 수 있다.

[1368] 일부 양태들에서, 전술한 성분들은 약제학적 조성물내 임의의 농도, 예를 들면, 최소한 A 농도로 존재할 수 있고, 이때 A는 0.0001% w/v, 0.001% w/v, 0.01% w/v, 0.1% w/v, 1% w/v, 2% w/v, 5% w/v, 10% w/v, 20% w/v, 30% w/v, 40% w/v, 50% w/v, 60% w/v, 70% w/v, 80% w/v, 또는 90% w/v이다. 일부 양태들에서, 약제학적 조성

물내 임의의 농도, 예를 들면, 많아야 A 농도로 존재할 수 있고, 이때 B는 90% w/v, 80% w/v, 70% w/v, 60% w/v, 50% w/v, 40% w/v, 30% w/v, 20% w/v, 10% w/v, 5% w/v, 2% w/v, 1% w/v, 0.1% w/v, 0.001% w/v, 또는 0.0001%이다. 다른 양태에서, 전술한 성분들은 약제학적 조성물내 임의의 농도 범위, 예를 들면, 약 A 내지 B의 농도로 존재할 수 있고, 이때 A는 0.0001%이며, B는 90%이다.

[1369] 약제학적 조성물은 생리학적으로 양립가능한 pH를 수득하도록 조제될 수 있다. 일부 양태들에서, 약제학적 조성물의 pH는 제제 및 투여 경로에 따라, 최소한 5, 최소한 5.5, 최소한 6, 최소한 6.5, 최소한 7, 최소한 7.5, 최소한 8, 최소한 8.5, 최소한 9, 최소한 9.5, 최소한 10, 또는 최소한 10.5 내지 최대 pH 11이다. 특정 양태에서, 약제학적 조성물은 생리학적 필적가능한 pH를 수득하기 위하여 완충제를 포함할 수 있다. 완충제는 원하는 pH에서 완충능력이 있는 임의의 화합물, 예를 들면, 인산염 완충액(가령 PBS), 트리에탄올아민, Tris, 비신, TAPS, 트리신, HEPES, TES, MOPS, PIPES, 카코딜레이트, MES, 및 기타를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 완충액의 강도는 최소한 0.5 mM, 최소한 1 mM, 최소한 5 mM, 최소한 10 mM, 최소한 20 mM, 최소한 30 mM, 최소한 40 mM, 최소한 50 mM, 최소한 60 mM, 최소한 70 mM, 최소한 80 mM, 최소한 90 mM, 최소한 100 mM, 최소한 120 mM, 최소한 150 mM, 또는 최소한 200 mM이다. 일부 양태들에서, 완충액의 강도는 많아야 300 mM (가령, 많아야 200 mM, 많아야 100 mM, 많아야 90 mM, 많아야 80 mM, 많아야 70 mM, 많아야 60 mM, 많아야 50 mM, 많아야 40 mM, 많아야 30 mM, 많아야 20 mM, 많아야 10 mM, 많아야 5 mM, 많아야 1 mM)이다.

[1370] 여기에서 공개되는 프로드럭 화합물은 표준 합성 방법들, 재조합 DNA 기술, 또는 펩티드 및 융합 단백질을 제조하는 임의의 기타 방법들에 의해 제조될 수 있다. 특정 비-천연 아미노산이 표준 재조합 DNA 기술에 의해 발현될 수 없더라도, 이를 제조하는 기술은 당업계에 공지되어 있다. 비-펩티드 부분을 포함하는 본 발명의 화합물은 적용할 수 있다면 표준 펩티드 화학 반응에 추가하여, 표준 유기 화학 반응에 의해 합성될 수 있다.

[1371] **실시예**

[1372] **일반적인 폐길화 프로토콜: (Cys-말레이미도)**

[1373] 일반적으로, Cys를 포함하는 글루카곤 관련된 펩티드는 인산염 완충된 염 (5-10 mg/ml)에 용해되고, 그리고 0.01 메틸렌디아민 테트라아세트산이 첨가된다(전체 용적의 10-15%). 과량의(2-배) 말레이미도 메톡시PEG 시약(Dow)이 첨가되고, 반응물은 고성능액체 크로마토그래피(HPLC)를 통하여 반응을 모니터링하면서 실온에서 교반된다. 8-24 hrs 후, 반응 혼합물은 산성화되고, 그리고 구배 방식의 0.1% 테트라플루오르아세트산(TFA)/아세트오니트릴을 이용하여 정제용 예비 역상 컬럼에 적하된다. 적절한 분획들이 복합되고, 동결건조되어, 원하는 폐길화된 유도체가 제공된다.

[1374] **실시예 1**

[1375] **모델 펩티드상에서 이가펩티드 절단 반감기(PBS내에서) 판단**

[1376] 모델 헥사펩티드(HSRGTF-NH₂; 서열 번호:715)를 모델로 이용하여, 아마이드 결합을 통하여 헥사 펩티드에 연결된 다양한 이가펩티드의 반감기를 측정하였다. 헥사펩티드는 펩티드 합성기상에서 어셈블리되었다. 합성의 완전성과 연장가능한 N-말단의 이용성을 확인하기 위하여, 펩티드-결합된 수지는 플로오르화수소산(HF)에 의해 절단되고, 분석되었다. Boc-보호된 사르코신 및 리신을 연속적으로 펩티드-결합된 수지에 도입시켜 펩티드 A (이가펩티드 + 모델 펩티드)를 만들었다. 펩티드 A는 HF에 의해 절단되었고, 그리고 예비 HPLC에 의해 정제되었다.

[1377] **HPLC를 이용한 예비 정제:**

[1378] 정제는 실리카겔 1 × 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å° 포어 크기) 컬럼상에서 HPLC 분석을 이용하여 실행하였다. 이용된 장치는 다음과 같다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 탐지기 모델 486. 230 nm 파장이 모든 시료에 이용되었다. 용매 A는 증류된 물안에 10% CH₃CN / 0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 CH₃CN중 0.1% TFA를 포함한다. 선형 구배(2시간 내 0 ~ 100%의 B)가 이용되었다. 유속은 분당 10 mL이며, 분획 크기는 4 mL이었다. 약 150 mg의 정제안된 펩티드로부터, 일반적으로 30 mg의 순수 펩티드(약 20% 수율)가 수득되었다.

[1379] 펩티드 A는 인산염 완충된 염(PBS) 완충액(PH 7.4)내에 1 mg/mL 농도로 용해되었다. 그 다음 37°C의 수조에서 항온처리되었다. 상이한 시간대(5h, 8h, 24h, 31h, 47h)에서 분석용 시료를 수거하였고, 그리고 동량의 0.1% TFA로 반응을 중단시켰다. HPLC를 이용하여 절단 반응을 모니터링하였다. 액체 크로마토그래피-질량 분석(LC-

MS)에 의해 데이터는 정성적으로 모니터되었고, 그리고 HPLC Peak Simple Chromatography 소프트웨어를 이용하여 정량적으로 분석되어, 프로드럭 변형에 대한 정제 시간 및 상대적인 피크 면적을 구하였다.

[1380] **질량 분석을 이용한 분석**

[1381] 표준 전자 분무 이온화기(ESI) 이온 소스를 갖춘 Sciex API-III 전자분무 사중극 질량분석기를 이용하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 이용되는 이온화 조건은 다음과 같다: 양이온-모드에서의 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 구멍 전위, 60 V. 이용된 분무 및 막 기체는 0.9 L/min의 유속에서 질소였다. 0.5 Th per step 및 2 msec dwell 시간에서 600-1800 Thompsons (Th)으로부터 질량 스펙트럼이 기록되었다. 시료(약 1mg/mL)는 50% 수성 아세토니트릴과 1% 아세트산에서 용해되고, 그리고 5 μ L/min의 속도로 외부 주사 펌프에 의해 도입되었다.

[1382] 펩티드가 ESI-MS에 의해 PBS 용액내에서 분석될 때, 제조업자(Millipore Corporation, Billerica, MA, <http://www.millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737>)의 지시에 따라, 이 펩티드들은 우선 0.6 μ L C4 수지를 포함하는 ZipTip 고품상 추출 팁을 이용하여 탈염되었다.

[1383] **HPLC를 이용한 분석**

[1384] 214 nm에서의 UV 탐지기와 150 mm $\times$ 4.6 mm C8 Vydac 컬럼을 이용하여, Beckman System Gold Chromatography 시스템을 이용하여 HPLC 분석이 실행되었다. 유속은 1 mL/min이었다. 용매 A는 증류수내 0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 90% CH₃CN중 0.1% TFA를 포함하였다. 선형 구배가 이용되었다(10분내 0% ~ 30%의 B). Peak Simple Chromatography 소프트웨어를 이용하여 데이터를 수거하였고, 분석하였다.

[1385] 절단 초기 속도를 이용하여 해당 프로드럭의 해리에 대한 속도 상수를 측정하였다. 각 상이한 수거 횟수에 대한 프로드럭 및 약물의 농도는 이들의 피크 면적, a 와 b로부터 추정하였다. (표 1 참고). 프로드럭의 1차 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에서 프로드럭의 농도의 로그를 플롯팅하여 결정하였다. 이 플롯의 기울기는 속도 상수 'k'다. 다양한 프로드럭의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 계산되었다.

[1386] 표 1.

PBS내에서 A 펩티드 (lys-sar-HSRGTF-NH₂)의 절단에 대한 HPLC 및 LC-MS 데이터

	5h		8h		24h		31h		47h	
HPLC 피크	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
정제 시간(min)	4.3	4.8	4.2	4.7	4.3	4.8	4.3	4.8	4.3	4.8
분자량	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
상대적인 피크 면적(%)	26.5	73.5	28.9	71.1	28.8	71.2	77.7	22.3	90.0	10.0

[1387]

[1388] 다양한 프로드럭의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 을 이용하여 계산되었고, 그리고 모델 펩티드 HSRGTF-NH₂ (서열 번호: 715)의 lys-sar 복합의 반감기는 14.0 h로 측정되었다.

[1389] **실시예 2**

[1390] **D-모델 펩티드 상에서 이가펩티드 절단 반감기 (혈장내에서) 측정**

[1391] 혈장내에서 이가펩티드 복합물의 반감기를 결정하기 위하여 또 다른 모델 헥사펩티드 (dHdTdRGdTdF-NH₂ 서열 번호: 716)가 이용되었다. 프로드럭 절단을 제외한 모델 펩티드의 다른 효소에 의한 절단을 방지하기 위하여 D 아미노산을 이용하였다. 헥사펩티드는 자동-합성기를 이용하여 합성하였다. 실행가능한 연장된 N-말단이 프로드럭 변형에 이용될 수 있는 지를 확인하기 위하여, 효력을 점검하기 위하여 펩티드-결합된 수지는 HF에 의해 절단되었다. 그 다음 Boc-보호된 사르코신 및 리신을 연속적으로 펩티드-결합된 수지에 도입시켰다. 펩티드 B (이가펩티드 + d-모델 펩티드)는 HF에 의해 절단되었고, 그리고 예비 HPLC에 의해 정제되었다.

[1392] **HPLC를 이용한 예비 정제:**

[1393] 실리카제 1 × 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å° 포어 크기) 컬럼상에서 HPLC 분석을 이용하여 정제가 실행되었다. 이용된 장치는 다음과 같다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 탐지기 모델 486. 230 nm 파장이 모든 시료에 이용되었다. 용매 A는 증류된 물안에 10% CH₃CN /0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 CH₃CN중 0.1% TFA를 포함한다. 선형 구배(2시간 내 0 ~ 100%의 B)가 이용되었다. 유속은 분당 10 mL이며, 분획 크기는 4 mL이었다. 약 150 mg의 정제안된 펩티드로부터, 일반적으로 30 mg의 순수 펩티드 (약 20% 수율)가 수득되었다.

[1394] 펩티드 B는 혈장(pH 7.4)내에 2 mg/mL 농도로 용해되었다. 그 다음 37°C의 수조에서 항온처리되었다. 상이한 시간대(5h, 11h, 24h, 32h, 48h)에서 분석용 시료를 수거하였고, 그리고 동량의 0.1% TFA으로 반응을 중단시켰다. 시료는 10-배 용적의 0.1% TFA/ACN으로 처리하였고, 그리고 3000 rpm에서 원심분리하였다. 상청액을 수거하였고, 동량의 용적의 0.1% TFA/H₂O으로 희석하였다. HPLC를 이용하여 절단 반응을 모니터하였다. LC-MS에 의해 데이터는 정성적으로 모니터되었고, 그리고 HPLC Peak Simple Chromatography 소프트웨어를 이용하여 정량적으로 분석되어, 프로드릭 변형에 대한 정제 시간 및 상대적인 피크 면적을 구하였다.

[1395] **질량 분석을 이용한 분석**

[1396] 표준 ESI 이온 소스를 갖춘 Sciex API-III 전자분무 사중극 질량분석기를 이용하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 이용되는 이온화 조건은 다음과 같다: 양이온-모드에서의 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 구멍 전위, 60 V. 이용된 분무 및 막 기체는 0.9 L/min의 유속에서 질소였다. 0.5 Th per step 및 2 msec dwell 시간에서 600-1800 Thompsons으로부터 질량 스펙트럼이 기록되었다. 시료(약 1mg/mL)는 50% 수성 아세트니트릴과 1% 아세트산에서 용해되고, 그리고 5 μL/min의 속도로 외부 주사 펌프에 의해 도입되었다.

[1397] **HPLC를 이용한 분석**

[1398] 214 nm에서의 UV 탐지기와 150 mm × 4.6 mm C8 Vydac 컬럼을 이용하여, Beckman System Gold Chromatography 시스템을 이용하여 HPLC 분석이 실행되었다. 유속은 1 mL/min이었다. 용매 A는 증류수내 0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 90% CH₃CN중 0.1% TFA를 포함하였다. 선형 구배가 이용되었다(10분내 0% ~ 30%의 B). Peak Simple Chromatography 소프트웨어를 이용하여 데이터를 수거하였고, 분석하였다.

[1399] 절단 초기 속도를 이용하여 해당 프로드릭의 해리에 대한 속도 상수를 측정하였다. 각 상이한 수거 횟수에 대한 프로드릭 및 약물의 농도는 이들의 피크 면적, a 와 b로부터 추정하였다. (표 2 참고). 프로드릭의 1차 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에서 프로드릭의 농도의 로그를 플롯팅하여 결정하였다. 이 플롯의 기울기는 속도 상수 'k'다. 다양한 프로드릭의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 계산되었다.

[1400] **표 2.**

혈장내에서 B 펩티드 (Lys-sar-dHdTdRGdTcF-NH₂)의 절단에 대한 HPLC 및 LC-MS 데이터

	5h		11h		24h		32h		48h	
HPLC 피크	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
정제시간(min)	5.7	6.2	5.8	6.3	5.7	6.2	5.7	6.2	5.7	6.2
분자량	702	902	702	902	702	902	702	902	702	902
상대적인 피크 면적(%)	17.0	83.0	29.2	70.8	60.2	39.8	54.0	46.0	27.6	72.4

[1401]

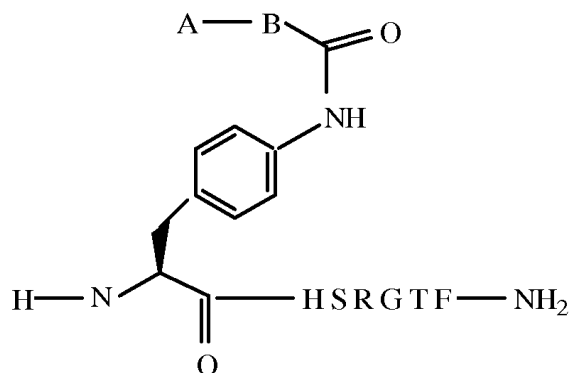
[1402] 다양한 프로드릭의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 을 이용하여 계산되었다. 이 식을 이용하여, 혈장내에서, D-모델 펩티드 dHdTdRGdTcF-NH₂ (서열 번호: 716)의 Lys-Sar 복합의 반감기는 18.6 h로 측정되었다.

실시예 3

모델 헥사펩티드 (HSRGTF-NH₂; 서열 번호: 715)에 연결된 다양한 추가 이가펩티드의 절단 반감기는 실시예 1에서 설명된 과정을 이용하여 측정되었다. 이들 실험에서 생성된 데이터는 표 3과 4에 제시된다.

표 3.

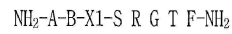
PBS내에서 모델 헥사펩티드로부터 N-말단 파라-아미노-Phe의 측쇄에 연결된 이가펩티드 A-B의 절단



화합물	A (아미노산)	B (아미노산)	t _{1/2}
1	F	P	58 h
2	하이드록실-F	P	327 h
3	d-F	P	20 h
4	d-F	d-P	39 h
5	G	P	72 h
6	하이드록실-G	P	603 h
7	L	P	62 h
8	tert-L	P	200 h
9	S	P	34 h
10	P	P	97 h
11	K	P	33 h
12	dK	P	11 h
13	E	P	85 h
14	Sar	P	약 1000 h
15	Aib	P	69 min
16	하이드록실-Aib	P	33 h
17	사이클로헥산	P	6 min
18	G	G	절단 없음
19	하이드록실-G	G	절단 없음
20	S	N-메틸-Gly	4.3 h
21	K	N-메틸-Gly	5.2 h
22	Aib	N-메틸-Gly	7.1 min
23	하이드록실-Aib	N-메틸-Gly	1.0 h

[1409] 표 4.

PBS내에서 모델 펩티드 (X1-S R G T F-NH₂ (서열 번호: 732))로부터 위치 1(X₁)에서 다양한 아미노산에 연결된 이가펩티드 A-B의 절단



화합물	A (아미노산)	B (아미노산)	X ₁ (아미노산)	t _{1/2}
1	F	P	H	절단 없음
2	하이드록실-F	P	H	절단 없음
3	G	P	H	절단 없음
4	하이드록실-G	P	H	절단 없음
5	A	P	H	절단 없음
6	C	P	H	절단 없음
7	S	P	H	절단 없음
8	P	P	H	절단 없음
9	K	P	H	절단 없음
10	E	P	H	절단 없음
11	데하이드로 V	P	H	절단 없음
12	P	d-P	H	절단 없음
13	d-P	P	H	절단 없음
14	Aib	P	H	32 h
15	Aib	d-P	H	20 h
16	Aib	P	d-H	16 h
17	사이클로헥실-	P	H	5 h
18	사이클로프로필-	P	H	10 h
19	N-Me-Aib	P	H	>500 h
20	a,a-디에틸-Gly	P	H	46 h
21	하이드록실-Aib	P	H	61h
22	Aib	P	A	58 h
23	Aib	P	N-메틸-His	30 h
24	Aib	N-메틸-Gly	H	49 min
25	Aib	N-헥실-Gly	H	10 min
26	Aib	아제티딘-2-카르복실산	H	>500 h
27	G	N-메틸-Gly	H	104 h
28	하이드록실-G	N-메틸-Gly	H	149 h
29	G	N-헥실-Gly	H	70 h
30	dK	N-메틸-Gly	H	27 h
31	dK	N-메틸-Ala	H	14 h
32	dK	N-메틸-Phe	H	57 h
33	K	N-메틸-Gly	H	14 h
34	F	N-메틸-Gly	H	29 h
35	S	N-메틸-Gly	H	17 h
36	P	N-메틸-Gly	H	181 h

[1410]

[1411] 실시예 4

[1412] 글루카곤 및 GLP-1 유사체의 합성

[1413] 글루카곤 및 GLP-1의 생활성 유도체 제조의 가능성을 조사하기 위하여, 다양한 펩티드 유사체를 합성하였다. 여기에서는 간단하게 표준 과정이 설명되며, 그리고 상세한 것은 뒤에서 논의된다.

[1414] 재료:

[1415] PAM 수지 (PAM 수지는 OCH₂-페닐아세트아미도메틸 코폴리스티렌-1% 디비닐벤젠), (100-180 mesh, 1% DVB 교차-연결된 폴리스티렌; 0.7-1.0 mmol/g 적하량), Boc-보호된 그리고 Fmoc 보호된 아미노산은 Midwest Biotech로부터 구입하였다. α-하이드록시-산 (페닐젓산 및 글리콜린산)과 같은 다른 시약들은 Aldrich로부터 구입하였다. Boc-보호된 아미노산을 이용한 고품상 펩티드 합성은 Applied Biosystem 430A 펩티드 합성기에서 실시되었다. Fmoc 보호된 아미노산 합성은 Applied Biosystems 모델 433 펩티드 합성기를 이용하여 실시하였다. depsi-펩티드의 수작업 합성은 유사 과정을 이용하여 소결 반응 용기에서 실시되었다(Schnolzer, M., et al., (1992) Int J Pept Protein Res 40(3-4):180-193).

[1416] 펩티드 합성 (Boc 아미노산/ HF 절단):

- [1417] 이러한 유사체의 합성은 Applied Biosystem 모델 430A 펩티드 합성기에서 실시되었다. 합성 펩티드는 아미노산의 연속적인 추가에 의해 작제되며, 각 아미노산의 활성화된 에스테르는 2 mmol의 Boc 보호된 아미노산을 포함하는 카트릿지에 DMF 중 1.9 mmol (3.8 mL의 0.5 M 용액)의 3-(디에톡시-포스포릴옥시)-3H-벤조[d][1,2,3]트리아진-4-온(DEPBT)을 추가하여 생성되었다. 아미노산은 카트릿지를 통하여 질소 가스를 버블링시켜 용해되었다. 1 mL의 N,N-디이소프로필에틸아민이 카트릿지에 추가되어 에스테르가 형성되었다. 이 용액은 PAM 수지에 부착된 C-말단 잔기 0.2mmol을 포함하는 반응 용기로 옮기고, 몇 차례 볼텍스하고, 10분간 수지에 결합되도록 하였다. 반응안된 수지를 제거하기 위하여 세척한 후, N-말단 Boc 보호기는 5분간 트리플루오르아세트산 (TFA)으로 처리하여 제거하였다. 수지를 DMF로 세척하였고, 샘플이 어셈블리될 때까지 단계들을 이 과정을 원하는 횟수로 반복하였다. 합성 말기(일반적으로 30개 아미노산) 반응 용기에는 약 1.2-1.5 g의 보호된 펩티드-PAM 수지를 포함한다. 수지는 디메틸포름아미드 (DMF)로 수차례 세척되며, 트리플루오르아세트산으로 처리되어, 마지막 t-Boc 보호기를 제거하였고, 최종적으로 DMF, 디클로로메탄 (DCM)으로 몇 차례 추가적으로 세척하고, 건조시켰다.
- [1418] 펩티드-수지는 무수 HF (이 단락에서 이후에 더 상세하게 설명된다)로 처리하였고, 그리고 일반적으로 정제안된 탈보호된-펩티드 약 350 mg (약 50% 수율)을 얻었다.
- [1419] **펩티드 합성 (Fmoc 아미노산/ HF 절단):**
- [1420] 이 합성 과정은 선택 부위에 몇 개의 아미노산과 함께 수작업으로 진행되었다. 이러한 작업에서, Fmoc 아미노산은 더 광범위한 합성 전략의 일부로써 내부 세린 프로드럭을 합성하기 위해서만 이용되었다. 여기에서, Fmoc 화학이 합성에 이용되었지만, 이 펩티드는 고형 지지대로부터 펩티드를 절단하기 위하여 HF의 처리를 요구하는 PAM 수지상에 항상 형성되었다. 이러한 펩티드의 수율은 Boc/PAM 합성에 대해 앞서 언급한 것과 대략 같다.
- [1421] 이 합성은 상기 단락에서 설명된 것과 같이 실시되었다. 커플링 단계 종료시, 펩티드-수지를 20% 피페리딘으로 처리하여, N-말단 Fmoc 보호기를 제거하였다. DMF로 반복적으로 세척하였고, 이와 같은 반복 과정은 원하는 수의 커플링 단계동안 반복되었다. 전체 합성 종료시 펩티드-수지는 DCM를 이용하여 건조되었고, 그리고 무수 HF와 수지로부터 펩티드가 절단되었다.
- [1422] **Depsi-펩티드 합성 (아미노 에스테르 형성)**
- [1423] 이 경우, 펩티드-수지는 N-말단 아민을 대신하여 α -하이드록실-N 말단 연장부를 가지고, 그리고 α -하이드록실기에서 아실화되었다. 이러한 반응은 하이드록실기가 아민과 비교하였을 때 더 약한 구핵원자이기 때문에 아미드 결합 형성보다 더 시간이 오래걸린다. 반응 시간은 일반적으로 12시간 이었다.
- [1424] 처음으로, 각 아미노산의 활성화된 에스테르는 2 mL DCM 내에 2 mmol의 Boc 보호된 아미노산 잔기의 용액을 포함하는 카트릿지에 1 mmol (0.155 mL의 디이소프로필카르보디이미드 (DIC))을 추가하여 생성되었다. 이 카트릿지를 10분간 0°C로 냉각시켰고 그리고 0.9 mmol (244 mg)의 디메틸아미노피리딘 (DMAP)을 카트릿지에 첨가시켜 에스테르 형성을 가속화시켰다. 이러한 혼합물은 펩티드가 합성될 때 펩티드-수지를 포함하는 반응 용기로 옮겨졌다. 반응 용기를 12시간 동안 교반시켰다.
- [1425] DCM을 이용하여 펩티드-수지를 건조시켰고, 원하는 펩티드 합성은 지속되었다. 전체 합성 종료시 펩티드-수지는 DCM을 이용하여 건조되었고, 최종적으로 무수 HF로 처리되어, 원하는 펩티드가 생성되었다.
- [1426] **N-말단 하이드록실 펩티드 합성 (α -하이드록실- N 말단 연장)**
- [1427] 이 반응에서, 펩티드-수지의 유리 아민은 α -하이드록실산과 반응하여 α -하이드록실-N 말단 연장부를 형성한다. 이점에 있어서, α -하이드록실산, 즉 글리콜린산 (OH-글리신) 및 페닐젓산(OH-페닐알라닌)이 이용되었다. 이러한 합성 또한 수작업으로 실시되었다. α -하이드록실산을 추가하여 펩티드가 구축되고, 그리고 α -하이드록실산의 활성화된 에스테르는 2 mL DMF 중 1 mmol의 Boc 보호된 잔기 용액을 포함하는 카트릿지에 0.9 mmol의 DEPBT (270 mg)을 첨가함으로써 생성되었다. DIEA (N,N-디이소프로필에틸아민, 0.5 mL)이 카트릿지에 추가되어 에스테르 형성을 가속화시켰다. 이러한 혼합물은 펩티드가 합성될 때 펩티드-수지를 포함하는 반응 용기로 옮겨졌다. 반응 시간은 6시간이었다.
- [1428] DCM을 이용하여 펩티드-수지를 건조시켰고, 원하는 펩티드 합성은 지속되었다. 전체 합성 종료시 펩티드-수지는 DCM을 이용하여 건조되었고, 최종적으로 무수 HF로 처리되어, 원하는 펩티드가 생성되었다.
- [1429] **펩티드-수지의 HF 처리**

- [1430] 펩티드-수지 (30 mg 내지 200 mg)를 절단용 플루오르화 수소 반응 용기에 두었다. 500 μ L의 p-크레졸은 카보니움 소거제로 용기에 추가되었다. 용기는 HF 시스템에 부착되고, 메탄올/드라이아이스 혼합물에 담구었다. 진공 펌프를 이용하여 용기를 비우고, 10 mL의 HF를 반응 용기로 증류되었다. 이러한 펩티드 수지 및 HF 반응 혼합물은 0°C에서 한 시간 동안 교반되었고, 진공을 만든 후, HF를 신속하게 빼내었다(10-15분). 용기를 조심스럽게 제거한 후, 약 35 mL의 에테르를 채워, 펩티드를 침전시키고, 그리고 HF 처리로 인한 p-크레졸 및 작은 분자 유기 보호기를 추출하였다. 이 혼합물은 테플론 필터를 이용하여 여과되고, 과량의 모든 크레졸이 제거되도록 두 차례 반복하였다. 이 여과액을 버렸다. 침전된 펩티드는 대략 20 mL의 10% 아세트산 (aq)에 용해되었다. 원하는 펩티드를 포함하고 있는 여과액을 수거하였고, 동결건조하였다.
- [1431] **질량 분석을 이용한 분석**
- [1432] 표준 ESI 이온 소스를 갖춘 Sciex API-III 전자분무 사중극 질량분석기를 이용하여 질량 스펙트럼을 얻었다. 이 용되는 이온화 조건은 다음과 같다: 양이온-모드에서의 ESI; 이온 분무 전압, 3.9 kV; 구멍 전위, 60 V. 이 용된 분무 및 막 기체는 0.9 L/min의 유속에서 질소였다. 0.5 Th per step 및 2 msec dwell 시간에서 600-1800 Thompsons으로부터 질량 스펙트럼이 기록되었다. 시료(약 1mg/mL)는 50% 수성 아세토니트릴과 1% 아세트산에서 용해되고, 그리고 5 μ L/min의 속도로 외부 주사 펌프에 의해 도입되었다.
- [1433] 펩티드가 ESI-MS에 의해 PBS 용액내에서 분석될 때, 제조업자에 의해 제공되는 지시에 따라 0.6 C4 수지를 포함하는 ZipTip 고품상 추출 팁을 이용하여 우선 염을 제거하였다(Millipore Corporation, Billerica, MA, Millipore website, millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737).
- [1434] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석:**
- [1435] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 MALDI 분석을 이용하여 인산염 완충된 염 (PBS) 완충액 (pH, 7.2)에서 이들의 전환율 계산을 위하여 이들 정제안된 펩티드로 예비 분석을 실시하였다. 정제안된 펩티드 시료는 PBS 완충액내에 1 mg/mL의 농도로 용해되었다. 1 mL의 생성된 용액은 1.5 mL HPLC 바이알에 보관하고, 밀봉하여, 37 °C에서 항온처리되었다. 100 μ L을 다양한 시간대에서 뽑아내고, 실온으로 냉각시킨 후, HPLC으로 분석하였다.
- [1436] 214 nm에서의 UV 탐지기를 이용하여, Beckman System Gold Chromatography 시스템에서 HPLC 분석이 실행되었다. HPLC 분석은 150 mm $\times$ 4.6 mm C18 Vydac 컬럼에서 실시되었다. 유속은 1 mL/min이었다. 용매 A는 증류수내 0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 90% CH₃CN중 0.1% TFA를 포함하였다. 선형 구배가 이용되었다(10분내 0% ~ 30%의 B). Peak Simple Chromatography 소프트웨어를 이용하여 데이터를 수거하였고, 분석하였다.
- [1437] 절단 초기 속도를 이용하여 해당 프로드럭의 해리에 대한 속도 상수를 측정하였다. 각 상이한 수거 횟수에 대한 프로드럭 및 약물의 농도는 이들의 피크 면적으로부터 추정하였다. 프로드럭의 1차 해리 속도 상수는 다양한 시간 간격에서 프로드럭의 농도의 로그를 플롯팅하여 결정하였다. 이 플롯의 기울기는 속도 상수 'k'다. 다양한 프로드럭의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 계산되었다.
- [1438] **HPLC를 이용한 예비 정제:**
- [1439] 프로드럭을 나타내는 적절한 $t_{1/2}$ 가 확인된 후, 프로드럭을 정제하였다. 실리카겔 1 $\times$ 25 cm Vydac C18 (5 μ 입자 크기, 300 Å 포어 크기) 컬럼상에서 HPLC 분석을 이용하여 정제가 실행되었다. 이용된 장치는 다음과 같다: Waters Associates 모델 600 펌프, Injector 모델 717, 및 UV 탐지기 모델 486. 214 nm 파장이 모든 시료에 이용되었다. 용매 A는 증류된 물안에 10% CH₃CN /0.1% TFA를 포함하고, 용매 B는 CH₃CN중 0.1% TFA를 포함한다. 선형 구배(2시간 내 0 ~ 100%의 B)가 이용되었다. 유속은 분당 1.2 mL이며, 분획 크기는 6 mL이었다. 약 350 mg의 정제안된 펩티드로부터, 일반적으로 80 mg의 순수 펩티드 (약 23% 수율)가 수득되었다.
- [1440] **실시예 5**
- [1441] **생물학적 정량 실험안: cAMP 탐지용 루시페라제-기반 리포터 유전자 분석**
- [1442] cAMP를 유도하는 각 글루카곤 및 GLP-1 유사체 또는 프로드럭의 능력은 반딧불이 루시페라제-기반 리포터 분석에서 측정되었다. 유도된 cAMP 생산은 수용체에 대한 글루카곤 또는 GLP-1 결합에 직접적으로 비례한다. 글루카곤 또는 GLP-1 수용체와 cAMP 반응 요소에 연결된 루시페라제 유전자로 공동-형질감염된 HEK293 세포를 생물

학적 정량분석에 이용하였다.

[1443] 이 세포들은 0.25% 소 성장 혈청 (HyClone, Logan, UT)이 보충된 Dulbecco Minimum Essential Medium (Invitrogen, Carlsbad, CA)내에서 16시간 배양시켜 혈청-고갈시키고, 그 다음 96 웰 폴리-D-리신-피복된 Biocoat 플레이트(BD Biosciences, San Jose, CA)에서 37°C, 5% CO₂에서 5시간동안 GLP-1 유사체 또는 프로드럭의 일련의 희석물로 항온처리하였다. 항온처리 종료시, 100 μ l의 LucLite 발광 기질 시약(Perkin Elmer, Wellesley, MA)을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 잠깐 흔들고, 10분간 암실에 두고, 빛 방출은 MicroBeta-1450 액체 섬광 카운터(Perkin-Elmer, Wellesley, MA)상에서 측정되었다. Origin 소프트웨어 (OriginLab, Northampton, MA)를 이용하여 유효한 50% 농도(EC₅₀)을 계산하였다.

[1444] 실시예 6

[1445] 글루카곤 관련된 펩티드 아미드-기반 프로드럭의 생체활성

[1446] I) GLP-1

[1447] C²⁴ GLP-1(7-36) 펩티드(HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFICWLVKGR; 서열 번호: 717)는 펩티드 합성기상에서 어셈블리되었다. 프로드럭 변형을 위하여 적당한 연장된 N-말단이 이용되는지를 확인하기 위하여, 펩티드 결합된 수지의 작은 비율을 HF 에 의해 절단하여 합성의 유효성을 점검하였다. 합성된 펩티드는 3329.8 Daltons 분자량을 가졌다. GLP-1의 수용체 결합 활성은 실시예 5에서 설명된 GLP-1-수용체 루시페라제 분석에서 결정되었다.

[1448] II) GLP-1의 N 말단에 이가펩티드 추가

[1449] 디케토피페라진 (DKP) 형성을 통하여 분자내 고리화 및 절단에 대한 차등 경향을 연구하기 위하여 글루카곤 또는 GLP-1의 N-말단에 이가펩티드를 공유적으로 부착시켰다.

[1450] 생물학적으로 비활성 이가펩티드-연장된 GLP-1와 글루카곤 유사체는 DKP의 형성과 함께 아미드 결합 절단 시에 활성 펩티드 약물로 전환되었다. GLP-1 유사체의 A-B 이가펩티드에서 아미노산 'B'로 사르코신(Sar) 또는 프롤린을 이용하여 동일한 전환을 실행할 수 있다. 화학식 I의 이가펩티드의 첫째 아미노산(A)와 둘째 아미노산(B)의 알파 탄소상에 치환체를 화학적으로 변화시킴으로써 다양한 반감기의 프로드럭을 구상하였다. 예를 들면, 프롤린 및 아미노-이소부틸산(Aib)을 포함하는 이가펩티드 프로드럭 요소는 연속적으로 C²⁴ GLP (서열 번호: 717)에 도입되어, 제 1 펩티드는 펩티드의 첫 아미노산(아미노산 "Xaa⁻¹")이 아미노-이소부틸산이고, 제 2 아미노산(아미노산 "Xaa⁰")이 프롤린이기 때문에 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)으로 명명되었다. 이하에서 언급된 모든 펩티드는 동일한 규정의 명명법을 가질 것이다. 각각의 합성된 화합물의 입체화학은 다른 언급이 없는 한, L-이성형체이며, 아미노산은 3문자 아미노산 코드 다음에 윗첨자로 위치 번호를 나타내도록 지정된다. 펩티드는 초기에 설명된 것과 같이 고품상 합성에 의해 합성적으로 제조되었다. 합성은 ESI-MS 분석(3479.9 Da)에 의해 확인되었다.

[1451] III) GLP-프로드럭 폐길화

[1452] 폐길화는 펩티드를 보호하고, 그리고 신장에 의한 펩티드의 제거를 감소시키는 유용한 방법이다. 따라서, 다음의 실험을 위하여, 프로드럭 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)은 Michael 반응을 통하여 Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)의 24-Cys의 SH기 상에 말레이미도-기능화된 40k Da PEG에 의해 폐길화되었다. 폐길화된 글루카곤 관련된 펩티드는 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)으로 명명되었다. 이러한 폐길화된 펩티드는 예비 HPLC에 의해 정제되었고, MALDI-TOF-MS (44000-46000, 넓은 피크)에 의해 확인되었다.

[1453] IV) PBS내에서 GLP-1 활성

[1454] DKP의 형성 가능성과 동시에 부모 약물의 재생을 연구하기 위하여, 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰,C²⁴GLP(7-36)를 약 10일간

37℃, PBS 완충액내에서 항온처리하였다. 시료를 상이한 시간대(30 h, 54 h, 168 h, 240 h)에서 수거하였다 DKP 형성을 통하여 이가펩티드 프로드럭 절단 후 GLP-1의 복원된 활성을 조사하기 위하여 모든 수거된 시료는 생물학적 정량을 이용하여 분석되었다. 더 구체적으로, GLP 프로드럭의 수용체 결합 활성은 실시예 5에서 설명된 것과 같이 GLP-수용체 루시페라제 분석에서 결정되었다.

표 5.

PBS내에서 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰, C²⁴GLP(7-36)의 상이한 시간대에서의 생물학적 정량

	GLP-STD	GLP-pro-30h	GLP-pro-54h	GLP-pro-168h	GLP-pro-240h
EC _{50%}	0.20902	1.2079	0.75357	0.37388	0.31436
EC _{50%} /STD 비율	1	17.31%	27.74%	55.90%	66.49%

혈장내에서 부모 약물 40k PEG-Aib⁻¹-P⁰, C²⁴GLP(7-36)의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 계산되었고, 그리고 140 h으로 측정되었다.

V) 혈장내에서 GLP-1 활성

DKP의 형성 가능성과 동시에 부모 약물의 재생을 연구하기 위하여, dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴GLP(7-36)를 약 30시간 37℃, 혈장내에서 항온처리하였다. 시료를 상이한 시간대(1 h, 12 h, 30 h)에서 수거하였다 DKP 형성을 통하여 GLP-1로부터 이가펩티드 프로드럭 절단 후 복원된 활성을 조사하기 위하여 모든 수거된 시료는 생물학적 정량을 이용하여 분석되었다. 더 구체적으로, GLP 프로드럭의 수용체 결합 활성은 실시예 5에서 설명된 것과 같이 GLP-수용체 루시페라제 분석에서 결정되었다.

표 6.

혈장내에서 dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴GLP(7-36)의 상이한 시간대에서의 생물학적 정량

	GLP- STD	GLP-pro-1h	GLP-pro-10h	GLP-pro-30h
EC _{50%}	0.02039	0.13933	0.03948	0.0233
EC _{50%} /STD 비율	1	14.63%	51.75%	87.51%

혈장내에서 부모 약물 dLys⁻¹-Sar⁰, C²⁴GLP(7-36)의 분해 반감기는 식 $t_{1/2} = 0.693/k$ 를 이용하여 계산되었고, 그리고 10 h으로 측정되었다.

실시예 7

마우스에서 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 프로드럭의 생체내 효과

식이에 의한 비만 유도 (DIO)된 마우스에게 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 (서열 번호: 1-684, 1701-1776, 1801-1908)의 주당 단일 1회 분량을 복막으로 주사하였다. 다음을 첫 주사 후 마우스의 체중을 매일 측정한다(N=8):

비이클만 또는 약 0.5 nmol/kg, 3 nmol/kg, 10 nmol/kg, 15 nmol/kg, 또는 70 nmol/kg의 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드, 또는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 프로드럭 유도체 여기서, 이가펩티드는 아미드 결합을 통하여 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 N-말단에 연결되며, 여기서 이가펩티드는 $\text{Aib}^{-1}\text{Pro}^0$, $\text{Aib}^{-1}\text{dPro}^0$, $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$, $\text{dAla}^{-1}\text{Pro}^0$, $\text{Ac-Aib}^{-1}\text{Pro}^0$, $\text{Lys}^{-1}(\text{X})\text{Sar}^0$ (X는 Lys 측쇄에 연결된 1K PEG 쇠를 나타낸다), $\text{Lys}^{-1}(\text{Y})\text{Sar}^0$ (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 나타낸다), $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$, $\text{dLys}^{-1}\text{Gly}(\text{N-헥실})^0$, 또는 $\text{dLys}^{-1}\text{F}(\text{N-Me})^0$ (약 0.5 nmol/kg, 3 nmol/kg, 10 nmol/kg, 15 nmol/kg 또는 70 nmol/kg으로 투여됨)이다.

[1466] 25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액은 0 분대에 체중당 1회분량 1.5 g/kg으로 주사된다. 혈당 수준은 -60분, 0분, 15분, 30분, 60분, 및 120분에 측정된다. 체중, 음식 섭취, 혈당 및 체성분은 0일 및 1일 시점에 측정된다.

[1467] 실시예 8

[1468] 글루카곤 유사체가 투여된 마우스에서 유도된 체중 감소

[1469] 식이에 의한 비만 유도 (DIO)된 마우스에게 글루카곤 유사체의 단일 주당 1회 분량 15 또는 70 nmol/kg을 복막으로 주사하였다. 다음을 첫 주사 후 마우스의 체중을 매일 측정한다(N=8): 비이클만(▼) 또는 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 A (펩티드 A) 15 nmol/kg (▷) 또는 70 nmol/kg (▶), 또는 펩티드 A의 프로드럭 유도체, 여기서 이가펩티드는 아미드 결합을 통하여 펩티드 A의 N-말단에 연결되며, 이때 이가펩티드는 $\text{Aib}^{-1}\text{Pro}^0$ (15 nmol/kg (○) 또는 70 nmol/kg (●)에서 투여됨), $\text{Aib}^{-1}\text{dPro}^0$ (70 nmol/kg (◇)에서 투여됨), $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ (70 nmol/kg (◆)), $\text{dAla}^{-1}\text{Pro}^0$ (70 nmol/kg (◀)에서 투여됨) 또는 $\text{Ac-Aib}^{-1}\text{Pro}^0$ (70 nmol/kg (■)에서 투여됨)이다. 실험 결과는 도 1에 나타난다. 화합물 $\text{Ac-Aib}^{-1}\text{Pro}^0$ 펩티드 A는 디케토피페라진을 만들기 위하여 절단하는 능력은 없고, 이 화합물은 비이클에서 볼 수 있는 것 이상의 어느 정도 수준의 활성을 보인다. 이것은 아마도 프로드럭의 낮은 잔기 활성 때문일 것이다. 펩티드 A는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 대해 7개 치환, C-말단 아미드, 그리고 말레이미드-기능화된 40k Da PEG으로 폐길화된 글루카곤의 폐길화된 유사체다.

[1470] 도 2는 비이클 만(◆), 펩티드 A(0.5 ▲, 3 ▶, 15 ▼ 또는 70 ◀ nmol/kg/day) 또는 $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A(0.5 △, 3 ▷, 15 ▽ 또는 70 ◁ nmol/kg/day)를 단일 주당 1회 분량이 복막 주사된 식이에 의해 비만이 유도된 (DIO) 마우스의 체중 변화를 그래프로 나타낸 것이다. 모든 1회 분량에서 두 가지 약물은 유사한 효과를 내는 것으로 보이며, 따라서 이가펩티드 프로드럭 요소의 추가로 얻는 이익은 미미한 것으로 보인다. 이는 이가펩티드의 효소적 절단 및 투여된 프로드럭의 신속한 활성으로 인한 것으로 보인다.

[1471] 실시예 9

[1472] 글루카곤 프로드럭 유사체를 이용한 포도당 견딜 검사

[1473] 식이에 의한 비만 유도 (DIO)된 마우스 (N=8)에게 다음중 하나를 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 복막 주사하였다:

[1474] (A) 펩티드 A, (15 ◁ 또는 70 ◀ nmol/kg/day),

[1475] (B) $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 ▷ 또는 70 ▶ nmol/kg/day), 또는

[1476] (C) $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 □, 또는 70 ■ nmol/kg/day).

[1477] 25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시점에 1.5 g/kg 체중 1회분량으로 주사하였다. 혈당 수준은 -60분, 0분, 15분, 30분, 60분, 및 120분 시점에서 측정하였다. 도 3은 이 실험의 데이터를 나타낸다.

[1478] 도 4는 비이클 만(▼) 또는 다음중 하나를 2 nmol/kg 1회분량으로 -15분 시점에 복막으로 주사한 DIO 마우스 (N=8)에서 혈당 수준 (mg/dL)을 나타낸 그래프다:

[1479] (A) $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (■),

- [1480] (B) $\text{Lys}^{-1}(\text{X}), \text{Sar}^0$ 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1K PEG 쇠를 나타낸다)
- [1481] (C) $\text{Lys}^{-1}(\text{Y}), \text{Sar}^0$ 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 나타낸다)
- [1482] (D) $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (▶).
- [1483] 25% (v/v) 포도당을 포함하는 염 용액을 0분 시점에 1.5 g/kg 체중 1회분량으로 주사하였다. 혈당 수준은 -15분, 0분, 15분, 30분, 60분, 120분 시점에서 측정하였다. 도 3은 이 실험의 데이터를 나타낸다.
- [1484] 도 5는 글루카곤 관련된 펩티드를 우선 주사하고, 그 다음 포도당 용액을 주사한 DIO 마우스(N=8)에서 혈당 수준 (mg/dL)을 나타낸 그래프다. 마우스에게 비이클 (▼), $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A, 20 nmol/kg 1회분량(▶), 또는 다음중 하나를 0.67 nmol/kg 1회분량을 -15분 시점에서 복막 주사하였다:
- [1485] (A) $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (■),
- [1486] (B) $\text{Lys}^{-1}(\text{X}), \text{Sar}^0$ 펩티드 A (▲), (X는 Lys 측쇄에 연결된 1K PEG 쇠를 나타낸다)
- [1487] (C) $\text{Lys}^{-1}(\text{Y}), \text{Sar}^0$ 펩티드 A (◆), (Y는 Lys 측쇄에 연결된 *tert*-부틸 글리신을 나타낸다).
- [1488] 도 3-5의 데이터에서 $\text{Lys}^{-1}, \text{Sar}^0$ 이가펩티드는 N-말단에 연결되어있을 때 프로드럭 요소와 유사하게 행동하지 못한다. 그러나, 이가펩티드의 아미노산을 변형시켜, 특히 D-아미노산 (dLys^{-1})의 치환으로 화합물은 비활성으로 유지된다(아마도 효소 절단의 방해로 인하여). 그 다음 프로드럭은 구조, 이가펩티드 프로드럭 요소 그리고 구핵원자의 강도에 기초하여 활성화가 될 수 있을 것이다. 도 5에서 볼 수 있는 것과 같이, 더 높은 1회분량 (20 nmol/kg 1회분량 대 0.67 nmol/kg 1회분량)에서도 $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A는 프로드럭 효과를 제공한다.
- [1489] **실시예 10**
- [1490] 식이에 의한 비만 유도 (DIO) 마우스 (N=8)에게 다음중 하나의 화합물을 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 -60분 시점에 복막 주사하였다:
- [1491] (A) 펩티드 A, (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/day),
- [1492] (B) $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 □, 또는 70 ■ nmol/kg/day), 또는
- [1493] (C) $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 ▷ 또는 70 ▶ nmol/kg/day).
- [1494] 0 분과 24시간에, 염내 25% 포도당을 1.5 g/kg 체중 1회분량으로 복막 주사하였다. 혈당 수준은 -60분, 0분, 15분, 30분, 60분 그리고 120분 시점에서 측정되었다. 체중, 음식 섭취, 혈당 및 체성분은 0일 시점 및 1일 시점에서 측정되었고, 그룹당 N=8의 DIO 마우스, 초기 평균 체중은 55g이다. 도 6은 -60분 시점에서 비이클 만 (▼) 또는 상기에서 설명된 화합물의 15 또는 70 nmol/kg 1회분량을 복막으로 주사한 DIO 마우스(N=8)에서의 혈당 수준(mg/dL)을 나타낸 그래프다.
- [1495] 염내 25% (v/v) 포도당을 1.5 g/kg 체중 1회분량으로 0분 시점 및 24시간 후 주사하였다. 표시된 혈당 수준은 포도당 용액을 처음 투여하였을 때와 비교하여(가령, 0분 시점) -60분, 0분, 15분, 30분, 60분 그리고 120분 시점에서 측정되었다.
- [1496] 도 7은 비이클만 (▼) 또는 다음중 하나의 화합물을 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 -60분 시점에 복막 주사된 DIO 마우스(N=8)에서 혈당 수준 (mg/dL)을 나타내는 그래프다:
- [1497] (A) 펩티드 A (15 △ 또는 70 ▲ nmol/kg/day),
- [1498] (B) $\text{dLys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 ◇ 또는 70 ▽ nmol/kg/day), 또는
- [1499] (C) $\text{Lys}^{-1}\text{Sar}^0$ 펩티드 A (15 ◆, 또는 70 ■ nmol/kg/day).
- [1500] 염내 25% (v/v) 포도당을 1.5 g/kg 체중 1회분량으로 0분 시점 및 24시간 후 주사하였다. 표시된 혈당 수준은

두 번째 포도당 용액을 투여하였을 때와 비교하여(가령, 0분 시점) 0분, 15분, 30분, 60분 그리고 120분 시점에서 측정되었다.

[1501] 도 8은 표시된 화합물을 15 또는 70 nmol/kg 1회분량으로 복막 주사된 DIO 마우스(N=8)에서 체중 감소를 나타낸다. 표시된 체중은 화합물을 투여한 후 7일 시점에 측정되었다.

[1502] 실시예 11

[1503] 식이에 의한 비만 유도 (DIO)된 마우스 (N=8)에게 비이클 만 또는 프로드릭 펩티드 15 nmol/kg 1회분량을 체중당 1.5g의 염내 25% 포도당 주사로 포도당 공격 전 24시간, 8시간, 4시간 또는 1시간 전에 복막 주사하였다. 표시된 혈당 수준은 포도당 용액으로 공격전 0분, 15분, 30분, 60분 및 120분에 측정된 것이다. 연구 결과는 도 9에서 설명되는데, Lys⁻¹Sar⁰ 펩티드 A (도 9A)와 dLys⁻¹Sar⁰ 펩티드 A (도 9B)는 비이클 기준과 비교하여 혈당 상승을 감소시킨다. 두가지 프로드릭의 결과를 비교하면, 프로드릭이 순환하는 시간에 대해 초기 혈당 조절 효과에 차이가 있다는 것을 나타낸다. d 입체이성질체가 투여된 마우스에서, 프로드릭이 도전 1시간 전에 투여되었을 때 혈당의 초기 제어(가령, 초기 시점)가 나뉘고, 도전 한참 전에 투여되었을 때(가령, 최대 초기 제어가 잘된 시점은 8시간 및 24시간대 였다) 제어가 더 잘되었다는 것을 나타낸다. 이와 같은 연구는 l 입체이성질체를 포함하는 프로드릭보다 더 오랜 시간 동안 비활성 형태로 유지된다는 결론을 뒷받침한다.

[1504] 실시예 12

[1505] 다음의 과정에 따라, 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 B (펩티드 B)와 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드 C (펩티드 C)의 세 가지 프로드릭이 합성되었다:

[1506] 1) dK-Sar-펩티드 C, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형(isoform)이며, Sar는 사르코신이고, 펩티드 C는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 대해 8개의 치환, C-말단 아마이드, 그리고 요오드아세틸-기능화된 40k Da PEG로 폐길화된 글루카곤 유사체다.

[1507] 펩티드 서열은 고휘-상 펩티드 합성을 이용하여 어셈블리되었다. 커플링 및 마지막 잔기 His의 탈보호 후에, 펩티드 결합된 수지는 실온에서 6시간 동안 DMF내에서 5-배 과량의 Boc-사르코신, DEPBT 및 DIEA과 반응하였다. 반응은 닌히드린 테스트에 의해 모니터링되었다. 커플링이 완료된 후, 수지를 DMF 및 DCM으로 3회 세척하였다. Boc 보호는 TFA에 의해 제거되었다. 수지는 DCM, DMF 으로 세척되고, DIEA에 의해 중화되었다. 수지-결합된 펩티드는 실온에서 밤새 5-배 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA으로 추가 반응되었다. 그 다음 수지는 TFA으로 처리하여 Boc 보호를 제거하였고, DCM, DMF으로 세척되었다. 최종적으로, 수지는 DMF 중 20% 피페리딘으로 처리되어 ²⁵Trp 상의 포르밀 기를 제거하였고, 진공에서 건조되었다. 펩티드는 1시간 동안 4℃에서 HF와의 반응에 의해 절단되었고, 그리고 무수 에틸 에테르에 의해 침전되었다. 여과후, 펩티드를 물 중 20% 아세트오니트릴 (MeCN)에 의해 취하였고, 동결건조시켜 분말로 만들었다. 펩티드는 예비 HPLC (C5 컬럼; 유속 10 ml/min; 완충액 A 10% MeCN 및 0.1% TFA/물; 완충액 B: 0.1% TFA/ACN; 선형 구배 0-40%로부터 B % (0-80 분))에 의해 정제되었다. ESI-MS (3612.8 Daltons)에 의해 화합물이 확인되었다.

[1508] 생성된 펩티드는 24-Cys의 티올기상에서 요오드아세틸-기능화된 40k Da PEG에 의해 폐길화되었다. 펩티드를 4℃에서, 밤새 4 M 요소/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에 용해시켰다. 폐길화된 펩티드는 예비 HPLC에 의해 정제하였고, 동일성은 MALDI-TOF-MS (44000-46000, 넓은 피크)에 의해 확인되었다

[1509] 2) dK-Gly(N-핵심)-펩티드 B, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형(isoform)이며, Gly(N-핵심)는 N-핵심-글리신이며, 그리고 펩티드 B는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 대해 8개의 치환, C-말단 아마이드, 그리고 말레이미드-기능화된 40k Da PEG로 폐길화된, 글루카곤 유사체다.

[1510] 펩티드 서열은 고휘-상 펩티드 합성을 이용하여 어셈블리되었다. 펩티드 결합된 수지는 실온에서 2시간 동안 DMF내에서 5-배 과량의 브로모아세트산, DIC 및 HOBT와 반응하였다. 반응은 네가티브 닌히드린 테스트 결과를 확인 한 후, 수지를 DMF와 DCM으로 3회 세척하였다. 그 다음 수지는 실온에서 밤새 DMF중 10-배 과량의 n-핵심 아민 및 DIEA과 반응하였다. 수지-결합된 펩티드는 실온에서 밤새 5-배 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와 추가 반응하였다. 그 다음 수지는 DMF 및 DCM으로 3회 세척되었다. 수지-결합된 펩티드는 실온에서 24시간 동안 5-배 Boc-dLys, DEPBT 및 DIEA와 추가 반응하였다. 수지는 TFA으로 처리하여 Boc 보호를 제거하였고, DCM, DMF으로 세척되었다. 최종적으로, 수지는 DMF 중 20% 피페리딘으로 처리되어 ²⁵Trp 상의 포르밀 기를 제거하였고, 진

공에서 건조되었다. 펩티드는 1시간 동안 4℃에서 HF와의 반응에 의해 최종적으로 절단되었고, 그리고 무수 에틸 에테르에 의해 침전되었다. 여과후, 펩티드를 물 중 20% 아세토니트릴 (MeCN)을 이용하여 재용해시켰고, 동결건조시켜 분말로 만들었다. 펩티드를 예비 HPLC (C5 컬럼; 유속 10 ml/min; 완충액 A 10% MeCN 및 0.1% TFA/물; 완충액 B: 0.1% TFA/ACN; 선형 구배 0-40%로부터 B % (0-80 분))에 의해 정제되었다. ESI-MS에 의해 화합물이 확인되었고, 3677.0 Daltons의 분자량을 가졌다.

[1511] 생성된 펩티드는 24-Cys의 티올기 상에 말레이미드-기능화된 40k Da PEG로 폐길화되었다. 펩티드는 4℃, 밤새도록 4 M 요소/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에서 용해되었다. 폐길화된 펩티드는 예비 HPLC에 의해 정제되었고, 동일성은 MALDI-TOF-MS (44000-46000, 넓은 피크)로 확인되었다.

[1512] 3) dK-F(N-Me)-펩티드 C, 여기서 dK는 Lys의 D 이소형(isoform)이며, F(N-Me)는 N-메틸-Phe이며, 및 펩티드 C는 고유 글루카곤 (서열 번호: 701)에 대해 8개의 치환, C-말단 아미드, 그리고 요오드아세틸-기능화된 40k Da PEG로 폐길화된, 글루카곤 유사체다. 펩티드 서열은 고휘-상 펩티드 합성을 이용하여 어셈블리되었다. 펩티드 결합된 수지는 실온에서 6시간 동안 DMF내에서 5-배 과량의 N-메틸 페닐 알라닌, DEPBT 및 DIEA와 반응하였다. 반응은 네가티브 닐드린 테스트 결과를 확인 한 후, 수지는 DMF와 DCM으로 3회 세척하였다. 수지는 TFA으로 처리하여 Boc 보호를 제거하였고, DCM, DMF으로 세척되었고, 그리고 DIEA에 의해 중화되었다. 수지-결합된 펩티드는 5배 Boc-DLys, DEPBT, 및 DIEA와 실온에서 밤새 추가 반응하였다. 그 다음 수지는 TFA으로 처리하여 Boc 보호를 제거하였고, DCM, DMF으로 세척되었다. 최종적으로, 수지는 DMF 중 20% 피페리딘으로 처리되어²⁵ Trp 상의 포르밀 기를 제거하였고, 진공에서 건조되었다. 펩티드는 1시간 동안 4℃에서 HF와의 반응에 의해 최종적으로 절단되었고, 그리고 무수 에틸 에테르에 의해 침전되었다. 여과후, 펩티드는 물중 20% MeCN을 이용하여 재용해되었고, 동결건조시켜 분말로 만들었다. 펩티드를 예비 HPLC에 의해 정제되었다. HPLC 조건: C5 컬럼; 유속 10 ml/min; 완충액 A 10% MeCN 및 0.1% TFA/물; 완충액 B: 0.1% TFA/ACN; 선형 구배 0-40%로부터 B % (0-80 분))에 의해 정제되었다. ESI-MS에 의해 화합물이 확인되었고, 3701.0 Daltons의 분자량을 가졌다.

[1513] 생성된 펩티드는 24-Cys의 티올기 상에 요오드아세틸-기능화된 40k Da PEG로 폐길화되었다. 펩티드는 4℃, 밤새도록 4 M 요소/ 50 nM Tris 완충액 (pH 6.6)에서 용해되었다. 폐길화된 펩티드는 예비 HPLC에 의해 정제되었고, 동일성은 MALDI-TOF-MS (44000-46000, 넓은 피크)로 확인되었다.

[1514] 유사한 과정을 이용하여, 서열 번호: 1-684, 701-731, 801-919, 1001-1262, 1301-1371, 1401-1518, 1701-1776, 및 1801-1908 중 임의의 것에 연결된 dLys-N-메틸-글리신, dLys-N-헥실-글리신, 그리고 dLys-N-메틸-페닐알라닌을 포함하는 프로드럭을 합성한다.

[1515] 실시예 13

[1516] 실시예 12에서 설명된 세 가지 프로드럭을 식이에 의해 유도된 비만 (DIO) 마우스 (균주: C57B16)에서 이들의 생체내 효과에 대해 테스트하였다. 8마리 마우스의 9개 군(초기 평균 체중은 44.5 g)에게 비이클만 또는 10 nmol/kg의 실시예 12의 프로드럭 펩티드 또는 부모 펩티드 (이가펩티드 프로드럭 모이어티가 없는 비-프로드럭 형태)를 피하 주사하였다. 마우스는 5.5 월령이며, 대략 2 개월간 고지방 식이를 하였다. 혈당 수준은 주사후 0시간, 2시간, 4시간, 24시간, 및 72 시간(도 11)에 측정되었다. 체중은 주사후 1주일간 모니터링되었고, 그리고 Day 0, 1, 3, 5, 및 7에 측정되었으며, 여기서 Day 0은 주사한 날이다(도 12). 음식 섭취 및 체지방량도 주단위 연구 동안 모니터링되었다.

[1517] 부모 펩티드, dK-Sar-를 포함하는 프로드럭, 또는 dK-Gly(N-헥실) 프로드럭을 제공받은 마우스의 체중은 비이클 기준을 제공받은 마우스와 비교하였을 때, 연구 과정 동안 일정하게 감소되었다. 예상했던 것과 같이, 부모 펩티드에서 체중이 최대 감소되었으며, 이는 더 높은 1회분량으로 프로드럭이 투여되면 부모 펩티드와 동일한 효과를 얻을 수 있다는 것을 말한다.

[1518] 혈당 수준 (Day 7 - Day 0 수준)에서 변화는 부모 펩티드에서 가장 컸고, dK-Sar 및 dK-Gly(N-헥실) 프로드럭에서도 비이클 기준과 비교하였을 때 실질적으로 감소되었다.

[1519] 실시예 14

[1520] DKP 형성 비율은 이가펩티드 프로드럭 A-B의 아미노산 'B'의 알파-아민 및/또는 측쇄 치환에 의해 조절되었다. 표 7은 실시예 12의 dK-Sar 및 dK-Gly(N-헥실), dK-F(N-Me) 프로드럭을 이용한 DKP 형성 속도를 나타낸다.

[1521] 표 7.

DKP 형성 속도 조절

[1522]

dK-B-글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드		
이가펩티드 프로드럭의 아미노산 'B'	$t_{1/2}$ (h)	글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드
Gly-N(Me)	27	펩티드 C
Gly-N(헥실)	14	펩티드 B
Phe-N(Me)	60	펩티드 C

[1523] 실시예 15

[1524] 20% 인간 혈장에서 시간에 따른 다음의 펩티드와 프로드럭의 수용체 결합 활성을 실시예 5에서 설명된 GLP-수용체 루시페라제 분석을 이용하여 측정하였다:

[1525] (A) GLP-1 (서열 번호: 703),

[1526] (B) 펩티드 C,

[1527] (C) $dLys^{-1} Sar^0$ 키메라 펩티드 C, 또는

[1528] (D) $dLys^{-1} Gly(N-헥실)^0$ 펩티드 B.

[1529] 표 8에서 볼 수 있는 것과 같이, $dLys^{-1} Sar^0$ 및 $dLys^{-1} Gly(N-헥실)^0$ 프로드럭의 활성은 시간이 경과함에 따라 점진적으로 증가되며, 48시간 이내에 고유 GLP-1과 일치된다(도 13a 및 13b).

[1530] 표 8.

프로드럭이 활성 약물로서의 전환에 시간의 효과

	0 h*	24 h	48 h	72 h
펩티드 C	100%	77.3%	77.3%	81.0%
$dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 C	5.7%	104.5%	287.5%	246.4%
$dLys^{-1} Gly(N-헥실)^0$ 펩티드 B	21.1%	122.0%	277.2%	254.1%

*5 시간 항온처리 분석

[1531]

[1532] 실시예 16

[1533] 야원 마우스, 식이에 의한 비만 유도 마우스 (N=14, 군주: C57B16 WT))에게 비이클만 또는 다음중 하나를 3, 10, 또는 30 nmol/kg 단일 주당 1회분량으로 복막 주사하였다:

[1534] (A) 펩티드 C,

[1535] (B) $dLys^{-1} Sar^0$ 펩티드 C, 또는

[1536] (C) $dLys^{-1} Gly(N-헥실)^0$ 펩티드 B.

[1537] 마우스의 초기 평균 체중은 31.2 g이었고, 그리고 1일, 3일, 5일, 및 7일에 체중을 측정하였다. 혈당 수준은 1일, 3일, 및 5일에 복막으로 측정하였다. 마우스는 대략 5월령이며, 대략 5 개월간 정기적인 음식물이 공급되

었다.

[1538]

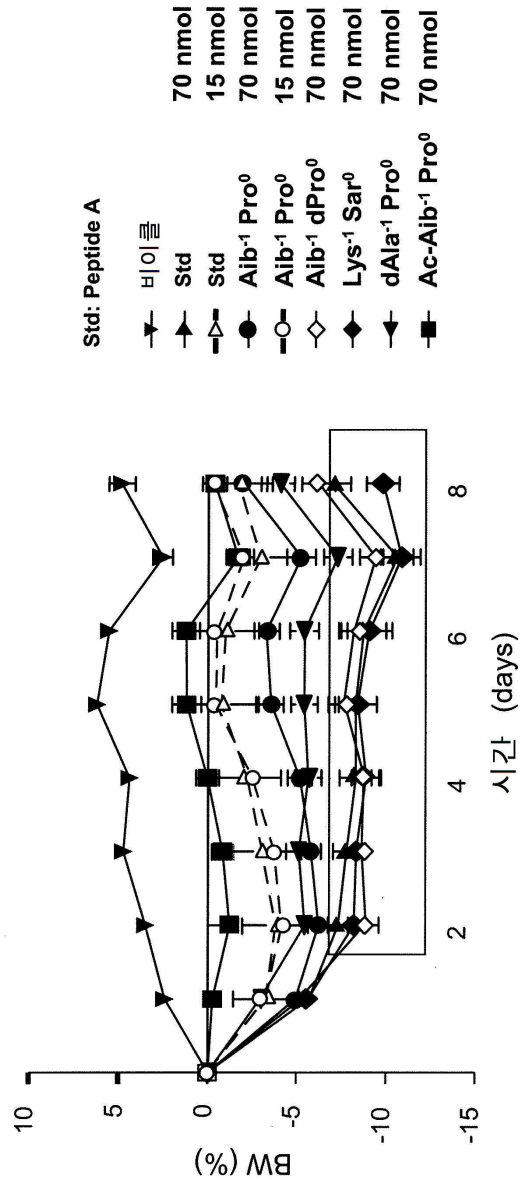
연구 결과는 도 14-15에 나타내었다. 도 14는 1일, 3일, 5일, 및 7일 시점에 DIO 마우스의 체중 변화를 그래프로 나타내었다. 도 15는 1일 (도 15a), 3일 (도 15b), 및 5일 (도 15c)에서 혈당 수준을 나타내는 그래프다.

도면

도면1

프로드러의 함수로써 체중의 변화

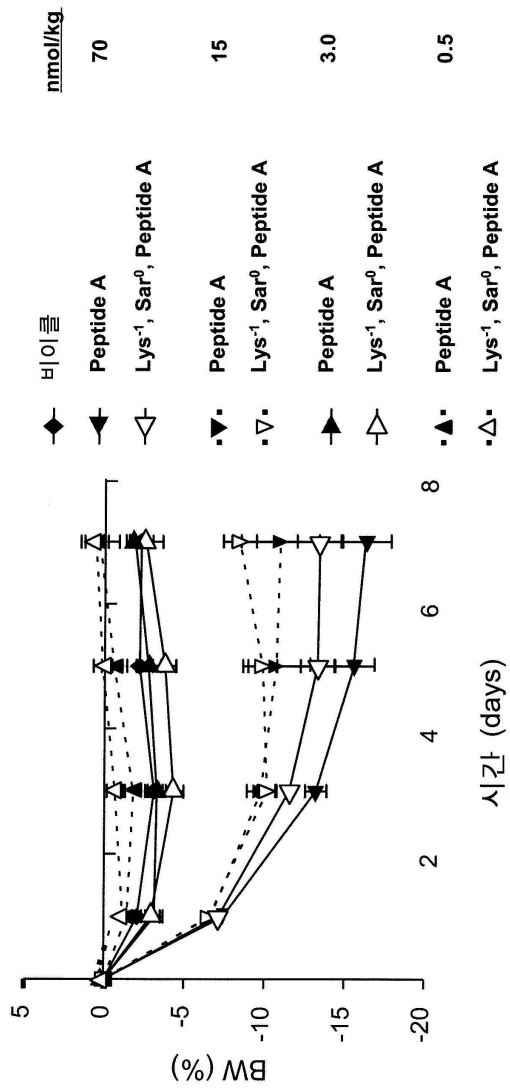
단일 주당 가변 약량(15 및 70nmol/kg)으로 DIO 마우스에 투여



도면2

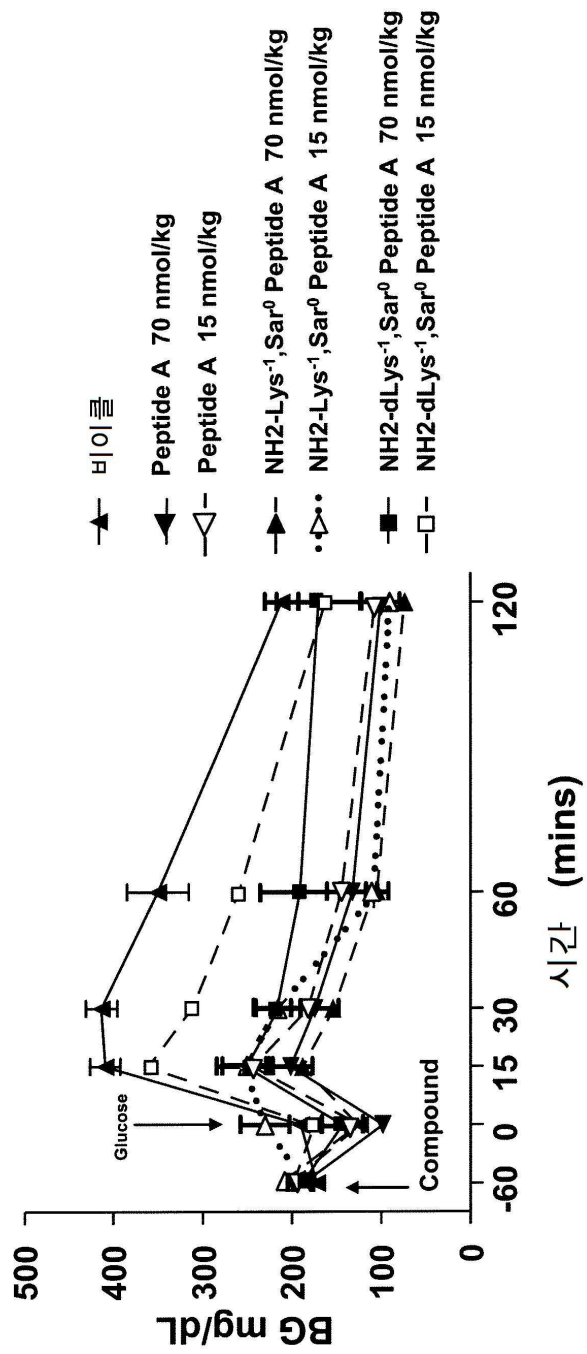
프로드럭 농도의 함수로서 체중의 변화

단일 주당 가변 약량(0.5, 3, 15 및 70nmol/kg)으로 DIO 마우스에 투여



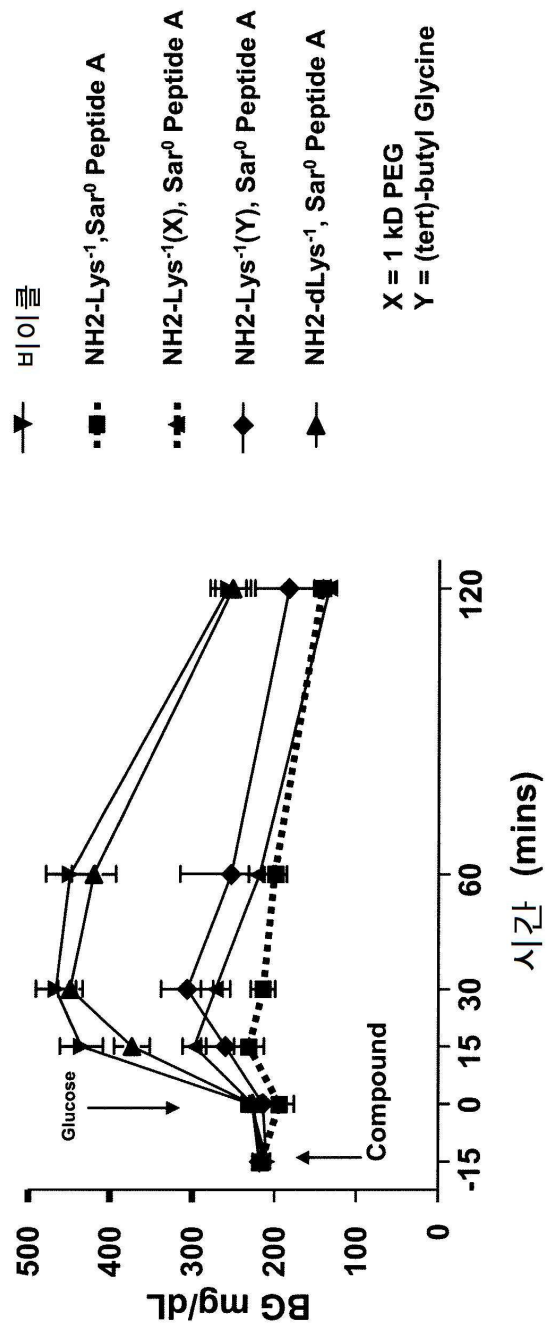
도면3

프로드라피의 합수로써
혈당수준의 변화



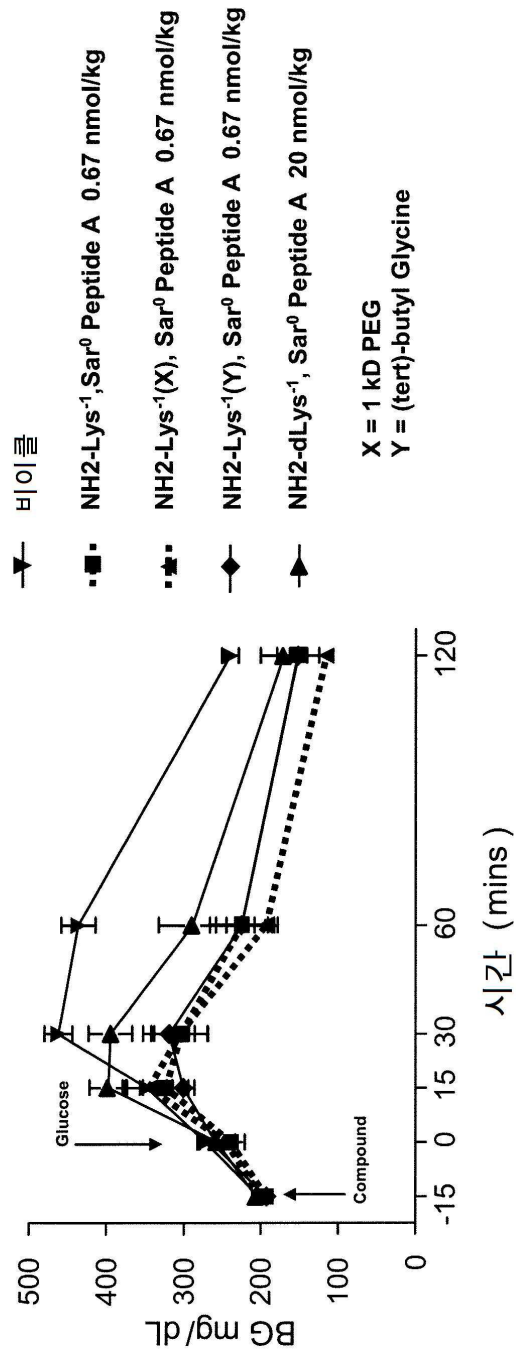
도면4

프로드럭의 함수로써
혈당 수준의 변화(2nmol/kg)



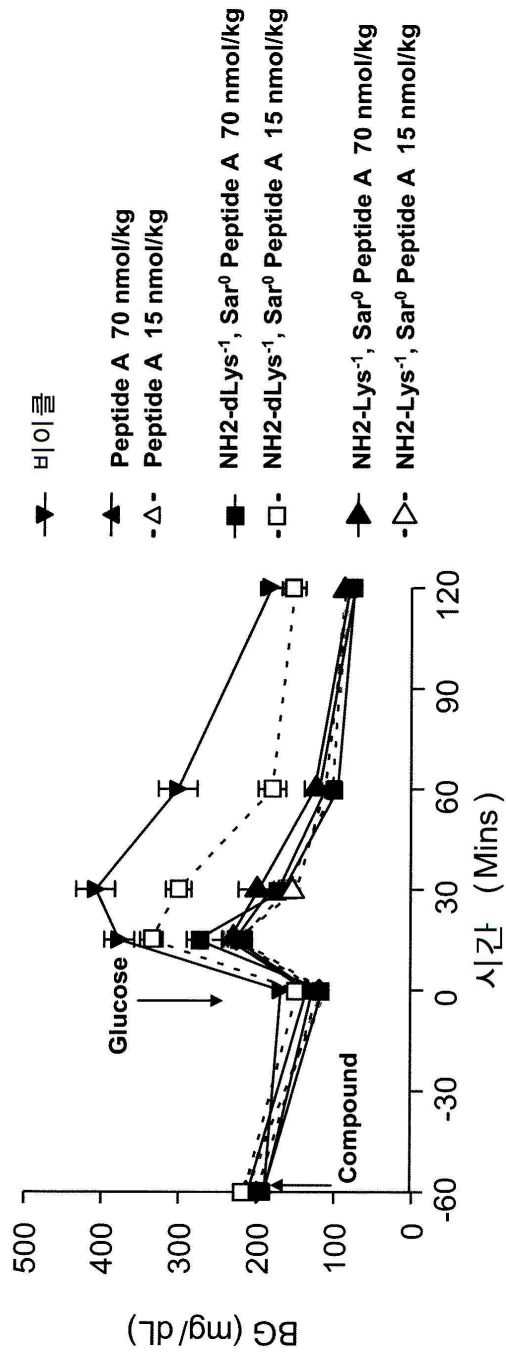
도면5

프로드럭의 함수로써 혈당 수준의
변화(0.67 또는 20nmol/kg)



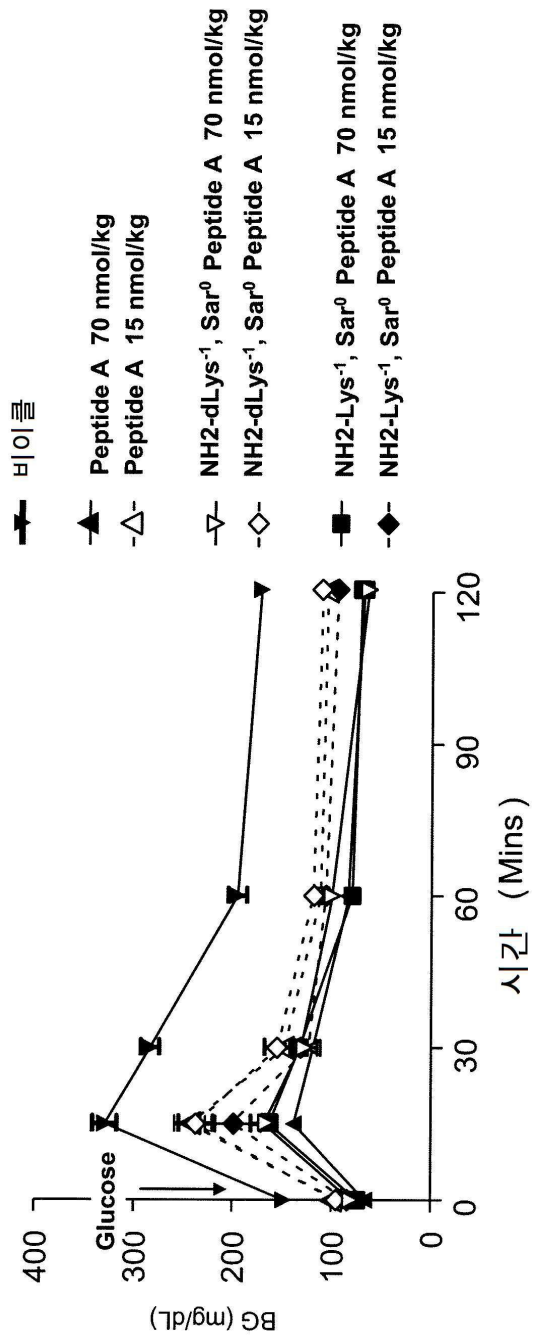
도면6

프로드럭의 함수로써
혈당 수준의 변화(15 및 70nmol/kg)



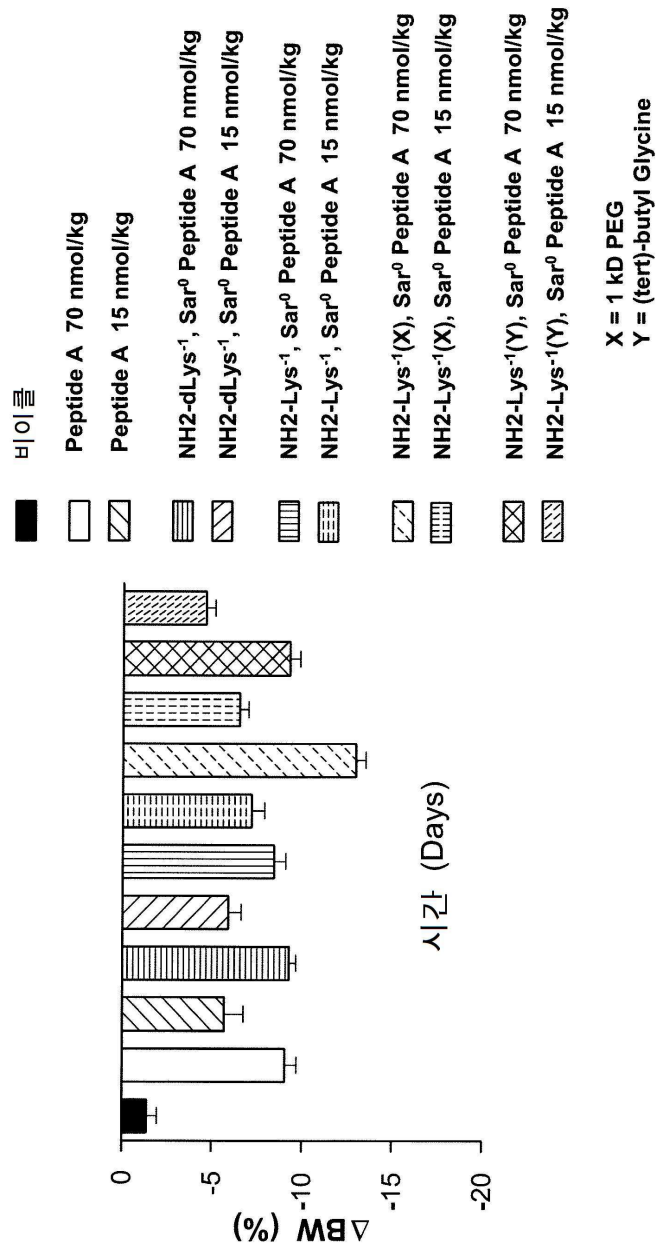
도면7

프로드락의 함수로써
혈당 수준의 변화(15 및 70nmol/kg)



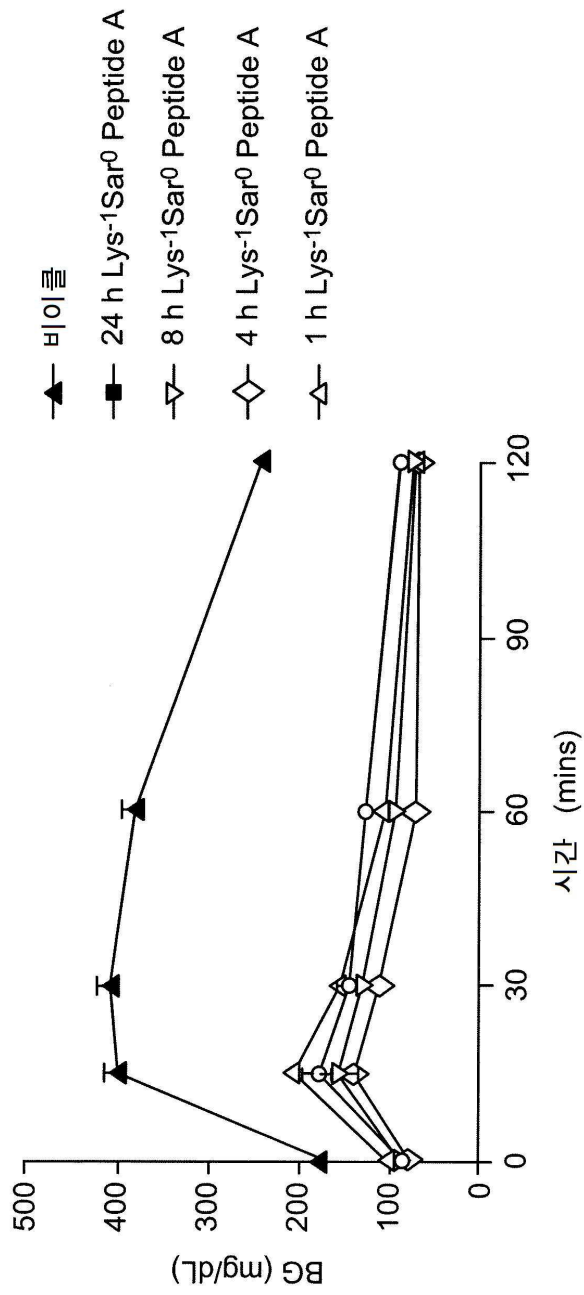
도면8

프로드럭의 합수로써 체중의 총 변화



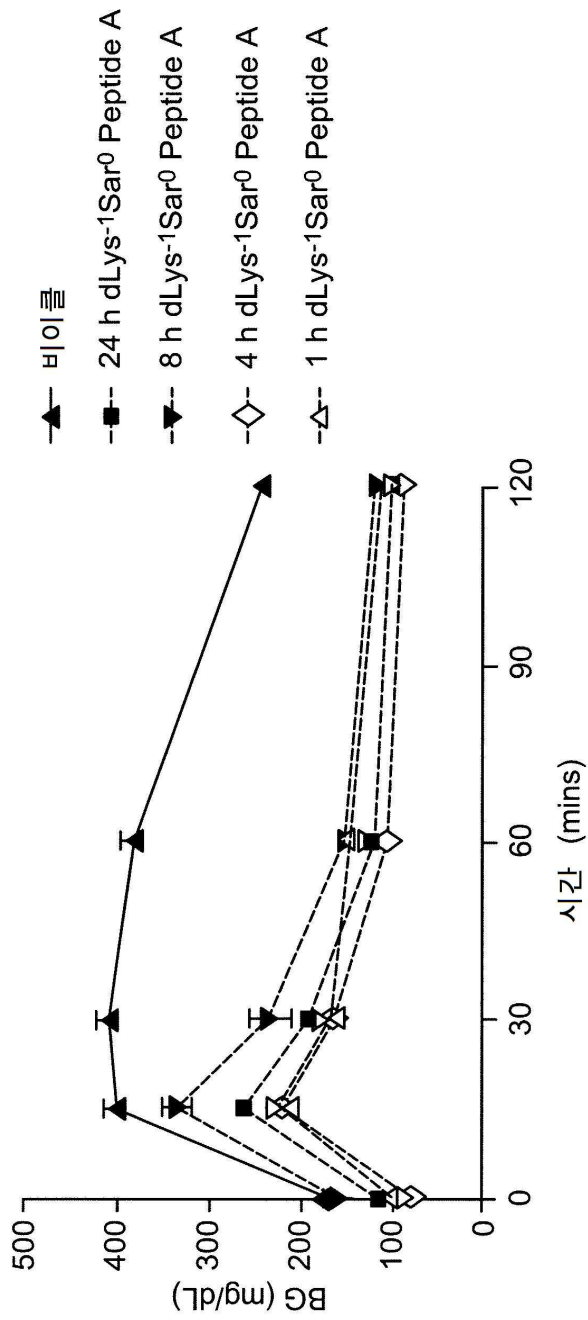
도면9a

Lys-1Sar⁰ 프로도드라 합수로써 혈당 수준의 변화



도면9b

dLys-1Sar⁰ 프로드럭 합수로써 혈당 수준의 변화



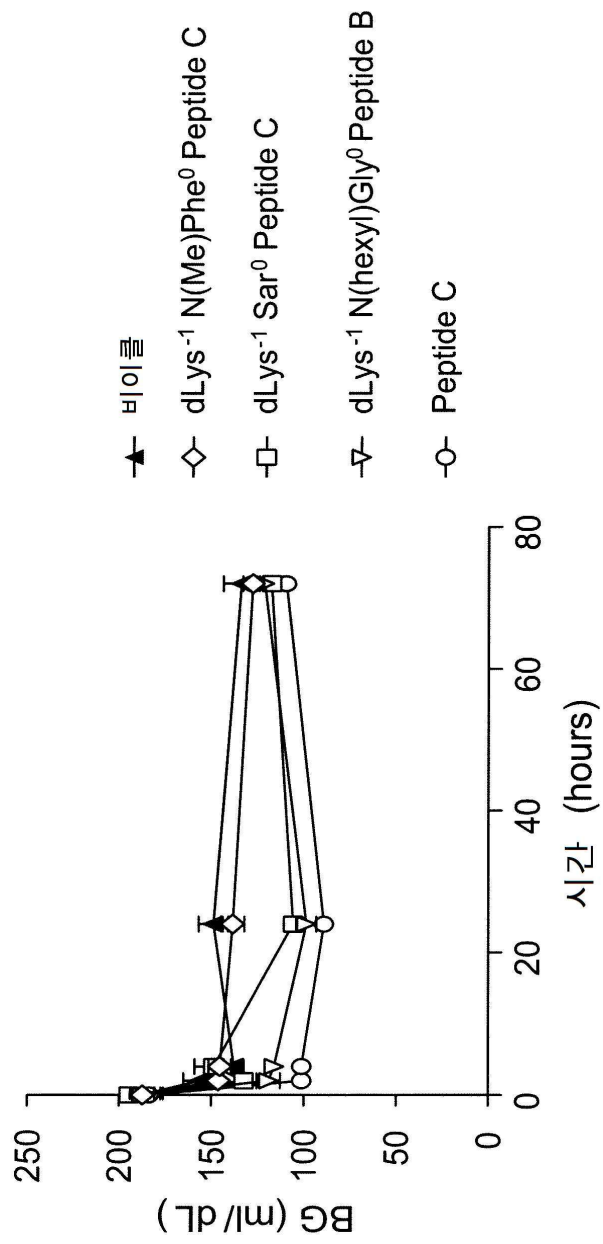
도면10

아미노산 서열 및 글루카곤 슈퍼패밀리 펩티드의 배열

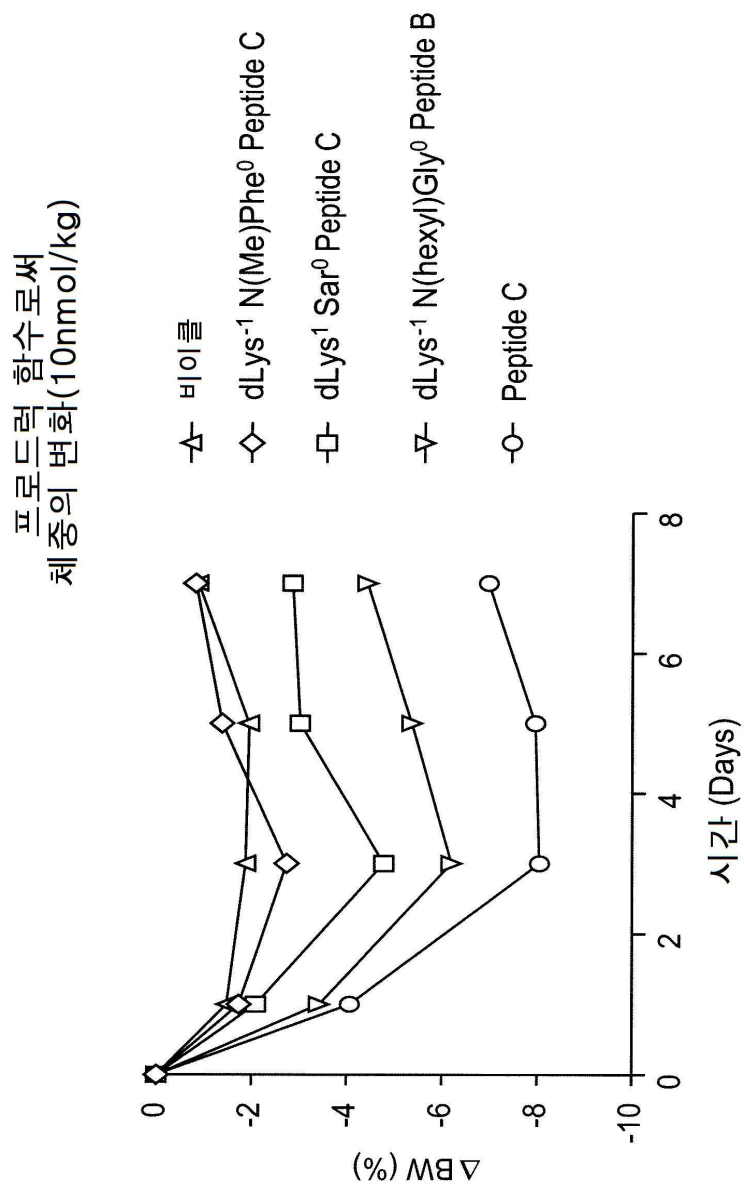
GHRH	YADAIFTNSYRKVLGQLSARKLLQDMSR-----	29
PHI	HADGVFTSDFSKLLGQLSAKKYLESLM-----	27
VIP	HSDAVFTDNYTRLRKQMAVKKYLSILN-----	28
PACAP-38	HSDGIFTDSYSRYRKQMAVKKYLA AVL-----	27
Exendin-4	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS----	39
GLP-1	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG-----	31
Glucagon	HSQGTFTSDYSKYLD SRR AQDFVQWLMNT-----	29
Oxyntomodulin	HSQGTFTSDYSKYLD SRR AQDFVQWLMNTKRRNNIA-----	37
GIP	YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKNDWKHNITQ	42
GLP-2	HADGSFSD E MNTIIDNLAARDFINWLIQT KITD-----	33
Secretin	HSDGTFTSELSRLREGARLQRLQLGLV-----	27

도면11

포도당-6-인산 탈수소효소
수준의 변화(10nmol/kg)

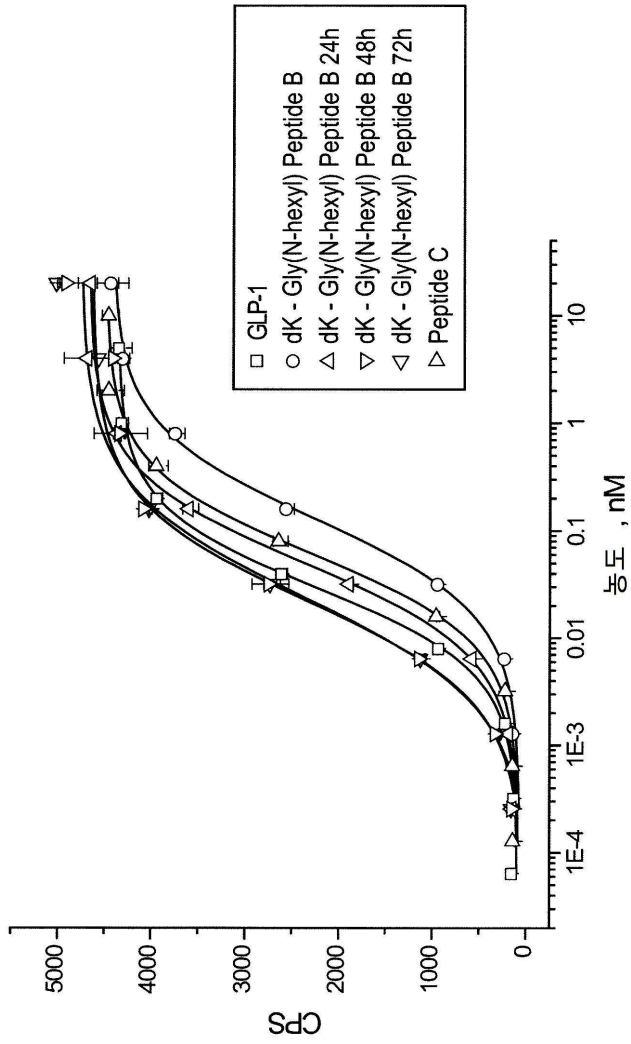


도면12



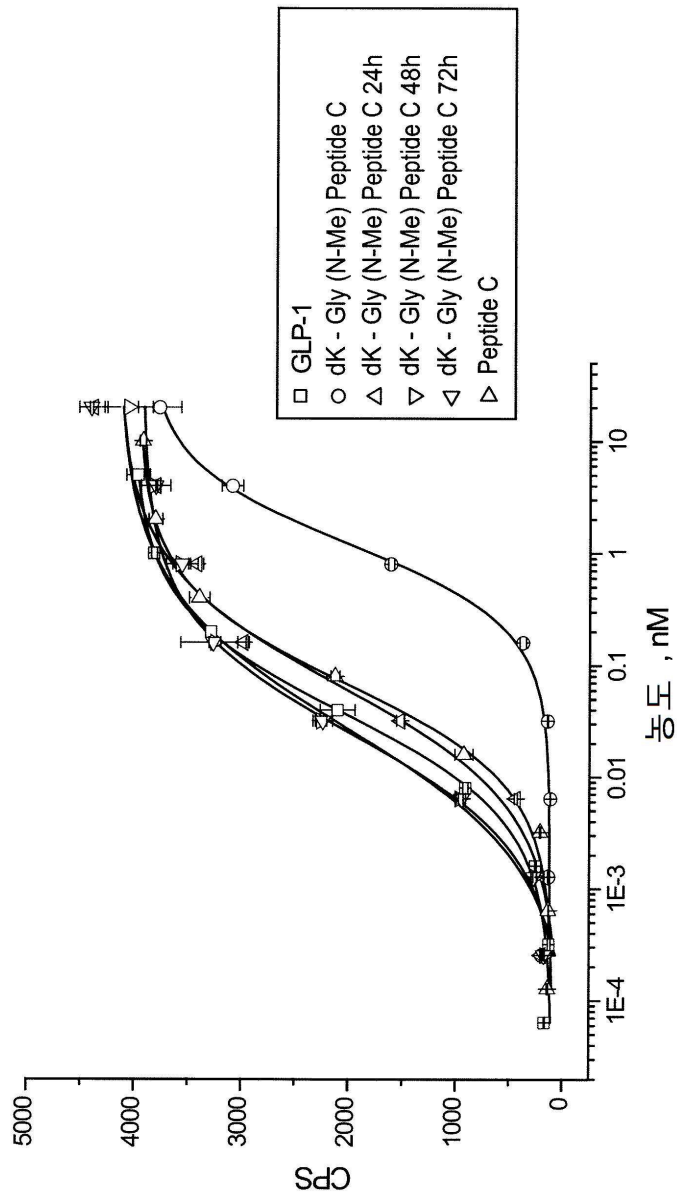
도면13a

dK-Gly(N-헥실) 프로드럭의 수용체 결합 활성



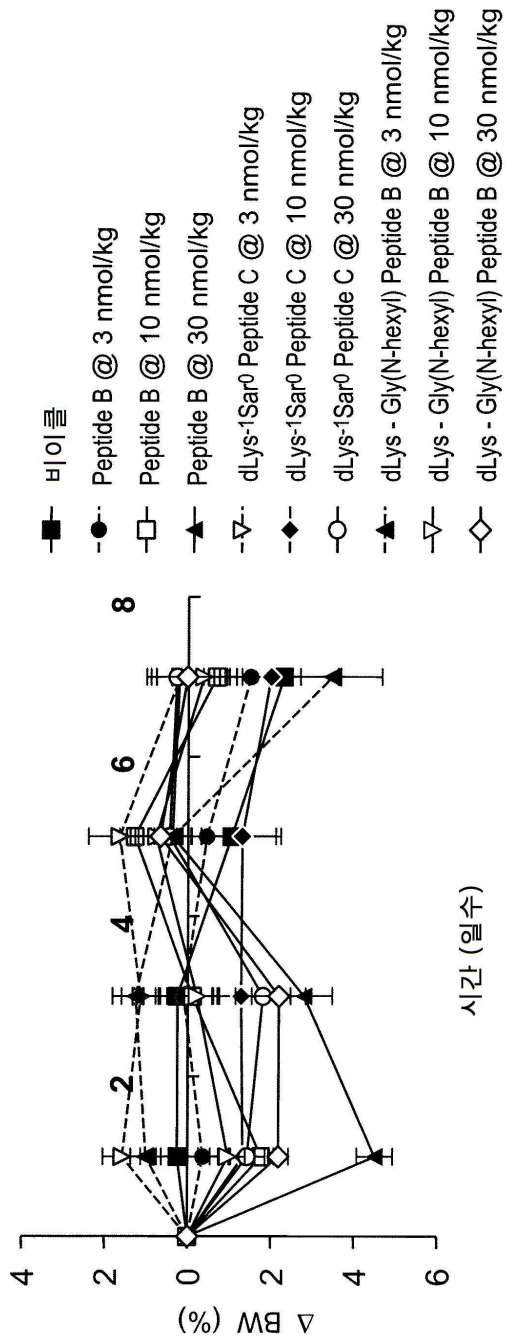
도면13b

dK-Gly(N-Me) 프로드럭의 수용체 결합 활성



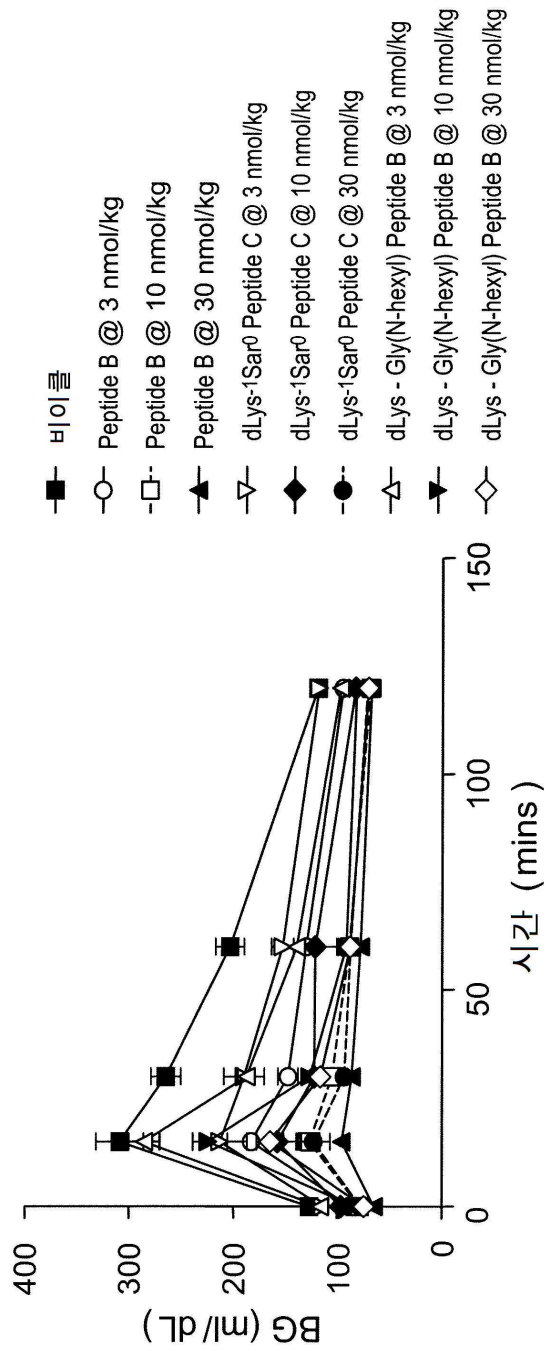
도면14

프로드럭 및 프로드럭 농도의 함수로써
체중의 변화



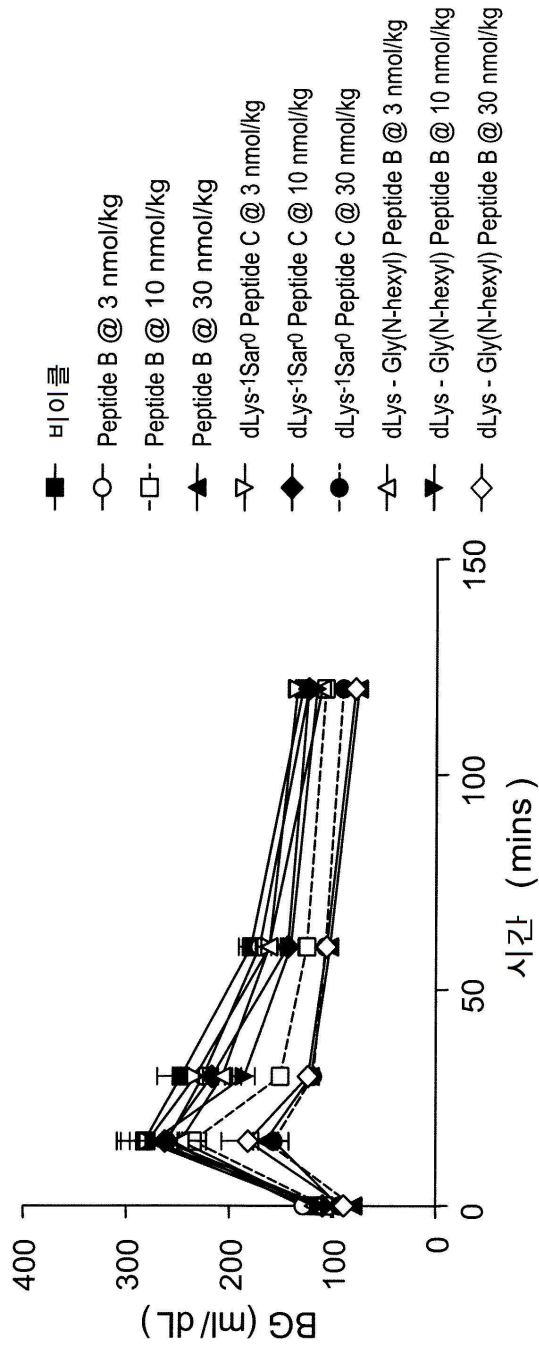
도면15a

1일 시점에 프로드린 및 프로드린 농도의 함수로써 혈당 수준의 변화

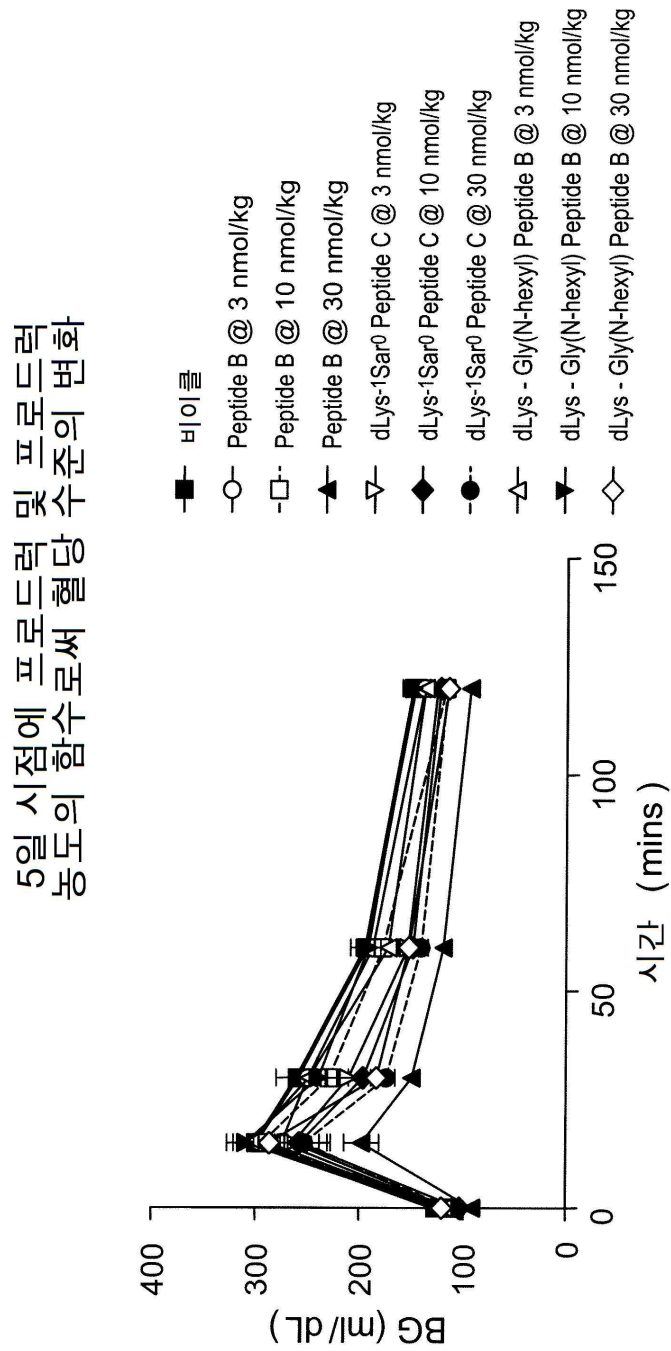


도면15b

3일 시점에 프로드린 및 프로드린 동도의 함수로써 혈당 수준의 변화



도면15c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> DiMarchi, et al.

<120> Amida Based Glucagon and Related Peptide Prodrugs

<130> x

<160> 1921

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 2
 <
 211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Arg, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle

<400> 2
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
 20 25

<210> 3
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 3

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 4

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 4

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 5
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)

 <223> Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle
 <400> 5
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr
 20 25

 <210> 6
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (21)..(21)
 <223> Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle

<400> 6

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 7

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 8

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 9

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 9

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 10

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 11

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 11

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 12

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at position 12 and 16

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 13

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 14

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(24)

<223> Lactam ring between side chains at positions 22 and 24

<400> 14

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 15

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

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

<400> 15

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20 25

<210> 16

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

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

<400> 16

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 17

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

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

<400> 17

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Asp Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20 25

<210> 18

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 18

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20

25

<210> 19

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Variable amino acid

<400> 19

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

1

5

10

15

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

20

25

30

<210> 20

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221>

MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Asp or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 20

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

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

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 23

<211> 29

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 24

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 24

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 25

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 25

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10

amino acids Exendin-4

<400> 26

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 8

amino acids of oxyntomodulin

<400> 27

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 28

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10

amino acids of Exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 29

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 30

<211> 39

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 30

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 31

<211> 37

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 31

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 32

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 32

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg

<210> 33

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220>

<221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<400> 33

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 34

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Asp or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 34

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 35

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 36

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 37

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cys

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 38

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cys

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 39

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 39

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 40

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Glu or Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Glu or Asp
 <400> 40
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr
 20 25
 <210> 41
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 12
 and 16
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Glu or Asp
 <220><
 221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Glu or Asp
 <400> 41

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr

20 25

<210> 42

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

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

and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Glu or Asp

<400> 42

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr

20 25

<210> 43

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Glu or Asp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(24)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 20 and 24
 <220><221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Glu or Asp
 <400> 43
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Xaa Thr
 20 25
 <210> 44
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Glu or Asp
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(28)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 24 and 28
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Glu or Thr
 <400> 44

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Xaa

20 25

<210> 45

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln, Lys or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<400> 45

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 46

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<400> 46

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 47

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 48

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 48

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 49

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<400> 49

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20 25

<210> 50

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 50

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 51

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn, or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly or an acidic amino acid

<400> 51

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 52

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 53

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or an acidic amino acid

<400> 53

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 54

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Arg or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Ala

<400> 54

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

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Lys Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 55

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His or
alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, aminoisobutyric
acid (AIB) or N-methyl Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Tyr or Trp

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Lys, Citrulline, Orn or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Arg, Ala, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln, Glu, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Arg, Citrulline, Orn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

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

<400> 55

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 56

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His, DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl
Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Cys, Orn, 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> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl- His, homo-His,
 DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl
 Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gln, Glu, Orn or Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side changes at position 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Gln, Lys, Arg, Orn or Citrulline
 <220><221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Val or Ile
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Ala, Gln, Glu, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl Phe
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Met, Leu or Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Asn, Lys or Asp
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)

<223> Thr, Gly, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <400> 57

Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Xaa	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Xaa	Xaa	Phe	Xaa	Xaa	Trp	Leu	Xaa	Xaa	Xaa			
				20					25						

<210> 58
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His,
 DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl

Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl 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, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

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

<400> 58

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 59
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Glucagon Analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His, DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB, or N-methyl Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Gln, Glu, Orn or Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(24)
 <223> Lactam ring between side chains at position 20 and 24

 <220><221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Val or Ile
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

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

<400> 59

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Xaa Phe Xaa Glu Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 60

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His, DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, D-Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIB or N-methyl

Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Gln, Glu, Orn or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln, Lys, Arg, Orn, or Citrulline

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Gln, Glu, Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221>

> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> Val or Ile

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam ring between side chains at position 24 and 28

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

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

<400> 60

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Xaa Glu Trp Leu Xaa Lys Xaa

 20 25

<210> 61

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> positions 30 to 40 are present only if position 29 is Gly; see
specification as filed for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His, DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, Aib, N-methyl, Ala or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln or Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr-CONH₂, Cys-PEG, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG or not present

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 62

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<223> positions 30 to 40 are present only if position 29 is Gly; see specification as filed for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> His, D-His, (Des-amino)His, hydroxyl-His, acetyl-His, homo-His, DMIA, N-methyl His, alpha-methyl His, or imidazole acetic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Ser, D-Ser, Ala, Val, Gly, N-methyl Ser, AIBO, N-methyl Ala, or D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Ala or Arg

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Gln or Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr-CONH₂, Cys-PEG, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG or not present

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 63

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Asp, Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phealanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met, Leu or Nle

<400> 63

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 64

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Gln or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asn, Lys or Asp

<400> 64

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Pro Pro Pro Ser

35

<210> 65

<

211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide fragment representing the carboxy terminal 10
amino acids of Exdendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Cys-PEG

<400> 65

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 66

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 66

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 67

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 67

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 68

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Glucagon Analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Asp or Asn

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 68

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Glu Trp Leu Met Xaa Xaa

20 25

<210> 69

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Thr or Gly

<400> 69

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

1 5 10 15

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

<210> 70

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 71

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 72

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 73

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 74

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 75

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 76

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 76

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 77

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 77

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 78

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 79

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 80

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 81

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 81

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 82

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 83

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 83

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 84

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 84

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
 20 25

<210> 85

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 85

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
 20 25

<210> 86

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 86

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 87

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 87

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 88

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 89

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 90

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 91

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 92

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 92
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 93
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> c-term amidation
 <400> 93
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 94
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 94
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25
 <210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 95
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 96

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 96

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 97

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 98

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223>

Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 99

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

(Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 100

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 100

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 101

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 102

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 103

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 104

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> c-term amidation

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 105

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 106

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 107

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 107
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 108
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 108

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 109

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(16)..(20)

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

<400> 109

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 110

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 110

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 111

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 111

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 112

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 113

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25

<210>

> 114

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 115

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 117

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 117

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 118

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 119

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 120

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 120

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 121

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 121

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 122

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 123

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 124

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 124

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 125

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 125

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 126

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 126
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 127
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <400> 127
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 128
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 129

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 130

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 130
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

<210> 131
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 131
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

20

25

<210> 132

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 132

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 133

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 133

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 134

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 134

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 135

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 135

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

1

5

10

15

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

20 25

<210> 136

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 136

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 137

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 137

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 138

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 139

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 139

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 140

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 141

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 141

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 142

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 142
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 143
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 143
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 144
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation
 <400> 144
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 145

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 145

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 146

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 146

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 147
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 147
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 148
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 148
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 149
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 149

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 150

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 151

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 151

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 152

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 152

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 153

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 154

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 155

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 155

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 156

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 157

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 157

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 158

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 159

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 159

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 160

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 160

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 161

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 161

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

1

5

10

15

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

20 25

<210> 162

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 162

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 163

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 164

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 164

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 165

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 165

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 166

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 167

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 167

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 168

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 168

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 169

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 169

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 170

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 171

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 171
 Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
 20 25

<210> 172
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <400> 172

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 173
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 173

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 174

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 174

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 175

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 175

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 176
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)

<223>
 > Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 176

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 177
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 177

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 178

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 178

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 179

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 180

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 180

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 181

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 182

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 182

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 183

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 184

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 184

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 185

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 185

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 186

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 186

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 187

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 187

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 188

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 188

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 189

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 189

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 190

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 190

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 191

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 191

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 192

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 193

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 193

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 194

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 194

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 195

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 195

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 196

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 196

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 197

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 197

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 198

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 198

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 199

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 199

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 200

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 200

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 201

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 201

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 202

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 202
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

<210> 203
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <400> 203
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly

20 25

<210> 204

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 204
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

<210> 205
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> c-term amidation
 <400> 205
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

20

25

<210> 206

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 206

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 207

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 207

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 208

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 208
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25
 <210> 209
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 209
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

20

25

<210> 210

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 210

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 211

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 211

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

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

<210> 212

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 212

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

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

<210> 213

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 213

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 214

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 214

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 215

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 216

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 216

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 217

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 218

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 218

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 219

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 219

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 220

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 220

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 221

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 221

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 222

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 222

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 223

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 223

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 224

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 224

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 225

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 225

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 226

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 226

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 227

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 227

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 228

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE
<223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<400> 228

Xaa	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Lys
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Glu	Asp	Phe	Val	Cys	Trp	Leu	Met	Asn	Thr			
				20					25						

<210> 229
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> glucagon analog
<220><221> MISC_FEATURE
<223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<400> 229

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 230

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 231

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

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

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 231

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 232

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 232

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 233

<211> 29

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> glucagon analog
<220><221> MISC_FEATURE
<223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<400> 233
Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
1          5          10          15
Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
          20          25
<210> 234
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE
<223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Cys-PEG
<400> 234

```

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 235

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 235

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 236

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 237

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analog

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 237

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 238

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 238
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Cys
Trp	Leu	Val	Lys
Gly			
	20	25	

<210> 239
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> glucagon analog
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 239

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 240

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 240

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 241

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 241

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 242

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 243

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 243

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 244

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 244

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 245

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 245

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 246

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 246

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 247

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220

><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 247

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 248

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 248

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 249

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 249

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 250

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 251

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 251

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 252

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 252

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 253

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 253

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 254

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 254

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 255

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 255

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 256

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223

> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 256

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 257

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 257

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 258

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 258

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 259

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 259

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 260

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 260

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 261

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

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

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 261

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 262

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 262

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 263

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 263

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 264

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 264

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

1 5 10 15

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

20	25
<210> 265	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic peptide	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> D-Ala	
<220><221> MISC_FEATURE	
<222> (12)..(16)	
<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16	
<220><221> MOD_RES	
<222> (24)..(24)	
<223> Cys-PEG	
<400> 265	
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu	
1	5 10 15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr	
20	25
<210> 266	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic peptide	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> D-Ala	
<220><221> MISC_FEATURE	

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 266

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 267

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 267

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 268

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 268
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25
 <210> 269
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 269
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 270

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 271

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 271

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 272

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 272

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 273

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 273

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 274

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 274

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 275

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 275

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 276

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 276

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 277

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 277

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 278

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 278

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 279

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 279

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 280

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 280

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 281

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 281

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 282

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 283

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 283

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 284

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 284

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 285

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 285

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 286

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 286

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 287

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chain at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 287

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 288

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 288

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 289

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 289

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 290

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 290

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 291

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 291

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 292

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 292

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 293

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 293

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 294

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 295

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 295

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 296

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 296

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 297

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 297

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 298

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 299

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 299

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 300

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 300

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 301

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 301

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 302

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 302

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 303

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 303

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 304

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 304

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

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 305

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 305
 Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gly Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly
 20 25

<210> 306
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 306

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 307

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221>

MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 307

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 308

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 308

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 309

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 309

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 310

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 310

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 311

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chain at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 311

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

<210> 312
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 312

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 313
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 313

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 314

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 315

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

 <223> Lactam ring between seide chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 315
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

 <210> 316
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 316

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 317

<211>

29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 317

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 318

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 318

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 319

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 319

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

1 5 10 15

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

20	25
<210> 320	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic peptide	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> Aminoisobutyric acid	
<220><221> MISC_FEATURE	
<222> (12)..(16)	
<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16	
<220><221> MOD_RES	
<222> (24)..(24)	
<223> Cys-PEG	
<400> 320	
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu	
1	5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr	
20	25
<210> 321	
<211> 29	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic peptide	
<220><221> MISC_FEATURE	
<223> c-term amidation	
<220><221> MOD_RES	
<222> (2)..(2)	
<223> Aminoisobutyric acid	
<220><221> MISC_FEATURE	

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at position 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 321

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 322

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 322

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

1 5 10 15

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

20 25

<210

> 323

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 323

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 324

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at position 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 324

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 325

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400>

325

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 326

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 326

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 327

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223>

> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 327

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 328

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 328

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 329

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 329

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 330

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 330

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 331

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 331
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

<210> 332
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 332

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 333
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES

 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 333
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 334
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 334

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 335

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chainst at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 335

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 336

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 336

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

1 5 10 15

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

20 25

<210>

337

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 337

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 338
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 338

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

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
	Glu	Phe	Ile
	Cys	Trp	Leu
	Met	Asn	Thr
	20	25	

<210> 339
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG

<400> 339

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 340

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 340

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 341

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 341

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 342

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 342

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 343

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 343

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 344

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 344

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 345

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 345

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 346

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 346

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 347

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 347

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 348

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 348

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 349

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 349

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 350

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 350

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 351

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 352

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 352

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

1 5 10 15

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

20

25

<210> 353

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 353

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

1

5

10

15

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

20

25

<210> 354

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 354

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 355

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 355

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 356

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 356

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 357

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 357

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 358

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 358

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 359

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 359

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 360

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 360

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 361
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <400> 361

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly
 20 25

<210> 362
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Cys-PEG
 <400> 362

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 363

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 363

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 364

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 364

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 365

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 365

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys

1 5 10 15

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

20 25

<210> 366

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 366

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 367

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 367

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 368

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 368

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 369

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 369

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 370

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 370

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 371

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 371

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 372

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 372

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 373

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Cys-PEG

<400> 373

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 374

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 374

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 375

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 375

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 376

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 376

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 377

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 377

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

1 5 10 15

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

20 25

<210> 378

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

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

<400> 378

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 379

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

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

<400> 379

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 380

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 380

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 381

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation; lactam ring between side chains at positions 16
and 20

<400> 381

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 382

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 382

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 383

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 383

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 384

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 384

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 385

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 385
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 386

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221

> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 386

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 387

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 387

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 388

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 388

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 389

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 389

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 390

```

<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223>

> (Des-amino)His
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(20)
<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
<400> 390
Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1          5          10          15
Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
          20          25

<210> 391
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<220><221> MISC_FEATURE
<
223> c-term amidation
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> (Des-amino)His
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(16)
<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
<400> 391
Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1          5          10          15

```

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 392

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 392

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 393

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 393

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 394
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <400> 394

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 395
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221>

MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 395

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 396
 <211> 29
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 396
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 397
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> (Des-amino)His
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 397
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 398

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 398

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 399

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 399

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 400

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 400

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 401

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 401

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 402

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 402

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 403

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 403

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 404

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 404

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 405

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 405

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 406

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400>

> 406

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 407

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 407

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 408

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> c-term amidation

<400> 408

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 409

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 409

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 410

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 410

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 411

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 411

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210

> 412

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 412

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 413

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 413

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 414

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 414

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 415

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 415
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 416
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <400> 416
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 417

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 417

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 418

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 418

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 419

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 419
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 420
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 420
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 421

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 421

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 422

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 422

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 423

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 423

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 424

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 424

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 425

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 425

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 426

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 426

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 427

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 427

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 428

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 428

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 429

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 429

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 430

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 430

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 431

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 431

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 432

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 432

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 433

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220>
 ><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 433
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25
 <210> 434
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 434
 His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25
 <210> 435
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 435

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 436

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 436

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 437

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 437

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 438

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 438

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 439

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 439

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 440

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 440

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1

5

10

15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 441

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 441

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 442

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 442

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 443

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 443

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 444

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 444

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 445

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 445

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 446

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 446

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 447

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 447

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 448

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 448

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 449

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 449

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 450

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<400> 450

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 451

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 451

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 452

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 452

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 453

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 453

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 454

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 454

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

 20 25

<210> 455

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> (Des-amino)His

<400> 455

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

 20 25

<210> 456

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 456

Xaa	Ser	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Met	Asp	Thr			
				20					25						

<210> 457

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> (Des-amino)His

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 457

Xaa	Ser	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Met	Asp	Thr			

20 25

<210> 458

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><

221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 458

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 459

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 459

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 460

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 460

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 461

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 461

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 462

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 462

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 463

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 463

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 464
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <400> 464

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 465
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 465

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 466

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at postions 12 and 16

<400> 466

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 467

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 467

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 468

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400>

> 468

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 469

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 469

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 470

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400>

> 470

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 471

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 471

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 472

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> D-Ala

<400> 472

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 473

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 473

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 474

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 474

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 475

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 475

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 476

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 476

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 477

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 477

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 478

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 478

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 479

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 479

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 480

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 480

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 481

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(16)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16
 <400> 481
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20 25

<210> 482
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-Ala
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <400> 482
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Arg Ala Ala Glu Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 483

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<400> 483

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 484

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam ring between side chains at positions 12 and 16

<400> 484

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 485

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-Ala

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<400> 485

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 486

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 486

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 487

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<400> 487

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 488

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 488

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 489

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 489

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 490

<211> 39

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221
 > MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG
 <400> 490
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 491
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 491

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 492

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 492

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 493

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 493

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 494

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 494

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 495

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 495

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 496

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 496

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 497

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 497

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 498

<211> 30

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 498

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr Ala

20 25 30

<210> 499

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 499

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 500

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 500

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 501

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221>

> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 501

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 502

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 502

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 503

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 503

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

 35

<210> 504

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 504

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 505

<211> 29

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 505

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 506

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha-Dimethyl Imidazole Acetic Acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Cys-PEG
 <400> 506
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys
 20 25
 <210> 507
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 507

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 508

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 508

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 509

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 509

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 510

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 510

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 511

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223>

Cys-PEG

<400> 511

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 512

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<400> 512

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 513

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 513

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 514

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 514

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 515

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 515

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 516

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Cys-PEG

<400> 516

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 517

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 517

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 518

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 518

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 519

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 519

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 520

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Cys-PEG

<400> 520

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 521

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 521

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 522

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 522

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 523

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 523

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 524

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 524

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 525

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 525

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 526

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 526

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 527

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 527

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly

20 25 30

<210> 528

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains at positions 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 528

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 529

<211> 39

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 529

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 530

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Alpha, Alpha Dimethyl Imidazole Acetic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 530

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 531

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<400> 531

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 532

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> Cys-PEG

<400> 532

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys Cys

35 40

<210> 533

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> c-term amidation

<400> 533

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 534

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C8 Cys 24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C8 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 534

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 535

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C14 Cys 24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C14 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 535

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 536

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C16 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 536

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 537

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 AIB2 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 537

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 538

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 538

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 539

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 539

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 540

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-W-C18

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C18 fatty acid

<400> 540

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 541

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-W-C16 Cys24-40K
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Cys-PEG

<400> 541
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 542
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-C16
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223>

> Covalently bound to C16 fatty acid

<400> 542
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 543
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-C16
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<400> 543

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 544
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon E16 K20 K10-C18

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C18 fatty acid

<400> 544

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 545

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 545

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 546

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-W-C16 Cys 24-40K

<220><

221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 546

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 547

<211> 29

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 547

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 548

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C18 Cys24-40K

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C18 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 548

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 549

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon E16 K20 K10-C16 amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Glu residue comprising a C16 fatty acid

<220><221>

> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 549

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 550

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 truncated by one amino acid

<400> 550

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn

20 25

<210> 551

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 truncated by two amino acids

<400> 551

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met

20 25

<210> 552

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> aa 1-28, E16 K20 C-terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 552

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn

20

25

<210> 553

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> aa 1-27 E16 K20 C-terminal amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<400> 553

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Lys Met

20 25

<210> 554

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Norleucine

<400> 554

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 555

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridging side chains at positions 16 and 20

<400> 555

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 556

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2 with AIB at 16

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 556

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 557

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 557

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 558

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 558

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 559

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutric Acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutric Acid

<400> 559

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 560

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<400> 560

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 561

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to Trp residue comprising a C16 fatty acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 561

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 562

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<400> 562

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 563

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222>

(16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 563

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 564

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 564

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 565

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 565

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 566

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <400> 566

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 567
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via 6-aminohexanoic acid
 spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutryic Acid
 <400> 567

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 568

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Leu-Leu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 568

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 569

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Pro-Pro spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <400> 569
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 570
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Pegylated
 <400> 570

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 571

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 571

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 572

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<400> 572

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 573

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 573

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 574

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221>

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<400> 574

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 575

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223

> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 575

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 576

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 576

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 577

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<400> 577

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 578

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<400> 578

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 579

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> AA-C16 Glucagon Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<400> 579

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 580

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera 2, AIB2, Lys10, Cys24-PEG

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 580

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 581

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C14 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<400> 581

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 582

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C14)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222

> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<400> 582

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 583

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C16 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<400> 583

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 584

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C16)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<400> 584

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 585

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide Chimera 2-AIB2-K10-acylated

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 585

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 586

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide Chimera 2-AIB2-K30-acylated

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<

223> Pegylated
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Acylated with a C18 fatty acyl group
 <400> 586
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys
 20 25 30
 <210> 587
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation

 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> DMIA
 <400> 587
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 588
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<400> 588

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 589

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223>

> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 589

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 590

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 590

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 591

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 591

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 592

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 592

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 593

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 593

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 594

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 594

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 595

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 595

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 596

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is carbamoyldiaminopropanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 596

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 597

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 597

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 598

<211>

29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 598

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 599

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Acetylornithine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Norleucine

<400> 599

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
20 25

<210> 600

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<400> 600

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
20 25

<210> 601
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<400> 601
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
 20 25

<210> 602
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Methylglutamine

<220><221>
 > MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<400> 602
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu
 20 25

<210> 603

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><
 221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aminoisobutyric Acid
 <400> 603
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu
 20 25
 <210> 604
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aminoisobutyric Acid
 <400> 604
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 605

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<400> 605

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 606

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric Acid

<400> 606

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 607

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<400> 607

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 608

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<400> 608

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 609

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<400> 609

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 610

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 610

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 611

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<400> 611

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 612

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<400> 612

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 613

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C14 fatty acyl group
 <400> 613
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg	Arg	Ala	Lys
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asn
Thr			
	20	25	

<210> 614
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Covalently bound to C16 fatty acyl group
 <400> 614
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg	Arg	Ala	Lys
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asn
Thr			

20 25

<210> 615

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C18 fatty acyl group

<400> 615

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 616

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 616

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 617

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 617

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 618

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 618

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 619

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via di peptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 619

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 620

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 620

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 621

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 621

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 622

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 622

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 623

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> beta-Ala-beta-Ala - C16 Glucagon Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer

<400> 623

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 624

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera-2 Aib2C24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 624

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 625

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera-2 Aib2E16K20lactamC24Mal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of the amino acids at positions

16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 625

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 626

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2E16K20lactamC24amideMal40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 626

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 627

<400> 627

000

<210> 628

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon DmialE16K20lactamC24Ma140KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with a maleimide-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223>

AMIDATION

<400> 628

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 629

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon DmialE16K20lactamC24Ma140KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with a maleimide-activated PEG

<400> 629

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 630

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Dm1a1E16K201actamC24thioether40KPEG

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dm1a

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at position 16 and
20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of
peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 630

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 631

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Chimera2 Aib2E3C24-Thioether40K PEG(NOF)

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 631

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 632

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 632

Xaa Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 633

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of

peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 633

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 634

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(AA-C14)C24PEG40K TE amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of

peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 634

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 635

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(AA-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 635

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 636

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 636

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 637

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 637

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 638

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 638

caaggtccag ggaggttggtg 20

<210> 639

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 639

ccaaaggtaa gctgtccata agga 24

<210> 640

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 640

ctctcccaag agtcacatgt cc 22

<210> 641

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic primer

<400> 641

caataactcg gtcccctaca ac

22

<210> 642

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 642

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 643

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<400> 643

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 644

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
 spacer
 <400> 644
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Met	Asn
Thr			
	20	25	

<210> 645
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <400> 645
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Met	Asn
Thr			

20 25

<210> 646

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<400> 646

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 647

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Acylated with a C16 fatty acyl group

<400> 647

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 648

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<400> 648

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 649

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer
 <400> 649
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 650
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
 spacer
 <400> 650
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 651
 <211>
 > 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<400> 651

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 652

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<400> 652

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 653

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<400> 653

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Lys

20 25

<210> 654

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu

spacer

<400> 654

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Lys
 20 25

<210> 655

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu-gamma-Glu
spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 655

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 656

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 656

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<

210> 657

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 657

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 658

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<

220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 658

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 659

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<400> 659

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 660

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 660

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 661

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 661

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 662

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C14 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222

> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<400> 662

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20

25

30

<210> 663

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2K10(C14)E16K20-Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<400> 663

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 664

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide dS2E16K20K30-C16 Gluc Amide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<400> 664

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 665

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Peptide dS2K10(C16)E16K20-Gluc Amide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group
 <400> 665
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 666
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> c-term amidation
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group

<400> 666

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 667

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group

<400> 667

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 668

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C18 fatty acyl group

<400

> 668

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 669

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutryic Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Aminoisobutryic Acid

<400> 669

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 670

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16C24K10(rErE-C16) C24PEG40K amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with haloacetyl-activated PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 670

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 671

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Aib2Aib16K10(rErE-C16) amide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222>

> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 671

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 672

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<400> 672

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 673

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 673

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 674

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<400> 674

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 675

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 675

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 676

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 676

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 677

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<400> 677

His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 678

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 678

His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 679

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<400> 679

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 680

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16

and 20

<400> 680

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 681

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<400> 681

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Lys

 20 25

<210> 682

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Dmia

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids at positions 16
and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<400> 682

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Lys

20 25

<210> 683

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 683

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 684

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> c-term amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221

> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 684

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 685

<400> 685

000

<210> 686

<400> 686

000

<210> 687

<400> 687

000

<210> 688

<400> 688

000

<210> 689

<400> 689

000

<210> 690

<400> 690

000

<210> 691

<400> 691

000

<210> 692
 <400> 692
 000
 <210> 693
 <400> 693
 000
 <210> 694
 <400> 694
 000
 <210> 695
 <400> 695
 000
 <210> 696
 <400> 696
 000
 <210> 697
 <400> 697
 000
 <210> 698
 <400> 698
 000
 <210> 699
 <400> 699
 000
 <210> 700
 <400> 700
 000
 <210> 701
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 701

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Pro Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 702

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analog

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<400> 702

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 703

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 703

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 704

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 704

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 705

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 705

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly

20 25

<210> 706

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 706

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 707

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 707

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 708

<211> 33

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 708

His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp Asn

1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile Thr

 20 25 30
 Asp

<210> 709

<211> 49

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 709

Tyr Leu Tyr Gln Trp Leu Gly Ala Pro Val Pro Tyr Pro Asp Pro Leu

1 5 10 15
 Glu Pro Arg Arg Glu Val Cys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Asp Glu Leu

 20 25 30
 Ala Asp His Ile Gly Phe Gln Glu Ala Tyr Arg Arg Phe Tyr Gly Pro

 35 40 45

Val

<210> 710

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<400> 710

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 711

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400>

> 711

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 712

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Pegylation

<400> 712

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 713

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 13 amino acids

of GIP peptide

<400> 713

Lys Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

1 5 10

<210> 714

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids

of oxyntomodulin

<400> 714

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 715

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> C-terminal amide

<400> 715

His Thr Arg Gly Thr Phe

1 5

<210> 716

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-histidine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-threonine

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> d-arginine

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> d-threonine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> d-phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> C-terminal amidation

<400> 716

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa

1 5

<210> 717

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> pegylation

<400> 717

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 718

<211> 39

<212> PRT

<213> Heloderma suspectum

<400> 718

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 719

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 719

Tyr Ala Asp Ala Ile Phe Thr Asn Ser Tyr Arg Lys Val Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Arg Lys Leu Leu Gln Asp Ile Met Ser Arg

20 25

<210> 720

<211> 28

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDATION

<400> 720

His Ser Asp Ala Val Phe Thr Asp Asn Tyr Thr Arg Leu Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Asn Ser Ile Leu Asn

20 25

<210> 721

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 721

His Ser Asp Gly Ile Phe Thr Asp Ser Tyr Ser Arg Tyr Arg Lys Gln

1 5 10 15

Met Ala Val Lys Lys Tyr Leu Ala Ala Val Leu

20 25

<210> 722

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<400> 722

His Ala Asp Gly Val Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Leu Leu Gly Gln

1 5 10 15

Leu Ser Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Ser Leu Met

20 25

<210> 723

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> AMIDATION

<400> 723

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Arg Leu Arg Glu Gly

1 5 10 15

Ala Arg Leu Gln Arg Leu Leu Gln Gly Leu Val

20 25

<210> 724

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 724

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn

20 25 30

<210> 725

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40K PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 725

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 726

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Sarcosine (N-methyl glycine)

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<400> 726

Lys Gly His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1

5

10

15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

30

<210> 727

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-glycine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<400> 727

Lys Gly His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 728

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<400> 728

Lys Phe His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 729

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40 kDa PEG via maleimide

<400> 729

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 730

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223>

> C-terminal amidation

<400> 730

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 731

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 731

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr Asn

20 25 30

<210> 732

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Phe, hydroxyl-Phe, Gly, hydroxyl-Gly, Ala, Cys, Ser, Lys,
Glu, dehydro-Val, Pro, d-Pro, AIB, 1-aminocyclohexanecarboxylic
acid, 1-aminocyclopropanecarboxylic acid, N-Me-AIB,

alpha-alpha-diethyl-Gly, hydroxyl-AIB, or d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Pro, d-Pro, N-methyl-Gly, N-hexyl-Gly,
Azetidine-2-carboxylic acid, N-methyl-Ala, or N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is His, d-His, Ala, or N-methyl-His

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> C-terminal amidation

<400> 732

Xaa Xaa Xaa Ser Arg Gly Thr Phe

1 5

<210> 733

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to PEG via 40kDa maleimide

<400> 733

Lys Xaa His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 734

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 734

Lys Xaa His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn

20 25 30

<210> 735

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Sar

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 735

Lys Xaa Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 736

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40K PEG via thioether

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> AMIDATION

<400> 736

Lys Gly His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 737

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 737

Lys Gly His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn

20 25 30

<210> 738

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-hexyl-Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 738

Lys Gly Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 739

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<400> 739

Lys Phe His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 740

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223>

> Cys residue linked to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 740

Lys Phe His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Asn

20 25 30

<210> 741

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> d-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> N-methyl-Phe

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(22)

<223> Lactam ring between side chains of amino acids

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Covalently bound to 40kDa PEG via maleimide

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 741

Lys Phe Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu

1 5 10 15

Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25 30

<210> 742

<400> 742

000

<210> 743

<400> 743

000

<210> 744

<400> 744

000

<210> 745

<400> 745

000

<210> 746

<400> 746

000

<210> 747

<400> 747

000

<210> 748
 <400> 748
 000
 <210> 749
 <400> 749
 000
 <210> 750
 <400> 750
 000
 <210> 751
 <400> 751
 000
 <210> 752
 <400> 752
 000
 <210> 753
 <400> 753
 000
 <210
 > 754
 <400> 754
 000
 <210> 755
 <400> 755
 000
 <210> 756
 <400> 756
 000
 <210> 757
 <400> 757
 000
 <210> 758
 <400> 758
 000
 <210> 759

<400> 759
 000
 <210> 760
 <400> 760
 000
 <210> 761
 <400> 761
 000
 <210> 762
 <400> 762
 000
 <210> 763
 <400> 763
 000
 <210> 764
 <400> 764
 000
 <210> 765
 <400> 765
 000
 <210> 766
 <400> 766
 000
 <210> 767
 <400> 767
 000
 <210> 768
 <400> 768
 000
 <210> 769
 <400> 769
 000
 <210>
 770
 <400> 770

000

<210> 771

<400> 771

000

<210> 772

<400> 772

000

<210> 773

<400> 773

000

<210> 774

<400> 774

000

<210> 775

<400> 775

000

<210> 776

<400> 776

000

<210> 777

<400> 777

000

<210> 778

<400> 778

000

<210> 779

<400> 779

000

<210> 780

<400> 780

000

<210> 781

<400> 781

000

<210> 782

<400> 782

000

<210> 783

<400> 783

000

<210> 784

<400> 784

000

<210> 785

<400> 785

000

<210> 786

<400> 786

000

<210> 787

<400> 787

000

<210> 788

<400> 788

000

<210> 789

<400> 789

000

<210> 790

<400> 790

000

<210> 791

<400> 791

000

<210> 792

<400> 792

000

<210> 793

<400> 793

000

<210> 794

<400> 794

000

<210> 795

<400> 795

000

<210> 796

<400> 796

000

<210> 797

<400> 797

000

<210> 798

<400> 798

000

<210> 799

<400> 799

000

<210> 800

<400> 800

000

<210> 801

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 801

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 802

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 802

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 803

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Arg, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 803

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Xaa Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 804

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 804

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 805

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 805

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 806

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 806

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 807

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Lys, Arg, His, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Lys, Arg, His, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 807

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 808

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Asp or Glu

<400> 808

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 809

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Asp or Glu

<400> 809

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Xaa

20

25

<210> 810

<211

> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 810

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20

25

<210> 811

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400

> 811

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 812

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Lys, Arg or His

<400> 812

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Xaa
20 25

<210> 813

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 813

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
20 25

<210> 814

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 814

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys
1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr
20 25

<210> 815

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 815

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 816

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<

222> (21)..(21)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 816

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 817

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223>

> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 817

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 818

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Pegylation

<220><221>

> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 818

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Lys Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 819

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 819

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Lys Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 820

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing carboxy terminal 10 amino acids of
Exendin-4

<400> 820

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 821

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids
of oxyntomodulin

<400> 821

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 822

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the amino 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus of SEQ ID NO: 21

<400> 822

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 823

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> AMIDATION

<400> 823

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 824

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 824

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 825

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Glucagon analogue

<400> 825

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 826

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 826

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg

<210> 827

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 827

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 828

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 828

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 829

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through Cys thiol group

<400> 829

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 830

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through Cys thiol group

<400> 830

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 831

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 831

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 832

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analog

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Xaa is Asp, Glu, Lys, Arg or His

<400> 832

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Xaa

20 25 30

<210> 833

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asn, Lys, Arg, His, Asp or Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Lys, Arg, His, Asp or Glu

<400> 833

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 834

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 834

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 835

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 835

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Glu Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 836

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Glucagon analogue

<400> 836

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Glu Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 837

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 837

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Glu Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg

<210> 838

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glucagon analogue

<400> 838

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Glu Thr

20 25

<210> 839

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Met comprises Z

<400> 839

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met

20 25

<210> 840

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<400> 840

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 841

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Glutamine to alanine mutation

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Pegylation

<400> 841

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asn Cys

20 25

<210> 842

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylation

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle or Leu

<400> 842

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr

20 25

<210> 843

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Glutamine to alanine mutation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle or Leu

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Pegylation

<400> 843

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Cys

20 25

<210> 844

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, and Asp 28

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 844

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 845

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle27 , Asp 28, and Glu 29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 845

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 846

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu 30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 846

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr Glu

20 25 30

<210> 847

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu 29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 847

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Glu

20 25

<210> 848
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu 30
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <400> 848

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Thr Glu

20 25 30

<210> 849
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Ala 24, Nle 27, Glu 29, and Glu 30
 <400> 849

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Glu Glu

20 25 30

<210> 850
 <211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, and Asp 28

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 850

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Thr

20 25

<210> 851

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu

29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 851

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 852

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28, and Glu
30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 852

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 853

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO :1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu
29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 853

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Glu Glu

20 25

<210> 854

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 28, and Glu
30

<400> 854

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 855

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Glu 29, and Glu
30

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 855

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asn Glu Glu

20 25 30

<210> 856

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> SEQ ID NO: 1 with Thr 16, Ala 20, Glu 21, Ala 24, Nle 27, Asp 28,
and Glu29

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 856

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 857

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 857

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 858

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 858

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 859

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 859

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 860

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<400> 860

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 861

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 861

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 862

<211> 29

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 862

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 863

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle
 <400> 863
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
 20 25
 <210> 864
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Carbamoyldiaminopropanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <400> 864
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu
 20 25
 <210> 865
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221>
 MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Methylglutamine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle

<400> 865

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 866

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 866

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 867

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetylnithine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 867

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 868

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<400> 868

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 869

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<400> 869

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 870

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 870

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 871

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 871

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 872

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Aminoisobutyric Acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDATION
 <400> 872
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Thr Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 873
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aminoisobutyric acid
 <400> 873
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 874

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aminoisobutyric acid

<400> 874

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 875

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 875

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 876

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 876

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 877

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 877

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 878

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 878

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 879

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDATION
 <400> 879
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg	Arg	Ala	Lys
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asn
Thr	Lys		
20	25	30	

<210> 880
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <400> 880

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 881

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 881

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 882

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 882

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 883

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 883

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 884

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aminoisobutyric Acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C18 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 884

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr Lys

 20 25 30

<210> 885

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220>

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ser or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Gln or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Asp or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Gln or alpha, alpha-disubstituted amino acid

<400> 885

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 886

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 886

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 887

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Aib

<400> 887

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Xaa Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 888

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<400> 888

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 889

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa is Aib

<400> 889

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1

5

10

15

Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 890

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<400> 890

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 891

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<400> 891

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 892

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 892
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 893
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 893
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 894
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><
 223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Aib

<400> 894

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 895

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 895

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 896

<211> 29

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 896

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 897

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 897

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 898
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <400> 898

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 899
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <400> 899
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 900
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223>
 Acylated with a C16 fatty acyl group via beta-Ala-beta-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <400> 900
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 901

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via 6-aminohexanoic acid

spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 901

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1

5

10

15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 902

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Leu-Leu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 902

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 903

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Pro-Pro spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 903

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 904

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 904

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 905

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 905

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 906

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 906

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 907

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 907

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 908
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> AMIDATION
 <400> 908

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 909
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with a C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 909

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 910

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Cys-PEG

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 910

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 911

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 911

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 912

<211> 29

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 912

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 913

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C14 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 913

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 914

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220

><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 914

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 915

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Covalently bound to C16 fatty acyl group via Ala-Ala spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 915

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 916

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 916

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 917

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C14 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 917

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 918

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDATION

<400> 918

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 919

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with a C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> AMIDATION

<400> 919

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 920

<400> 920

000

<210> 921

<400> 921

000

<210> 922

<400> 922

000

<210> 923

<400> 923

000

<210> 924

<400> 924

000

<210> 925

<400> 925

000

<210> 926

<400> 926

000

<210> 927

<400> 927

000

<210> 928

<400> 928

000

<210> 929

<400> 929

000

<210> 930

<400> 930

000

<210> 931

<400> 931

000

<210> 932

<400> 932
 000
 <210> 933
 <400> 933
 000
 <210> 934
 <400> 934
 000
 <210> 935
 <400> 935
 000
 <210> 936
 <400> 936
 000
 <210> 937
 <400> 937
 000
 <
 210> 938
 <400> 938
 000
 <210> 939
 <400> 939
 000
 <210> 940
 <400> 940
 000
 <210> 941
 <400> 941
 000
 <210> 942
 <400> 942
 000
 <210> 943
 <400> 943

000

<210> 944

<400> 944

000

<210> 945

<400> 945

000

<210> 946

<400> 946

000

<210> 947

<400> 947

000

<210> 948

<400> 948

000

<210> 949

<400> 949

000

<210> 950

<400> 950

000

<210> 951

<400> 951

000

<210> 952

<400> 952

000

<210> 953

<400> 953

000

<210

> 954

<400> 954

000

<210> 955
<400> 955
000
<210> 956
<400> 956
000
<210> 957
<400> 957
000
<210> 958
<400> 958
000
<210> 959
<400> 959
000
<210> 960
<400> 960
000
<210> 961
<400> 961
000
<210> 962
<400> 962
000
<210> 963
<400> 963
000
<210> 964
<400> 964
000
<210> 965
<400> 965
000
<210> 966
<400> 966
000

<210> 967
<400> 967
000
<210> 968
<400> 968
000
<210> 969
<400> 969
000
<210>
970
<400> 970
000
<210> 971
<400> 971
000
<210> 972
<400> 972
000
<210> 973
<400> 973
000
<210> 974
<400> 974
000
<210> 975
<400> 975
000
<210> 976
<400> 976
000
<210> 977
<400> 977
000
<210> 978

<400> 978
000
<210> 979
<400> 979
000
<210> 980
<400> 980
000
<210> 981
<400> 981
000
<210> 982
<400> 982
000
<210> 983
<400> 983
000
<210> 984
<400> 984
000
<210> 985
<400> 985
000
<210> 986

<400> 986
000
<210> 987
<400> 987
000
<210> 988
<400> 988
000
<210> 989
<400> 989

000

<210> 990

<400> 990

000

<210> 991

<400> 991

000

<210> 992

<400> 992

000

<210> 993

<400> 993

000

<210> 994

<400> 994

000

<210> 995

<400> 995

000

<210> 996

<400> 996

000

<210> 997

<400> 997

000

<210> 998

<400> 998

000

<210> 999

<400> 999

000

<210> 1000

<400> 1000

000

<210> 1001

<211> 29

<212> PRT

<213>

Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Wild type glucagon

<400> 1001

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1002

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(31)

<223> GLP-1(7-37)

<400> 1002

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 1003

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(30)

<223> GLP-1(7-36) amidated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1003

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 1004

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> mat_peptide

<222> (1)..(42)

<223> gastric inhibitory polypeptide

<400> 1004

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1005

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 61

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20.

<400> 1005

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1006

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 62

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20.

<400> 1006

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1007

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 63

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam bridge between residues 12 and 16.

<400> 1007

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1008

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 66

<400> 1008

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1009

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 68

<400> 1009

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1010

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 69

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1010

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1011

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 84

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1011

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1012

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 85

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (20kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1012

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1013

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 92

<400> 1013

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1014

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 93

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Lactam bridge between residues 17 and 21

<400> 1014

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1015

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 95

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1015

His Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1016

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 96

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1016

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1017

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 97

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1017

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1018

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 98

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1018

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1019

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 99

<400> 1019

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1020

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 100

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<400> 1020

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1021

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 101

<400> 1021

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1022

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 102

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<400> 1022

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1023

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 104

<400> 1023

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15
 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40

<210> 1024

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 105

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) attached to Cysteine

<400> 1024

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1025

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 106

<400> 1025

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20

25

<210> 1026

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 107

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1026

His Ser Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1027

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 108

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1027

His Ser Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1028

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 109

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1028

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1029

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 110

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1029

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1030

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 111

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1030

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1031

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 113

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is 3-phenyllactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge between residues 11 and 15

<400> 1031

Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu Ile His Gln Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20

<210> 1032

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 114

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is 3-phenyllactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge between residues 11 and 15

<400> 1032

Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Ile His Gln Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20

<210> 1033

<211> 39

<212> PRT

<213>

> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 115

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1033

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

<210> 1034

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 116

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1034

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1035

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 118

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1035

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1036

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 120
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <400> 1036
 Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 1037
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 124
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <400> 1037
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25

<210> 1038
 <211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 125

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1038

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 1039

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 127

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1039

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1040

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 128

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1040

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1041

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 129

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1041

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1042

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 139

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1042

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Ala
Trp	Leu	Leu	Ala
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	

35

<210> 1043

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 140

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400>

> 1043

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Val	Asn
Trp	Leu	Leu	Ala
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	

35

<210> 1044

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 141

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1044

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1045

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 142

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1045

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1046

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 143

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1046

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1047

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 144

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1047

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Met Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1048

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 145

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1048

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1049

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 146

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1049

Tyr Ala Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1050

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 147

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1050

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1051

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 148

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400>

> 1051

Tyr Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1052

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 149

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1052

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1053

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 150

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1053

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 1054

<211> 39

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 151

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1054

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1055

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 152

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1055

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1056

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 154

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is hippuric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1056

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1057

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 155

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(16)

<223> Lactam bridge between residues 12 and 16

<400

> 1057

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1058

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 156

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(24)

<223> Lactam bridge between residues 20 and 24

<400> 1058

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1059

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 157

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(28)

<223> Lactam bridge between residues 24 and 28

<400> 1059

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Lys Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1060

<211> 39

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 158

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1060

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1061

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 162

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1061

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Val Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Ile Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1062

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 163

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1062

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1063

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 164

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1063

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1064

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 165

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1064

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1065

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 166

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is d-alanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1065

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1066

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 167

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 17 and 20

<400> 1066

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1067

<211> 39

<212

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 168

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(21)

<223> Lactam bridge between residues 18 and 21

<400> 1067

Tyr Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1068

<211> 29

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 169
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <400> 1068
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

20 25
 <210> 1069
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 170
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <400> 1069

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1070

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 172

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1070

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1071

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220>

><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 174

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1071

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1072

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 175

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1072

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1073

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 176

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1073

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35

40

<210> 1074

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> Analog 177

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1074

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

 20 25

<210> 1075

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 178

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1075

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

 35 40

<210> 1076
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 179
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1076
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly
 20 25

<210> 1077
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 182
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1077

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1078

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 186

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1078

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly

20 25

<210> 1079

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 191

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<400> 1079

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1080

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 192

<400> 1080

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1081

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 194

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Aib

<400> 1081

Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Glu

1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser Ser

20 25 30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1082

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 197

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(17)

<223> Lactam bridge between residues 13 and 17

<400> 1082

Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala

1 5 10 15

Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1083

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 198

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge between residues 15 and 19

<400> 1083

Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu Gln

1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1084

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 199

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1084

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Val Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1085

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 200

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1085

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Xaa Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1086

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 201

<220><221> MOD_RES

<222>

(2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<400> 1086

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1087

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 202

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1087

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Val Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35

40

<210> 1088

<211> 40

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 203
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1088
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Xaa Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 1089
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Analog 204
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1089

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 1090

<211> 40

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 205

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1090

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1091

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 206

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400

> 1091

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 1092

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 207

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1092

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 1093

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 208

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1093

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Cys

35 40

<210> 1094

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Analog 209

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(12)

<223> Lactam bridge between residues 9 and 12

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<400> 1094

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1095

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> CEX

<400> 1095

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1096

<211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is any amino acid
 <400> 1096

Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1097
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 1097

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 1098
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide
 <400> 1098

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1099
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1099

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1100

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1100

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1101

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1101

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35

40

<210> 1102
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1102
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1103
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1103

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1104

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1104

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1105

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1105

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1106

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1106

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1107

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1107

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1108

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1108

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1109

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1109

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1110

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1110

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1111

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1111

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1112

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<400> 1112

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1113

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1113

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1114

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1114

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1115
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (24)..(24)
 <223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1115
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 1116

 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1116

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Lys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1117

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1117

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1118

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1118

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1119

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1119
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 1120
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1120

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
<210> 1121
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa is Orn
<220><221> MOD_RES

<222
> (20)..(20)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C-terminal amidation
<400> 1121

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40
<210> 1122
<211> 40
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is 2,4-diaminobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1122

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1123

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1123

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1124

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1124

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1125

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1125

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1126

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1126

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1127

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1127

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly
 20 25

<210> 1128

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1128

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
 20 25

<210> 1129

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1129
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly
 20 25

<210> 1130
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1130

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1131

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1131

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1132

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1132

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1133

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1133

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1134

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1134

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1135

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1135

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1136

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1136

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1137

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1137

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1138

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1138

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1139

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223>
 > C-terminal amidation
 <400> 1139
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 1140
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1140

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1141

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1141

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<210> 1142

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1142

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

<

210> 1143

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1143

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1144

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1144

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1145

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 18 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1145

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1146

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1146

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1147

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 3-SH-propionic acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1147
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 1148
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1148

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1149

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1149

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ser Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210>

1150

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is 2-aminobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1150

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1151

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1151

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1152

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 8 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1152

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 1153
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223>
 > C-terminal amidation
 <400> 1153
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 1154
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1154

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1155

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1155

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1156

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1156

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1157

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Xaa is d-Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1157

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1158

<

211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1158

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1159

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1159
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 1160
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (40)..(40)
 <223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1160

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40

<210> 1161

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<400> 1161

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40

<210> 1162

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1162

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1163

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<400> 1163

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Xaa
Glu	Phe	Val	Asn
Trp	Leu	Leu	Ala
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	Lys
Cys			
35	40		

<210> 1164

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<400> 1164

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40

<210> 1165

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1165

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1166

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223>

> 14 Carbon fatty acyl group covalently attached to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1166

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

 35 40

<210> 1167

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1167

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1168

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1168

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1169

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(16)

<223> Lactam bridge between residues 12 and 16

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1169

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1170

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1170

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys

1 5 10

<210> 1171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

```

<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly or a small, aliphatic or non-polar or slightly polar
        amino acid
<400> 1171
Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys
1          5          10
<210> 1172
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Xaa is Gly or a small, aliphatic or non-polar or slightly polar
        amino acid
<400> 1172
Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
1          5          10
<210> 1173
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa is Aib
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

```

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1173

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1174

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1174

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1175

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1175

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1176

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221>

MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1176

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1177

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1177

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1178

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> C-terminal amidation

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<400> 1178

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1179

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequene

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> PEG (40kDa) covalently attached to Cysteine

<400> 1179

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 1180

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1180

Tyr Ala Pro Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 1181

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1181

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1182

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223>

> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> misc_feature

<222> (29)..(29)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 1182

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Xaa

20 25

<210> 1183

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1183

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1184

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1184

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35

40

<210> 1185

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1185

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly

20

25

<210> 1186

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1186

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1187

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1187

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Gly

20 25

<210> 1188

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Substitute amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1188
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Val Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40

<210> 1189
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between residues 16 and 20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa is Nle
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1189

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Xaa Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1190

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1190

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Arg Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1191

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between residues 16 and 20

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1191

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Trp Leu Lys His Asn Ile Thr Gln Xaa

35 40

<210> 1192

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1192

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1193

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1193

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1194

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substitute amino acid covalently linked to an acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1194

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Xaa
Glu	Phe	Val	Xaa
Trp	Leu	Leu	Ala
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	Xaa
35	40		

<210> 1195

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to an acyl or alkyl
group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1195

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1196

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1196

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1197

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1197

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1198

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1198

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1199

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1199

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1200

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1200

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1201

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1201

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1202

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Substituted amino acid covalently linked acyl or alkyl group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1202
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40

<210> 1203
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1203

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1204

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1204

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 1205
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1205
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40
 <210> 1206
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1206

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1207

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1207

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1208

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1208

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40
 <210> 1209
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide

 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1209
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40
 <210> 1210
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1210

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1211

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1211

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1212

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1212

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1213
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (24)..(24)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1213
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1214
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1214

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1215

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1215

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1216

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1216

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1217
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 (20)..(20)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1217
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 1218
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<400> 1218

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Cys

 35 40

<210> 1219

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1219

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210

> 1220

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<400> 1220

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa			
	35	40	
<210> 1221			
<211> 41			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<220><221> MOD_RES			
<222> (2)..(2)			
<223> Xaa is Aib			
<220><221> MOD_RES			
<222> (20)..(20)			
<223> Xaa is Aib			
<220><221> MISC_FEATURE			
<222> (41)..(41)			
<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group			
<220><221> MISC_FEATURE			
<222> (41)..(41)			
<223> C-terminal amidation			
<400> 1221			
Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys			
1 5 10 15			
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser			
	20	25	30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Xaa			
	35	40	
<210> 1222			
<211> 40			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Synthetic polypeptide			
<220><221> MOD_RES			

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1222

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Gln	Ala	Ala	Lys
Glu	Phe	Ile	Cys
Trp	Leu	Met	Asn
Gly	Gly	Pro	Ser
20	25	30	
Ser	Gly	Ala	Pro
Pro	Pro	Ser	Xaa
35	40		

<210> 1223

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to acyl or alkyl group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1223

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Xaa Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1224

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1224

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 1225
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

 <222> (40)..(40)
 <223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1225
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40

<210> 1226
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequene
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Substituted amino acid covalently linked to hydrophilic group

<400> 1226

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 1227

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1227

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1228

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser, D-Ala, Val, Gly, N-Methyl Ser, N-Methyl Ala, or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Glu, Ser, Orn, Dab, Aib or any alpha,
alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is any alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Ile, Leu, or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Ala, or Gly

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1228

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 1229

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1229

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly

20 25

<210> 1230

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is D-Ser, DAla, Val, Gly, N-Methyl Ser, N-Methyl Ala, or Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Glu, Ser, Orn, Dab, Aib or any alpha,
alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is any alpha, alpha-disubstituted amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Ile, Leu, or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa is Ala or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Xaa is Thr, Ala, or Gly

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1230

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20 25

<210> 1231

<211> 41

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<220><221> DISULFID

<222> (41)..(41)

<223> Disulfide bond formed with Cys residue of a second peptide having

the same structure.

<400> 1231

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys

35 40

<210> 1232

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1232

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1233

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1233

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1234

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1234

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1235

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via a
dipeptide spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1235

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1236

```

<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via a
        dipeptide spacer
<220><221>
> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> C-terminal amidation
<400> 1236
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1           5           10           15
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
        20           25           30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
        35           40
<210> 1237
<211> 40
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is Aib
<220><221> MISC_FEATURE

```

<222> (10)..(10)

<223> 16 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> C-terminal amidation

<400> 1237

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1238

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Cys residue covalently attached to 20 kDa PEG which is in turn covalently attached to a Cys residue of a second peptide having the same structure

<400> 1238

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys

35 40

<210> 1239

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> homodimer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (40)..(40)

<223> 14 Carbon fatty acyl group covalently bound to Lysine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> PEG (5kDa) covalently bound to Cysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> C-terminal amidation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> Cys residue covalently attached to 5 kDa PEG which is in turn
covalently attached to a Cys residue of a second peptide having
the same structure

<400> 1239

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys

35 40

<210> 1240

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1240

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1241

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is a Glutamine analog

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1241

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 1242

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1242

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1243

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetamidomethyl-cysteine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1243

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1244

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1244

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1245

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is carbamoyldiaminopropanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1245

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1246

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223>

> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1246

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1247

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1247

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1248

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetylnithine

<220><221> MOD_RES

<

222> (27)..(27)

<223> Xaa is Nle

<400> 1248

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Thr

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Glu Phe Val Ala Trp Leu Xaa Asp Glu

20 25

<210> 1249

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1249

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 1250

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1250

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 1251

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Methylglutamine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1251

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Met Asp Glu

20 25

<210> 1252

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<400> 1252

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1253

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1253

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Glu

20 25

<210> 1254

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221

> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1254

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Asp Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1255

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Aib

<400> 1255

His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ser Asp Phe Val Ser Trp Leu Leu Asp Glu

20

25

<210> 1256
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is Acetyldiaminobutanoic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Aib
 <400> 1256
 His Ser Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Thr Asp Phe Val Thr Trp Leu Leu Asp Glu
 20 25

<210> 1257

<400> 1257

000

<210> 1258

<400> 1258

000

<210> 1259

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Epsilon amine of Lys is attached to Ala-Ac-Cys(PEG), wherein the
 Ac-Cys(PEG) is a Cys residue comprising an alpha amino group
 capped with an acetyl group (CH₃CO) and comprising a 40 kDa PEG

covalently attached to its side chain

<400> 1259
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 1260
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20
 <220><221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Epsilon amine of Lys is attached to Arg-Ac-Cys(PEG), wherein the
 Ac-Cys(PEG) is a Cys residue comprising an alpha amino group
 capped with an acetyl group (CH₃CO) and comprising a 40 kDa PEG
 covalently attached to its side chain
 <400> 1260

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1261

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge links Glu16 and Lys20

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> Cys-PEG covalently linked via thioether linkage

<400> 1261

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 1262

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Aib

<400> 1262

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys

35 40

<210> 1263

<400> 1263

000

<210> 1264

<400> 1264

000

<210>

> 1265

<400> 1265

000

<210> 1266

<400> 1266

000

<210> 1267

<400> 1267

000

<210> 1268

<400> 1268

000

<210> 1269

<400> 1269

000

<210> 1270

<400> 1270

000

<210> 1271

<400> 1271

000

<210> 1272

<400> 1272

000

<210> 1273

<400> 1273

000

<210> 1274

<400> 1274

000

<210> 1275

<400> 1275

000

<210> 1276

<400> 1276

000

<210> 1277

<400> 1277

000

<210> 1278

<400> 1278

000

<210> 1279

<400> 1279

000

<210> 1280

<400> 1280

000

<210> 1281

<400> 1281

000

<210> 1282

<400> 1282
 000
 <210> 1283
 <400> 1283
 000
 <210> 1284
 <400> 1284
 000
 <210> 1285
 <400> 1285
 000
 <210> 1286
 <400> 1286
 000
 <210> 1287
 <400> 1287
 000
 <210> 1288
 <400> 1288
 000
 <210> 1289
 <400> 1289
 000
 <210> 1290
 <400> 1290
 000
 <210> 1291
 <400> 1291
 000
 <210> 1292
 <400> 1292
 000
 <210> 1293
 <400> 1293
 000
 <210> 1294

<400> 1294
 000
 <210> 1295
 <400>
 > 1295
 000
 <210> 1296
 <400> 1296
 000
 <210> 1297
 <400> 1297
 000
 <210> 1298
 <400> 1298
 000
 <210> 1299
 <400> 1299
 000
 <210> 1300
 <400> 1300
 000
 <210> 1301
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1301
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 1302

 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 1302

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg

1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1303

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 1303

Gln Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg

1 5 10 15

Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1304

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 1304

Gly Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala

1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1305

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 1305

Thr Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln

1 5 10 15

Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1306

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa at position 22 is Met, Leu or Nle

<400> 1306

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1307

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1307

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1308

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1308
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
 20

<210> 1309
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1309

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1310

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1310

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1311

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1311

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1312

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1312

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1313
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> Pegylated
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <400> 1313

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1314
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1314

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1315

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Pegylated

<400> 1315

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Cys

20

<210> 1316

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1316

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1317

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1317

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Cys Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1318

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1318

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Cys Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1319

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<400> 1319

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1320

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids
of oxyntomodulin

<400> 1320

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1 5

<210> 1321

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus

<400> 1321

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1322

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenyalanine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <400> 1322
 Phe Thr Ser Arg Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Xaa Trp Leu Met Asn Thr
 20
 <210> 1323
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <
 220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic
 acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <400> 1323
 Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa
 1 5 10 15
 Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro
 20 25 30
 Pro Ser

<210> 1324
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<

220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Pegylated
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <400> 1324

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

20 25 30

<210> 1325
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is Lys or Arg
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Pegylated
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <400> 1325

Phe	Thr	Ser	Xaa	Tyr	Ser	Xaa	Tyr	Leu	Asp	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp
1				5					10					15	
Phe	Val	Xaa	Trp	Leu	Xaa	Asn	Thr	Gly	Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro
				20				25					30		
Pro	Ser														

<210> 1326
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylation

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1326

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

 20 25 30

<210> 1327

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1327

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Xaa

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg

20 25

<210> 1328

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223>

> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1328

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg

20 25

<210> 1329

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1329

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1330
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <400> 1330

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

20 25 30

<210> 1331
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1331

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Cys

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn Arg

20 25

<210> 1332

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1332

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1333

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1333

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1334

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cysteine

<400> 1334

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1335

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cysteine

<400> 1335

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1336

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1336

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1

5

10

15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1337

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1337

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1338

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1338

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1339

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<

223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa id Thr, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<400> 1339

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1340

<211> 24

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1340

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1341

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, glu or Asp

<400> 1341

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1342

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1342

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1343

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic

acid

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> 20kDa PEG group attached to Xaa at position 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1343

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Cys Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1344

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> 20kDa PEG group attached to Xaa at position 16

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1344

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Cys

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1345

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1345

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1346

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocystein or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Pegylated

<400> 1346

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro

 20 25 30

Pro Pro Ser

 35

<210> 1347

<211> 35

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<400> 1347

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Xaa

35

<210> 1348

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1348

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1349

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met , Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<400> 1349

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Xaa

35

<210> 1350

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<400> 1350

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1351

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1351

Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp

1 5 10 15

Leu Met Asn Thr

20

<210> 1352

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223>

Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Homocysteic acid

<400> 1352

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1353

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids

of Exendin-4

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenyalanine

<400> 1353

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

1 5 10

<210> 1354

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1354

His Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1355

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1355

Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1356

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1356
 Gln Gly Thr Xaa
 1
 <210> 1357
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1357
 Gly Thr Xaa
 1
 <210> 1358
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1358
 Thr Xaa
 1
 <210> 1359
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine, alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid, desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1359

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1360

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and

aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1360

Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1361

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu and Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1361

Xaa Gly Thr Xaa

1

<210> 1362

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<400> 1362

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1363

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<400> 1363

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg

1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1364

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Optional C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<400> 1364

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg

1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1365

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine in position 5 and phenyl lactic acid in position 6
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with amide

<400> 1365

His Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1366

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<400> 1366

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1367

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<400> 1367

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1368

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine,

alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid,

desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and
aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1368

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1369

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and
aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1369

Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1370

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1370

Xaa Thr Gly Phe

1

<210> 1371

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate optionally replaced with an amide

<400> 1371

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1372

<400> 1372

000

<210> 1373

<400> 1373

000

<210> 1374

<400> 1374

000

<210> 1375

<400> 1375

000

<210> 1376

<400> 1376

000

<210> 1377

<400> 1377

000

<

210> 1378

<400> 1378

000

<210> 1379

<400> 1379

000

<210> 1380

<400> 1380

000

<210> 1381

<400> 1381

000

<210> 1382

<400> 1382

000

<210> 1383

<400> 1383

000

<210> 1384

<400> 1384

000

<210> 1385

<400> 1385

000

<210> 1386

<400> 1386

000

<210> 1387
 <400> 1387
 000
 <210> 1388
 <400> 1388
 000
 <210> 1389
 <400> 1389
 000
 <210> 1390
 <400> 1390
 000
 <210> 1391
 <400> 1391
 000
 <210> 1392
 <400> 1392
 000
 <210
 > 1393
 <400> 1393
 000
 <210> 1394
 <400> 1394
 000
 <210> 1395
 <400> 1395
 000
 <210> 1396
 <400> 1396
 000
 <210> 1397
 <400> 1397
 000
 <210> 1398

<400> 1398
000
<210> 1399
<400> 1399
000
<210> 1400
<400> 1400
000
<210> 1401
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1401
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25
<210> 1402
<211> 24
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<223> Glucagon analogue
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
<400> 1402
Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
1 5 10 15
Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20
<210> 1403

<211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1403

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
 20 25 30

<210> 1404
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1404

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 20 25 30

<210> 1405
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <400> 1405

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp
 1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20

<210> 1406

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<400> 1406

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1407

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<400> 1407

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1408

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<400> 1408

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20

<210> 1409

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, homoglutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys, homoglutamic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa is Gln, Glu or Lys
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa is Thr or an acidic amino acid
 <400> 1409
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15
 Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Xaa
 20

<210> 1410
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid
 <220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Gln or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<400> 1410

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Met Xaa Thr

20

<210> 1411

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Gln or Lys

<400> 1411

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1412

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Arg

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Lys, Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1412

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Xaa

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1413

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1413

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Xaa

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1414

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Lys or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1414

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1415

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or an acidic amino acid

<400> 1415

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1416

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1416

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr

20

<210> 1417

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1417

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr

20

<210> 1418

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1418

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Xaa Thr

20

<210> 1419

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ser or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(23)

<223> Lactam bridge connecting residues 19 and 23

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1419

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Lys Xaa

20

<210> 1420

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<400> 1420

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1421

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4

<400> 1421

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 1422

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1422

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1423

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1423

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1424

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic

acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1424

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Xaa Asn Thr

20

<210> 1425

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic

acid
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(24)
 <223> Lactam bridge connecting residues 19 and 24

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle

<400> 1425
 Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Glu Trp Leu Xaa Lys Thr
 20

<210> 1426
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 8 amino acids of oxyntomodulin
 <400> 1426

Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
 1 5
 <210> 1427
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy 4 amino acids of
oxyntomodulin carboxy terminus

<400> 1427

Lys Arg Asn Arg

1

<210> 1428

<211> 34

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1428

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1429

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<400> 1429

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1430

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<400> 1430

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1431

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<400> 1431

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1432

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<400> 1432

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1433

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<400> 1433

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1	5	10	15
Phe	Val	Gln	Trp
Leu	Met	Asn	Thr
Gly	Pro	Ser	Ser
Gly	Ala	Pro	Pro
20	25	30	
Pro	Ser		

<210> 1434

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<400> 1434

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1	5	10	15
Phe	Val	Gln	Trp
Leu	Met	Asp	Thr
20			

<210> 1435

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<400> 1435

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1436

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<400> 1436

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1437

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1437

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Arg Tyr Leu Asp Ala

1 5 10 15

Arg Arg Ala Arg Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 1438

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1438

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1439

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa is Met, Leu or Nle
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1439
 Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr
 20

<210> 1440
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE
 <223> Glucagon analogue
 <400> 1440
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Cys Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 1441

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<400> 1441

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1442

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> 2-butyrolactone bound through thiol group of Cysteine

<400> 1442

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1443

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon Analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Carboxymethyl group bound through thiol group of Cysteine

<400> 1443

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Cys Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1444

<211> 39

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1444

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Arg Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Arg Asn Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 1445

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Pegylated

<400> 1445

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro

20 25 30

Pro Pro Ser

35

<210> 1446

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Asp, Glu, cysteic acid and homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa is Cys, Orn, homocysteine or acetyl phenylalanine

<220><221> MOD_RES

<

222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<400> 1446

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

 20 25 30

Pro Ser Xaa

 35

<210> 1447

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, homoglutamic acid, cysteic acid or
homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Glu or Asp

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<400> 1447

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr

20

<210> 1448

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is glutamic acid, homoglutamic acid, cysteic acid or
homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<400> 1448

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Thr

20

<210> 1449

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<400> 1449

Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp Phe

1 5 10 15

Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1450

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Peptide fragment representing the carboxy terminal 10 amino acids
of Exendin-4 plus one additional amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is selected form the group consisting of Cys, Orn, Lys,
homocysteine and acetyl phenyalanine

<400> 1450

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa

1 5 10

<210> 1451

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<223> Glucagon analogue

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is aspartic acid, glutamic acid, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asp, Glu, cysteic acid, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Ala, Ser, Glu, Lys Gln, homoglutamic acid or homocysteic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Arg, Gln, Glu or Lys

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Xaa is Ala, Gln, Lys or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Xaa is Met, Leu or Nle

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is Asn, Lys or an acidic amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa is Thr, Gly or an acidic amino acid

<400> 1451

Phe Thr Ser Xaa Tyr Ser Xaa Tyr Leu Xaa Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

<210> 1452

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1452

His Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1453

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1453

Ser Gln Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1454

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1454
 Gln Gly Thr Xaa
 1
 <210> 1455
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1455
 Gly Thr Xaa
 1
 <210> 1456

 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1456
 Thr Xaa
 1
 <210> 1457
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of His, D-histidine, alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid, desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1457

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa

1 5

<210> 1458

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine, D-alanine, Val, Gly, N-methyl serine, N-methyl alanine, and aminoisobutyric acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid

<400> 1458
 Xaa Xaa Gly Thr Xaa
 1 5

<210> 1459
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa is phenyl lactic acid
 <400> 1459
 Xaa Gly Thr Xaa
 1

<210> 1460
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1460

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1461

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1461

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1462

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1462

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1463

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1463

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 1464

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1464

Ala Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1465

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1465

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1466

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1466

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1467

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 to 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1467

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1468

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221>

> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1468

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys

20

25

<210> 1469

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connectiong residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Covalently linked to a cholesterol acid moiety

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1469

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Lys

35

<210> 1470

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine in position 4 and phenyl lactic acid in position 5 are
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connectiong residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1470

Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1471

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1471

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1472

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1472

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1473

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1473

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1474
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1474
 Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1	5	10	15
Phe	Val	Gln	Trp
Leu	Met	Asn	Thr
Gly	Pro	Ser	Ser
Gly	Ala	Pro	Pro
20	25	30	
Pro	Ser		

<210> 1475
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(11)
 <223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11
 <220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1475

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1476

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1476

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1477

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1477

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1478

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(23)

<223> Lactam bridge connecting residues 19 and 23

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1478

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Glu Trp Leu Met Lys Thr

20

<210> 1479

<211> 24

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(11)
 <223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1479
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1480
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1480
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1481

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1481

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 1482

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1482

Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln

1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 1483

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connection residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1483

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

25

<210> 1484

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connecting bridges 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1484

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1485

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(17)

<223> Lactam bridge connecting residues 13 and 17

<220><221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1485

Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala

1 5 10 15

Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1486

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine in position 5 and phenyl lactic acid in position 6
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

> (15)..(19)

<223> Lactam bridge connecting residues 15 and 19

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1486

Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg

1 5 10 15

Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1487

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine at position 5 and phenyl lactic acid at position 6
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge connecting residues 16 and 20

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1487

His Ala Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1488

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1488

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asp Thr

 20

<210> 1489

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> Lactam bridge connecting residues 7 and 11

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1489

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Cys

35

<210> 1490

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1490

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1491

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1491

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Cys

35

<210> 1492

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Covalently attached to a C16 fatty acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connection residues 11 and 15
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1492
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
 1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20

<210> 1493
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(15)
 <223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)

<

223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1493
 Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1494

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223>

> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Linked to C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1494

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1495

<211> 24

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1495

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1496

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1496

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Lys

20

<210> 1497

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is amino isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1497

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

 20

<210> 1498

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221>

> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1498

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Xaa Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1499

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1499

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1500

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1500

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1501

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<400> 1501

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1502

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(7)

<223> Lactam bridge connecting residues 4 and 7

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is alpha isobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<400> 1502

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa Arg Arg Ala Gln Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1503

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1503

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Glu

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1504

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1504

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Gln Ala Ala Lys Glu

1 5 10 15

Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1505

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1505

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser

<210> 1506

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Linked to a C16 fatty acid via Glu residue

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal carboxylate replaced with amide

<400> 1506

Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1507

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa1 is selected from a group consisting of His, D-histidine,

alpha, alpha-dimethyl imidazole acetic acid (DMIA), N-methyl
histidine, alpha-methyl histidine, imidazole acetic acid,
desaminohistidine, hydroxyl-histidine, acetyl-histidine and

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,

D-alanine, valine, glycine, N-methyl serine, and aminoisobutyric
acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1507

Xaa Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1508

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Ser, D-serine,
D-alanine, valine, glycine, N-methyl serine, and aminoisobutyric
acid (AIB)

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1508

Xaa Xaa Thr Gly Phe

1 5

<210> 1509

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is selected from a group consisting of Glu or Gln

<400> 1509

Xaa Thr Gly Phe

1

<210> 1510

<211> 24
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group
 <220><221> MOD_RES
 <222
 > (24)..(24)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1510
 Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp
 1 5 10 15
 Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr
 20
 <210> 1511
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide
 <400> 1511
 Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg
 1 5 10 15
 Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 1512
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(5)

<223> Threonine at position 4 and phenyl lactic acid at position 5
linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1512

Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser Arg

1 5 10 15

Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1513

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(6)

<223> Threonine at position 5 and phenyl lactic acid at position 6

linked via ester bond

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is phenyl lactic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1513

His Ser Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1514

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1514

Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1

5

10

15

Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

<210> 1515

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated via spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1515

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1516

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> Pegylated via rigid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1516

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Lys Trp Leu Met Asp Thr

20

<210> 1517

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate replaced with amide

<400> 1517

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro

20

25

30

Gly Pro Cys

35

<210> 1518

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> N-terminal amino group replaced with hydroxy group

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(15)

<223> Lactam bridge connecting residues 11 and 15

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> Pegylated

<220><221> MOD_RES

<222> (35)..(35)

<223> C-terminal alpha carboxylate reapiaced with amide

<400> 1518

Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu Arg Arg Ala Lys Asp

1 5 10 15

Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro

20 25 30

Pro Ser Cys

35

<210> 1519

<400> 1519

000

<210> 1520

<400> 1520

000

<210> 1521

<400> 1521

000

<210> 1522

<400> 1522

000

<210> 1523

<400> 1523

000

<210> 1524

<400> 1524

000

<210> 1525

<400> 1525

000

<210> 1526

<400> 1526

000

<210> 1527

<400> 1527

000

<210> 1528

<400> 1528

000

<210> 1529

<400> 1529

000

<210> 1530

<400> 1530

000

<210> 1531

<400> 1531

000

<210> 1532

<400> 1532

000

<210> 1533

<400> 1533

000

<210> 1534

<400> 1534

000

<210> 1535

<400> 1535

000

<210> 1536
 <400> 1536
 000
 <210> 1537
 <400> 1537
 000
 <210> 1538
 <400> 1538
 000
 <210> 1539
 <400> 1539
 000
 <210
 > 1540
 <400> 1540
 000
 <210> 1541
 <400> 1541
 000
 <210> 1542
 <400> 1542
 000
 <210> 1543
 <400> 1543
 000
 <210> 1544
 <400> 1544
 000
 <210> 1545
 <400> 1545
 000
 <210> 1546
 <400> 1546
 000
 <210> 1547

<400> 1547
000
<210> 1548
<400> 1548
000
<210> 1549
<400> 1549
000
<210> 1550
<400> 1550
000
<210> 1551
<400> 1551
000
<210> 1552
<400> 1552
000
<210> 1553
<400> 1553
000
<210> 1554
<400> 1554
000
<210> 1555

<400> 1555
000
<210> 1556
<400> 1556
000
<210> 1557
<400> 1557
000
<210> 1558
<400> 1558

000

<210> 1559

<400> 1559

000

<210> 1560

<400> 1560

000

<210> 1561

<400> 1561

000

<210> 1562

<400> 1562

000

<210> 1563

<400> 1563

000

<210> 1564

<400> 1564

000

<210> 1565

<400> 1565

000

<210> 1566

<400> 1566

000

<210> 1567

<400> 1567

000

<210> 1568

<400> 1568

000

<210> 1569

<400> 1569

000

<210> 1570

<400

> 1570

000

<210> 1571

<400> 1571

000

<210> 1572

<400> 1572

000

<210> 1573

<400> 1573

000

<210> 1574

<400> 1574

000

<210> 1575

<400> 1575

000

<210> 1576

<400> 1576

000

<210> 1577

<400> 1577

000

<210> 1578

<400> 1578

000

<210> 1579

<400> 1579

000

<210> 1580

<400> 1580

000

<210> 1581

<400> 1581

000

<210> 1582

<400> 1582

000

<210> 1583

<400> 1583

000

<210> 1584

<400> 1584

000

<210> 1585

<400> 1585

000

<210> 1586

<400> 1586

000

<210> 1587

<400> 1587

000

<210> 1588

<400> 1588

000

<210> 1589

<400> 1589

000

<210> 1590

<400> 1590

000

<210> 1591

<400> 1591

000

<210> 1592

<400> 1592

000

<210> 1593
 <400> 1593
 000
 <210> 1594
 <400> 1594
 000
 <210> 1595
 <400> 1595
 000
 <210> 1596
 <400> 1596
 000
 <210> 1597
 <400> 1597
 000
 <210> 1598
 <400> 1598
 000
 <210> 1599
 <400> 1599
 000
 <210> 1600
 <400> 1600
 000

 <210> 1601
 <400> 1601
 000
 <210> 1602
 <400> 1602
 000
 <210> 1603
 <400> 1603
 000
 <210> 1604

<400> 1604
000
<210> 1605
<400> 1605
000
<210> 1606
<400> 1606
000
<210> 1607
<400> 1607
000
<210> 1608
<400> 1608
000
<210> 1609
<400> 1609
000
<210> 1610
<400> 1610
000
<210> 1611
<400> 1611
000
<210> 1612
<400> 1612
000
<210> 1613
<400> 1613
000
<210> 1614
<400> 1614
000
<210> 1615
<400> 1615
000

<210

> 1616

<400> 1616

000

<210> 1617

<400> 1617

000

<210> 1618

<400> 1618

000

<210> 1619

<400> 1619

000

<210> 1620

<400> 1620

000

<210> 1621

<400> 1621

000

<210> 1622

<400> 1622

000

<210> 1623

<400> 1623

000

<210> 1624

<400> 1624

000

<210> 1625

<400> 1625

000

<210> 1626

<400> 1626

000

<210> 1627

<400> 1627
 000
 <210> 1628
 <400> 1628
 000
 <210> 1629
 <400> 1629
 000
 <210> 1630
 <400> 1630
 000
 <210> 1631

 <400> 1631
 000
 <210> 1632
 <400> 1632
 000
 <210> 1633
 <400> 1633
 000
 <210> 1634
 <400> 1634
 000
 <210> 1635
 <400> 1635
 000
 <210> 1636
 <400> 1636
 000
 <210> 1637
 <400> 1637
 000
 <210> 1638
 <400> 1638

000

<210> 1639

<400> 1639

000

<210> 1640

<400> 1640

000

<210> 1641

<400> 1641

000

<210> 1642

<400> 1642

000

<210> 1643

<400> 1643

000

<210> 1644

<400> 1644

000

<210> 1645

<400> 1645

000

<210> 1646

<400

> 1646

000

<210> 1647

<400> 1647

000

<210> 1648

<400> 1648

000

<210> 1649

<400> 1649

000

<210> 1650
<400> 1650
000
<210> 1651
<400> 1651
000
<210> 1652
<400> 1652
000
<210> 1653
<400> 1653
000
<210> 1654
<400> 1654
000
<210> 1655
<400> 1655
000
<210> 1656
<400> 1656
000
<210> 1657
<400> 1657
000
<210> 1658
<400> 1658
000
<210> 1659
<400> 1659
000
<210> 1660
<400> 1660
000
<210> 1661

<400> 1661

000

<210> 1662

<400> 1662

000

<210> 1663

<400> 1663

000

<210> 1664

<400> 1664

000

<210> 1665

<400> 1665

000

<210> 1666

<400> 1666

000

<210> 1667

<400> 1667

000

<210> 1668

<400> 1668

000

<210> 1669

<400> 1669

000

<210> 1670

<400> 1670

000

<210> 1671

<400> 1671

000

<210> 1672

<400> 1672

000

<210> 1673

<400> 1673

000

<210> 1674

<400> 1674

000

<210> 1675

<400> 1675

000

<210> 1676

<400> 1676

000

<210> 1677

<400> 1677

000

<210> 1678

<400> 1678

000

<210> 1679

<400> 1679

000

<210> 1680

<400> 1680

000

<210> 1681

<400> 1681

000

<210> 1682

<400> 1682

000

<210> 1683

<400> 1683

000

<210> 1684
 <400> 1684
 000
 <210> 1685
 <400> 1685
 000
 <210> 1686
 <400> 1686
 000
 <210> 1687
 <400> 1687
 000
 <210> 1688
 <400> 1688
 000
 <210> 1689
 <400> 1689
 000
 <210> 1690
 <400> 1690
 000
 <210> 1691
 <400> 1691
 000
 <210
 > 1692
 <400> 1692
 000
 <210> 1693
 <400> 1693
 000
 <210> 1694
 <400> 1694
 000
 <210> 1695

<400> 1695
 000
 <210> 1696
 <400> 1696
 000
 <210> 1697
 <400> 1697
 000
 <210> 1698
 <400> 1698
 000
 <210> 1699
 <400> 1699
 000
 <210> 1700
 <400> 1700
 000
 <210> 1701
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> misc_feature
 <222> (16)..(16)
 <223>
 > Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1701

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Gly Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1702

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1702

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1703

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C14 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1703
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25
 <210> 1704
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C18 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221>
 > MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1704

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1705

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1705

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1706

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<400> 1706

His Xaa Gln Gly Thr Phe Ile Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1707

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1707

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1708

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1708

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa

1	5	10	15
Arg	Ala	Ala	Gln
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asp
Thr			
20	25		

<210> 1709
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1709

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1710

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223>

Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1710

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1711

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1711

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1712

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1712

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1713

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1713

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1714

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221>

> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1714

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

 20 25

<210> 1715

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1715

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 1716

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1716

His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1717

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1717

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20

25

<210> 1718

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1718

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr

20

25

<210> 1719

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1719

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1720

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<400> 1720

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1721

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400

> 1721

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Glu

20 25 30

<210> 1722

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<400> 1722

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Gly

	20	25	30

<210> 1723

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222

> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1723

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20	25

<210> 1724

<211> 30

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1724

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 1725

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1725

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu

	20	25	30

<210> 1726

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<400>

1726

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20	25	30

<210> 1727

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1727

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1728

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> des-amino-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1728

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1729

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1729

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1730

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1730

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1731

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1731

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1732

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1732

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1733

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1733

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1734

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1734

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 1735
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1735

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

<210> 1736
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1736

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1737

<211> 29

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1737

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1738

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1738

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1739

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1739

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 1740

<211>

> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1740
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 1741
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223>
 > PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1741

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1742

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1742

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1743

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1743

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1	5	10	15
Lys	Arg	Ala	Lys
Glu	Phe	Val	Cys
Trp	Leu	Met	Asn
Thr			
20	25		

<210> 1744
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> d-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223>

> C-terminal amidation

<400> 1744

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1745

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1745

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1746

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via gamma-Glu spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1746

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1747

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223

> Xaa is DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1747

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1748

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1748
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 <210> 1749
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via dipeptide spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1749

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr

20 25

<210> 1750

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1750

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1751

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222>
 > (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1751
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 <210> 1752
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1752

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1753

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1753

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 1754

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1754

His Ala Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1755

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1755

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1756

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1756

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1757

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1757

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1758

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<400> 1758

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1759

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1759

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Glu

20 25 30

<210> 1760

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<400> 1760

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Gly Gly

20 25 30

<210> 1761

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1761

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1762
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES

<

222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
 N-methyl serine, aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1762

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 1763

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222>

> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1763

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu

20 25 30

<210> 1764

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<

223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<400> 1764

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 1765

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is DMIA

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1765

Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20

25

<210> 1766

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> des-amino-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1766

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20

25

<210> 1767

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> Ac-His

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1767

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Leu Asp Thr

20 25

<210> 1768

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1768

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1769

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1769

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1770

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1770

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1771

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1771

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1772

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1772

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1773

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> PEGYLATION

<220>

><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1773

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20

25

<210> 1774

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa is AIB
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(21)
 <223> Salt bridge
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> PEGYLATION
 <220><221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1774

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Cys Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1775
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,
N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1775

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1776

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> D-serine, D-alanine, valine, amino n-butyric acid, glycine,

N-methyl serine, aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Acylated with C16 fatty acyl group via acidic amino acid spacer

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(20)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is AIB

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(21)

<223> Salt bridge

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> C-terminal amidation

<400> 1776

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 1777

<400> 1777

000

<210> 1778

<400> 1778

000

<210> 1779

<400> 1779

000

<210> 1780

<400> 1780

000

<210> 1781

<400> 1781

000

<210> 1782

<400> 1782

000

<210> 1783

<400> 1783

000

<210> 1784

<400> 1784

000

<210> 1785

<400> 1785

000

<210> 1786

<400> 1786

000

<210> 1787

<400> 1787

000

<210> 1788

<400> 1788

000

<210> 1789

<400> 1789

000

<210> 1790

<400> 1790

000

<210> 1791

<400> 1791

000

<210> 1792

<400> 1792

000

<210> 1793

<400> 1793

000

<210> 1794

<400> 1794

000

<210> 1795

<400> 1795

000

<210> 1796

<400> 1796

000

<210> 1797

<400> 1797

000

<210> 1798

<400> 1798

000

<210> 1799

<400> 1799

000

<210> 1800

<400> 1800

000

<210> 1801

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1801

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1802

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<400> 1802

His Ser Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1803

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<400> 1803

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1804

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1804

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys
 35

<210> 1805

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)5kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1805

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
 35

<210> 1806

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)20kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1806

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1807

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)2 40kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1807

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1808

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(9cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)
-3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1808

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1809

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)5kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1809

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1810

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)20kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1810

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1811

<211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> X=aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(mPEG)2 40kDa
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1811
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
 35

<210> 1812
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=aminoisobutyric acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
 3-oxopropyl]thio}acetate)
 <220><221> MOD_RES

<

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1812

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1813

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aminoisobutyric acid

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1813

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1814
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa=methionine sulfoxide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(mPEG)260kDa
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1814

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
 35

<210> 1815
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1815

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn			
	20	25	30
Arg Asn Asn Ile Ala			
35			

<210> 1816

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223>

C-terminal amidation

<400> 1816

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn			
	20	25	30
Arg Asn Asn Ile Ala			
35			

<210> 1817

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (24)..(24)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=metionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1817

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1818

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1818

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Xaa Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1819

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1819

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1820

<211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa=desamino-His (deltaNH2-H)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa=mrtionine sulfoxide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa
 <220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1820
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
 35

<210> 1821
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1821

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1822

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1822

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1823

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Cys(mPEG)240kDa

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223>

Xaa=Methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1823

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
35

<210> 1824

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1824

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1825

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1825

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys

35

<210> 1826

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1826

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys

35

<210> 1827

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Nle

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223>

C-terminal amidation

<400> 1827

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1828

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=0-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1828

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1829

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate)) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1829

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1830

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1830

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Cys

35

<210> 1831

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=metionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio]-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1831

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1832

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine sulfoxide

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(CH₂CONH₂)

<220><221> MOD_RES

<222>

(38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1832

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala Xaa

35

<210> 1833

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223>

> Xaa=1-Amino-1-cyclohexane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1833

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1834

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Abu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1834

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1835

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-abu

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1835

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210

> 1836

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Nva (Aminovaleric acid)

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1836

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1837

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa= beta-cyclopropyl-alanine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1837

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1838

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=propargylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1838

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1839

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Allylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1839

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1840

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=2-Amino-2-cyclohexyl-propanoic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1840

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1841

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-tertbutylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1841

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1842

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Vinylglycine

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1842

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1843

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclopropane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1843

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30
 Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1844

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1844

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1845

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclopentane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (37)..(37)

<223> C-terminal amidation

<400> 1845

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1846

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1846

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala Cys

35

<210> 1847

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1847

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys			
	20	25	30

<210> 1848

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1848

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys			
	20	25	30

<210> 1849

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1849
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 1850
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1850

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Cys
 20 25 30

<210> 1851
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> C-terminal amidation

<400> 1851

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Glu	Ala	Ala	Gln
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asn
Thr	Lys	Arg	Asn
20	25	30	
Arg	Asn	Asn	Ile
Ala	Xaa		
35			

<210> 1852

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1852

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1853

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> X=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1853

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1854

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1854

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1855

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo

-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1855

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1856

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1856

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1857

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1857

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1858

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Ttds

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 1858

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1859

<211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=Ttds
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa=Lys(Palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1859
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

<210> 1860
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 1860

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1861

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 1861

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1862
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa= Cys(cholest-5-en-3-yl
 1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
 -6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
 Cys(Oxa4-cholesterol))
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1862
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
 Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30

<210> 1863
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-

3-oxopropyl]thio}acetate)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1863

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa Xaa

35

<210> 1864

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl

1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo

-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate)) or

Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 1864

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Xaa
20 25 30

<210> 1865

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-[[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio]-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<400> 1865

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn
20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa
35

<210> 1866

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate)) or
Cys(Oxa4-cholesterol))

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1866

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1867

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<400> 1867

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1868

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Xaa=Lys(Palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> C-terminal amidation

<400> 1868

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala Xaa Xaa

35

<210> 1869

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl{[(2R)-3-amino-2-(amino)-
3-oxopropyl]thio}acetate)

<400> 1869

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1870

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate)

<400> 1870

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1871

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate);

<400> 1871

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
20 25 30

<210> 1872

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1872

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ser Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1873

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223>

Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1873

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1874
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
 1{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}acetate)
 <400> 1874
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

<210> 1875
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or

Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1875

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1876

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223>

Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1876

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1877
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-{1-[46-(cholest-5-en-3-yloxy)-3,43,46-trioxo
 -7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40-dodecaoxa-4,44
 -diazahexatetracont-1-yl]-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl }-L-cysteine
 or Cys (mal-oxal2-cholesterol)

<400> 1877
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30

Xaa

<210> 1878
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa== Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1878

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1879

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Cys(cholest-5-en-3-yl
1-{[(2R)-3-amino-2-(amino)-3-oxopropyl]thio}-2-oxo
-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaoctadecan-18-oate]) or
Cys(Oxa4-cholesterol)

<400> 1879

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa			
	20	25	30
Xaa			

<210> 1880

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between side chains

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetracont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<400> 1880

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1	5	10	15
Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa			
	20	25	30
Xaa			

<210> 1881
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(20)
 <223> Lactam bridge between side chains
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<400> 1881
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa

<210> 1882
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(20)

<223> Lactam bridge between side chains

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<400> 1882

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1883

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<400> 1883

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1884

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<400> 1884

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1885
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=1-Amino-1-cyclobutane carboxylic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)
 <400> 1885
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa

<210> 1886
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<400> 1886

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1887

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<400> 1887

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1888

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223>

C-terminal amidation

<400> 1888

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1889

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1889

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1890

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1890

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1891

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1891

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1892

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1892

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1893

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[78-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,78-dioxo-6,9,12
,15,18,21,24,27,30,33,36,39,42,45,48,51,54,57,60,6
3,66,69,72,75-tetracosaoxa-3-azaoctaheptacont-1-yl]-L-cysteine

or Cys (oxa24-cholesterol)

<400> 1893

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1894
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=Aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)

 <223> Xaa=Lys(DOTA)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa=methionine sulfoxide
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(32)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> Xaa=S-[42-(cholest-5-en-3-yloxy)-2,42-dioxo-6,9,12
 ,15,18,21,24,27,30,33,36,39-dodecaoxa-3-azadotetra
 cont-1-yl]-L-cysteine or Cys (oxal2-cholesterol)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1894
 His Xaa Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Xaa Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa Xaa
 20 25 30
 Xaa

<210> 1895
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma glutamic acid

 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1895
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30
 <210> 1896
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES

 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> C-terminal amidation

<400> 1896

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1897

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1897

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1898

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=acb

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> C-terminal amidation

<400> 1898

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1899

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1899

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1900

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<400> 1900

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1901

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=acb

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=Lys(gamma glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> C-terminal amidation

<400> 1901

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

Xaa

<210> 1902

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(32)

<223> Xaa=gamma glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Xaa=S-[38-(cholest-5-en-3-yloxy)-2-oxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-undecaoxa-3-azaotatriacont-1-yl]-L-cysteine
or Cys (oxal2-0-cholesterol)

<400> 1902

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa Xaa			
	20	25	30
Xaa			

<210> 1903

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine or Aib;

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220>

<221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, or O-methyl-L-homoserine

<400> 1903

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1	5	10	15
Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys			

	20	25	30

<210> 1904

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM peptide

<400> 1904

Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala

1	5

<210> 1905

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine; Aib; Acb; 1-Amino-1-cyclohexane carboxylic acid
 (Acx); alpha-aminobutyric acid(Abu); D- alpha-aminobutyric acid
 (D-Abu); Aminovaleric acid Nva); beta-cyclopropyl-alanine (Cpa);
 propargylglycine (Prg); Allylglycine (Alg);

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine (M), norleucine (Nle), methionine sulfoxide (m) or
 O-methyl-L-homoserine (o)

<400> 1905

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn
 20 25 30
Arg Asn Asn Ile Ala
 35
<210> 1906

<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> OXM analog
<220><221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe
<220><221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> Xaa=Ser or Lys
<220><221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> Xaa=Ser or Glu
<220><221> VARIANT
<222> (17)..(17)
<223> Xaa=Arg or Glu
<220><221> VARIANT
<222> (18)..(18)
<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> Xaa=Gln or Lys
<220><221> VARIANT
<222> (27)..(27)
<223> Xaa=a methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<400> 1906

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Arg Asn

20 25 30

Arg Asn Asn Ile Ala

35

<210> 1907

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid

(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Gln or Lys

<220><221> VARIANT

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> VARIANT

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=optional, but when present is one or more gamma glutamic acid
residues

<400> 1907

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1908

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = D-Ser, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=methionine, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> optional, but when present one or more gamma glutamic acid
residues

<400> 1908

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1909

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<400> 1909

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ser Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 1910

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine, Aib, Acb, Acx, Abu, D-Abu, Aminovaleric acid
(Nva), Cpa, Prg, Alg, 2-Cha, D-tbg, Vg, Acp, or Acpe

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Tyr or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Xaa=Ser or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Ser, aib, or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Xaa=Arg or Glu

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> Xaa=Arg or Ala

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Xaa=Glu or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

<223> Xaa=Met, norleucine, methionine sulfoxide, or
O-methyl-L-homoserine

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (32)..(32)

<223> Xaa=is optional but when present, it is gamma-glutamic acid

<

<400> 1910

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Xaa Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Xaa Asn Thr Lys Xaa Xaa

20 25 30

<210> 1911

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=Aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1911

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu Xaa

20 25 30

<210> 1912

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Xaa=D-Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1912

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1	5	10	15
Arg	Arg	Ala	Gln
Asp	Phe	Val	Gln
Trp	Leu	Met	Asn
Thr	Xaa	Xaa	
20	25	30	

<210> 1913

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1913

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 1914
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-D-glutamic acid
 <400> 1914

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Glu Xaa

20 25 30

<210> 1915

<211

> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(glutamic acid-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1915

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1916

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(Arg-Arg-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1916

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
1				5					10					15	
Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr	Lys	Xaa	
			20					25					30		

<210> 1917
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(homocysteic acid-homocysteic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation
 <400> 1917

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1918

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<

220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(D-glutamic acid-D-glutamic acid-palmitoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1918

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1919

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-myristoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa=gamma-glutamic acid
 <220><221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amidation

<400> 1919
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
 20 25 30

<210> 1920
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> OXM analog
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa=D-Serine
 <220><221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-palmitoyl)
 <220><221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa=aib
 <220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1920

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Thr Lys Xaa

20 25 30

<210> 1921

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> OXM analog

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Xaa=D-Serine

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Xaa=Lys(gamma-glutamic acid-gamma-glutamic acid-stearoyl)

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Xaa=aib

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> Xaa=gamma-glutamic acid

<220><221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> C-terminal amidation

<400> 1921

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr Lys Xaa
20 25 30