



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0035872

(51)^{2021.01} C07K 14/00; A61K 38/26; A61K 39/395; A61K 47/60; A61P 3/04; C07K 16/28; A61P 9/10; C07K 14/47; C07K 14/605; A61K 38/00; A61P 3/10 (13) B

(21) 1-2018-03253

(22) 30/12/2016

(86) PCT/KR2016/015554 30/12/2016

(87) WO2017/116204 06/07/2017

(30) 10-2015-0191082 31/12/2015 KR; 10-2016-0163737 02/12/2016 KR

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/12/2018 369A

(73) HANMI PHARM. CO., LTD. (KR)

214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, Republic of Korea

(72) OH Euh Lim (KR); LEE Jong Suk (KR); PARK Young Jin (KR); LIM Chang Ki (KR); JUNG Sung Youb (KR); KWON Se Chang (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PEPTIT PHÂN LẬP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PEPTIT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có hoạt tính đối với tất cả các thụ thể glucagon, thụ thể peptit tương tự glucagon 1 (glucagon-like peptit-1-GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (glucose-dependent insulintropic polypeptit - GIP). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chất chủ vận này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có hoạt tính đối với tất cả các thụ thể glucagon, GLP-1, và polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (glucose-dependent insulinotropic polypeptit - GIP).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh béo phì và bệnh đái tháo đường bao gồm bệnh đái tháo đường type 2 là các bệnh chuyển hóa thường gặp trong xã hội hiện đại. Các bệnh này được xem là yếu tố ảnh hưởng rất nhiều đến sức khỏe cộng đồng với chi phí điều trị cao do tỷ lệ mắc các bệnh này ngày càng gia tăng.

Peptit tương tự glucagon-1 (Glucagon-like peptit-1 - GLP-1) và polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (glucose-dependent insulinotropic polypeptit - GIP) là hormon đường tiêu hóa và hormon thần kinh và tham gia vào việc kiểm soát nồng độ glucoza trong máu theo quá trình hấp thu thức ăn. Glucagon là hormon peptit được tiết bởi tụy và liên quan đến việc kiểm soát nồng độ glucoza trong máu cùng với hai peptit nêu trên.

GLP-1 là hormon được tiết bởi ruột non được kích thích bởi quá trình hấp thu thức ăn. GLP-1 thúc đẩy quá trình tiết insulin ở tụy theo cơ chế phụ thuộc glucoza và ức chế quá trình tiết glucagon, do đó trợ giúp việc làm giảm nồng độ glucoza trong máu. Ngoài ra, GLP-1 có vai trò làm chậm quá trình tiêu hóa trong đường dạ dày - ruột bằng cách tác dụng như yếu tố gây no, và làm giảm mức độ hấp thu thức ăn bằng cách làm chậm thời gian để tổng tháo hết thức ăn đã được tiêu hóa trong đường dạ dày - ruột. Hơn thế nữa, đã có thông báo về sử dụng GLP-1 cho chuột cống có tác dụng ức chế quá trình hấp thu thức ăn và làm giảm cân, và đã xác nhận rằng các tác dụng này xảy ra tương đương nhau ở cả trạng thái bình thường lẫn béo phì, do đó cho thấy tiềm năng làm được chất hữu hiệu để điều trị bệnh béo phì của GLP-1.

GIP, một trong số các hormon đường dạ dày-ruột được tiết bởi quá trình kích thích quá trình hấp thu thức ăn, như trường hợp GLP-1, là hormon cấu thành bởi 42 axit amin được tiết bởi tế bào K ở ruột. Đã có thông báo rằng GIP có hoạt tính tăng cường tiết insulin ở tụy theo cơ chế phụ thuộc glucoza và trợ giúp làm giảm nồng độ glucoza trong

máu, nhờ đó có tác dụng làm tăng sự hoạt hóa GLP-1, kháng viêm, v.v..

Glucagon được sản sinh ở tụy khi nồng độ glucoza trong máu giảm do các lý do như thuốc, bệnh lý, thiếu hụt hormon hoặc enzym, v.v.. Glucagon gửi tín hiệu để phá vỡ glycogen trong gan để giải phóng glucoza và làm tăng nồng độ glucoza trong máu đến mức bình thường. Ngoài tác dụng làm tăng nồng độ glucoza trong máu, glucagon ức chế cảm giác thèm ăn ở người và động vật và hoạt hóa lipaza nhạy với hormon của tế bào tạo mỡ để tăng cường chuyển hóa lipid và tiêu hao năng lượng, do đó có tác dụng chống béo phì.

Như vậy, các nghiên cứu tích cực đã được thực hiện nhằm phát triển GLP-1 làm được chất để điều trị bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì, dựa trên tác dụng kiểm soát nồng độ glucoza trong máu và làm giảm cân của GLP-1. Hiện nay, exendin-4, thu được từ nọc độc thần lằn và có độ tương đồng axit amin là khoảng 50% so với GLP-1, đang được phát triển làm được chất sử dụng để điều trị bệnh béo phì và bệnh đái tháo đường. Tuy nhiên, đã có thông báo được chất chứa GLP-1 và exendin-4 có các tác dụng không mong muốn như nôn và buồn nôn (Syed YY., *Drugs*, 2015 Jul; 75 (10): 1141 - 52).

Ngoài ra, để tối đa hóa tác dụng làm giảm cân và thay thế cho được chất trên cơ sở GP-1 nêu trên, các nghiên cứu đã tập trung vào chất chủ vận đặc hiệu kép có cả hoạt tính đối với thụ thể GLP-1 lẫn thụ thể glucagon, và đã cho thấy rằng chúng có tác dụng làm giảm cân hữu hiệu hơn do hoạt hóa thụ thể glucagon, so với khi điều trị chỉ bằng GLP-1 hiện có (Jonathan W *et al.*, *Nat Chem Bio.*, 2009 Oct (5); 749 - 757).

Ngoài ra, trong nghiên cứu liên quan đến các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể, có hoạt tính đồng thời đối với tất cả các thụ thể GLP-1, GIP, và glucagon, gần đây, các nỗ lực đã được thực hiện nhằm làm tăng thời gian bán thải của các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể bằng cách thay thế trình tự axit amin để làm tăng tính kháng với dipeptidyl peptidaza-IV, là enzym phân giải các hormon đường dạ dày-ruột nhằm làm mất hoạt tính của chúng, sau đó bổ sung nhóm axyl vào vùng cụ thể của chúng (Finan B *et al.*, *Nat Med.*, 2015 Jan; 21 (1): 27 - 36). Tuy nhiên, tác dụng hoạt hóa ba thụ thể khác nhau này của chúng là không đáng kể và các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể này đều không thể hiện tỷ lệ hoạt tính khác nhau.

Theo đó, cần phát triển được chất thế hệ mới mà có thể hoạt hóa mạnh thụ thể

GLP-1, GIP, và glucagon và có tác dụng kiểm soát nồng độ glucoza trong máu và làm giảm cân và không gây các tác dụng không mong muốn, như nôn và buồn nôn.

Ngoài ra, cũng cần phát triển được chất thể hệ mới có tỷ lệ hoạt tính khác nhau với thụ thể GLP-1, GIP, và glucagon. Ví dụ, có nhu cầu ngày càng tăng để phát triển được chất có tác dụng làm giảm cân nhưng có tác dụng kiểm soát nồng độ glucoza trong máu tương đối cao do hoạt tính GLP-1 và GIP cao nhưng hoạt tính glucagon tương đối thấp đối với tác dụng giảm glucoza máu; hoặc được chất có hoạt tính cao đối với toàn bộ GLP-1, GIP, và glucagon, do đó có tác dụng làm giảm cân tương đối cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một mục đích, sáng chế đề xuất peptit phân lập có hoạt tính đối với thụ thể glucagon, thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (GIP).

Theo một mục đích khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa peptit phân lập, vector biểu hiện tái tổ hợp bao gồm polynucleotit, và thể biến nạp bao gồm polynucleotit hoặc vector biểu hiện tái tổ hợp.

Theo một mục đích khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất peptit phân lập.

Theo một mục đích khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa peptit phân lập.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh đích, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh này sử dụng peptit phân lập hoặc chế phẩm chứa peptit phân lập.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng peptit phân lập hoặc chế phẩm sử dụng để bào chế thuốc.

Mô tả chi tiết sáng chế

Để đạt được các mục đích nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất peptit phân lập có hoạt tính đối với thụ thể glucagon, thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (GIP).

Theo một phương án cụ thể, peptit này là chất tương tự glucagon nguyên thể chứa biến thể được chọn từ nhóm bao gồm biến thể thay thế, biến thể bổ sung, biến thể khuyết đoạn, biến thể cải biến, và tổ hợp của chúng, trên ít nhất một axit amin của trình tự

glucagon nguyên thể.

Theo một phương án khác, trình tự axit amin chứa biến thể bổ sung có nguồn gốc từ trình tự axit amin GLP-1 nguyên thể, trình tự axit amin GIP nguyên thể, hoặc trình tự axit amin exendin-4 nguyên thể.

Theo một phương án khác, peptit này là peptit phân lập chứa trình tự axit amin có công thức chung 1 sau:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Công thức chung 1, SEQ ID NO.103)

trong đó, trong công thức chung 1,

Xaa1 là histidin (His, H), 4-imidazoaxetyl (CA), hoặc tyrosin (Tyr, Y);

Xaa2 là glyxin (Gly, G), axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib (axit aminoisobutyric);

Xaa3 là axit glutamic (Glu, E) hoặc glutamin (Gln, Q);

Xaa7 là threonin (Thr, T) hoặc isoleuxin (Ile, I);

Xaa10 là leuxin (Leu, L), tyrosin (Tyr, Y), lysin (Lys, K), xystein (Cys, C), hoặc valin (Val, V);

Xaa12 là lysin (Lys, K), serin (Ser, S), hoặc isoleuxin (Ile, I);

Xaa13 là glutamin (Gln, Q), tyrosin (Tyr, Y), alanin (Ala, A), hoặc xystein (Cys, C);

Xaa14 là leuxin (Leu, L), methionin (Met, M), hoặc tyrosin (Tyr, Y);

Xaa15 là xystein (Cys, C), axit aspartic (Asp, D), axit glutamic (Glu, E), hoặc leuxin (Leu, L);

Xaa16 là glyxin (Gly, G), axit glutamic (Glu, E), hoặc serin (Ser, S);

Xaa17 là glutamin (Gln, Q), arginin (Arg, R), isoleuxin (Ile, I), axit glutamic (Glu, E), xystein (Cys, C), hoặc lysin (Lys, K);

Xaa18 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), arginin (Arg, R), hoặc histidin (His, H);

Xaa19 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), xystein (Cys, C), hoặc valin (Val, V);

Xaa20 là lysin (Lys, K), glutamin (Gln, Q), hoặc arginin (Arg, R);

Xaa21 là axit glutamic (Glu, E), glutamin (Gln, Q), leuxin (Leu, L), xystein (Cys, C), hoặc axit aspartic (Asp, D);

Xaa23 là isoleuxin (Ile, I) hoặc valin (Val, V);

Xaa24 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), xystein (Cys, C), asparagin (Asn, N), axit aspartic (Asp, D), hoặc axit glutamic (Glu, E);

Xaa27 là valin (Val, V), leuxin (Leu, L), lysin (Lys, K), hoặc methionin (Met, M);

Xaa28 là xystein (Cys, C), lysin (Lys, K), alanin (Ala, A), asparagin (Asn, N), hoặc axit aspartic (Asp, D);

Xaa29 là xystein (Cys, C), glyxin (Gly, G), glutamin (Gln, Q), threonin (Thr, T), axit glutamic (Glu, E), hoặc histidin (His, H);

Xaa30 là xystein (Cys, C), glyxin (Gly, G), lysin (Lys, K), hoặc histidin (His, H), hoặc không có mặt; và

R1 là xystein (Cys, C), GKNDWKHNIT (SEQ ID NO.106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO.107), hoặc m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO.108), hoặc không có mặt;

trong đó,

m là -Cys-, -Pro-, hoặc -Gly-Pro-,

n là -Cys-, -Gly-, -Ser-, hoặc -His-Gly-, hoặc không có mặt.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,

Xaa14 là leuxin hoặc methionin; và

Xaa15 là xystein, axit aspartic, hoặc leuxin.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;

Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;

Xaa13 là tyrosin, alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin, xystein, hoặc methionin;

Xaa15 là xystein, leuxin, axit glutamic, hoặc axit aspartic;

Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, xystein, axit glutamic, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, glutamin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, valin, hoặc xystein;

Xaa20 là lysin, arginin, hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic, glutamin, leuxin, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;

Xaa24 là xystein, alanin, glutamin, asparagin, axit glutamic, hoặc axit aspartic; và

Xaa27 là leuxin hoặc lysin.

Theo một phương án khác, peptit này chứa trình tự axit amin có công thức chung 2 sau:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Công thức chung 2, SEQ ID NO.104)

Trong công thức chung 2,

Xaa1 là 4-imidazoaxetyl, histidin, hoặc tyrosin;

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa10 là tyrosin hoặc xystein;

Xaa13 là alanin, glutamin, tyrosin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin, methionin, hoặc tyrosin;

Xaa15 là axit aspartic, axit glutamic, hoặc leuxin;

Xaa16 là glyxin, axit glutamic, hoặc serin;

Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, axit glutamic, xystein, hoặc lysin;
 Xaa18 là alanin, glutamin, arginin, hoặc histidin;
 Xaa19 là alanin, glutamin, xystein, hoặc valin;
 Xaa20 là lysin, glutamin, hoặc arginin;
 Xaa21 là xystein, axit glutamic, glutamin, leuxin, hoặc axit aspartic;
 Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;
 Xaa24 là xystein, alanin, glutamin, asparagin, hoặc axit glutamic;
 Xaa28 là lysin, xystein, asparagin, hoặc axit aspartic;
 Xaa29 là glyxin, glutamin, xystein, hoặc histidin;
 Xaa30 là xystein, glyxin, lysin, hoặc histidin;
 Xaa31 là prolin hoặc xystein; và
 Xaa40 là xystein hoặc không có mặt.
 Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,
 Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;
 Xaa7 là threonin;
 Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;
 Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;
 Xaa13 là tyrosin, alanin, hoặc xystein;
 Xaa14 là leuxin hoặc methionin;
 Xaa15 là xystein hoặc axit aspartic;
 Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, xystein, hoặc lysin;
 Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;
 Xaa19 là alanin, glutamin, hoặc xystein;
 Xaa20 là lysin hoặc glutamin;
 Xaa21 là axit glutamic, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là alanin, glutamin, xystein, asparagin, hoặc axit aspartic; và

Xaa27 là leuxin hoặc lysin.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 2,

Xaa13 là alanin, tyrosin, hoặc xystein;

Xaa15 là axit aspartic hoặc axit glutamic;

Xaa17 là glutamin, arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa21 là xystein, axit glutamic, glutamin, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;

Xaa24 là xystein, glutamin, hoặc asparagin;

Xaa28 là xystein, asparagin, hoặc axit aspartic;

Xaa29 là glutamin, xystein, hoặc histidin; và

Xaa30 là xystein, lysin, hoặc histidin.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin hoặc xystein;

Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;

Xaa13 là tyrosin, alanin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin hoặc methionin;

Xaa15 là xystein hoặc axit aspartic;

Xaa16 là axit glutamic;

Xaa17 là arginin, isoleuxin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa20 là lysin hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là glutamin, asparagin, hoặc axit aspartic;

Xaa27 là leuxin; và

Xaa28 là xystein, alanin, asparagin, hoặc axit aspartic.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,

Xaa1 là histidin hoặc 4-imidazoaxetyl;

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa3 là glutamin;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin;

Xaa12 là isoleuxin;

Xaa13 là alanin hoặc xystein;

Xaa14 là methionin;

Xaa15 là axit aspartic;

Xaa16 là axit glutamic;

Xaa17 là isoleuxin hoặc lysin;

Xaa18 là alanin hoặc histidin;

Xaa19 là glutamin hoặc xystein;

Xaa20 là lysin;

Xaa21 là axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là asparagin;

Xaa27 là leuxin;

Xaa28 là alanin hoặc asparagin;

Xaa29 là glutamin hoặc threonin; và

Xaa30 là xystein, hoặc lysin, hoặc không có mặt.

Theo một phương án khác, trong công thức chung 1,

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa3 là glutamin;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;

Xaa12 là lysin;

Xaa13 là tyrosin;

Xaa14 là leuxin;

Xaa15 là axit aspartic;

Xaa16 là glyxin, axit glutamic, hoặc serin;

Xaa17 là glutamin, arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin hoặc glutamin;

Xaa20 là lysin hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa27 là leuxin hoặc lysin; và

Xaa29 là glyxin, glutamin, threonin, hoặc histidin.

Theo một phương án khác, peptit này là peptit chứa trình tự axit amin có công thức chung 3 sau:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Công thức chung 3, SEQ ID NO.105)

Trong công thức chung 3,

Xaa1 là histidin hoặc tyrosin;

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa13 là alanin, tyrosin, hoặc xystein;

Xaa17 là arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin hoặc arginin;

Xaa19 là alanin hoặc xystein;

Xaa21 là axit glutamic hoặc axit aspartic;

Xaa24 là glutamin hoặc asparagin;

Xaa28 là xystein hoặc axit aspartic;

Xaa29 là xystein, histidin, hoặc glutamin;

Xaa30 là xystein hoặc histidin;

Xaa31 là prolin hoặc xystein; và

Xaa40 là xystein hoặc không có mặt.

Theo một phương án khác, R1 là xystein, CSSGQPPPS (SEQ ID NO.109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO.110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO.111), PSSGAPPPS (SEQ ID NO.112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO.113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO.114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO.115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO.116), hoặc PSSGQPPPS (SEQ ID NO.117), hoặc không có mặt.

Theo một phương án khác, trong công thức chung từ 1 đến 3, axit amin thứ 16 và axit amin thứ 20 từ đầu tận cùng N cùng nhau tạo thành vòng.

Theo một phương án khác, peptit này chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO.1 đến 102.

Theo một phương án khác, peptit này có ít nhất một trong số các hoạt tính từ i)

đến iii) sau: i) hoạt hóa thụ thể GLP-1; ii) hoạt hóa thụ thể glucagon; và iii) hoạt hóa thụ thể GIP.

Theo một phương án khác, peptit này có thời gian bán thải *in vivo* tăng so với thời gian bán thải của peptit bất kỳ trong số các GLP-1 nguyên thể, glucagon nguyên thể, và GIP nguyên thể.

Theo một phương án khác, đầu tận cùng C của peptit này được amit hóa.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa peptit phân lập, vector biểu hiện tái tổ hợp bao gồm polynucleotit, và thể biến nạp bao gồm polynucleotit hoặc vector biểu hiện tái tổ hợp.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất peptit phân lập.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa peptit phân lập.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm này là dược phẩm.

Theo một phương án cụ thể khác, chế phẩm này được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa.

Theo một phương án cụ thể khác, hội chứng chuyển hóa có thể bao gồm hội chứng giảm mức dung nạp glucoza, hội chứng tăng cholesterol huyết, rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, bệnh tăng huyết áp, hội chứng xơ cứng động mạch do rối loạn mỡ máu, hội chứng xơ vữa động mạch, hội chứng xơ cứng động mạch, hoặc bệnh mạch vành.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh đích, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh này sử dụng peptit phân lập hoặc chế phẩm chứa peptit phân lập.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng peptit phân lập hoặc chế phẩm sử dụng để bào chế thuốc.

Peptit theo sáng chế có hoạt tính đối với thụ thể glucagon, thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (GIP), do đó có thể được sử dụng để điều trị hội chứng chuyển hóa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây, trong đó, mỗi khía cạnh và phương án cụ

thể được đề cập trong bản mô tả này có thể được áp dụng cho các khía cạnh và phương án cụ thể khác. Tức là toàn bộ các kết hợp của các yếu tố khác nhau được đề cập trong bản mô tả này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Hơn thế nữa, phạm vi của sáng chế không giới hạn ở các phương án dưới đây.

Trong toàn bộ bản mô tả này, không chỉ các mã một chữ cái và ba chữ cái thông thường được sử dụng để ký hiệu các axit amin có trong tự nhiên, mà các mã ba chữ cái này cũng được sử dụng để ký hiệu các axit amin khác như α -axit aminoisobutyric (Aib), Sar (N-methylglyxin), và axit α -metyl-glutamic.

Ngoài ra, các axit amin được đề cập trong bản mô tả này được viết tắt theo quy tắc danh pháp IUPAC-IUB như sau:

alanin (Ala, A)	arginin (Arg, R)
asparagin (Asn, N)	axit aspartic (Asp, D)
xystein (Cys, C)	axit glutamic (Glu, E)
glutamin (Gln, Q)	glyxin (Gly, G)
histidin (His, H)	isoleuxin (Ile, I)
leuxin (Leu, L)	lysin (Lys, K)
metionin (Met, M)	phenylalanin (Phe, F)
prolin (Pro, P)	serin (Ser, S)
threonin (Thr, T)	tryptophan (Trp, W)
tyrosin (Tyr, Y)	valin (Val, V)

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất peptit phân lập có hoạt tính đối với thụ thể glucagon, thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (GIP).

Theo sáng chế, peptit phân lập có hoạt tính đối với tất cả các thụ thể glucagon, thụ thể peptit-1 tương tự glucagon (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza (GIP) có thể được sử dụng hoán đổi cho nhau với chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể.

Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể bao gồm các hợp chất khác nhau (ví dụ, các peptit khác nhau) có hoạt tính đáng kể đối với thụ thể glucagon, thụ thể GLP-1, và thụ thể GIP.

Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có hoạt tính đáng kể đối với thụ thể glucagon, thụ thể GLP-1, và thụ thể GIP có thể có hoạt tính *in vitro* bằng 0,1% hoặc cao hơn, 1% hoặc cao hơn, 2% hoặc cao hơn, 3% hoặc cao hơn, 4% hoặc cao hơn, 5% hoặc cao hơn, 6% hoặc cao hơn, 7% hoặc cao hơn, 8% hoặc cao hơn, 9% hoặc cao hơn, 10%

hoặc cao hơn, 20% hoặc cao hơn, 30% hoặc cao hơn, 40% hoặc cao hơn, 50% hoặc cao hơn, 60% hoặc cao hơn, 70% hoặc cao hơn, 80% hoặc cao hơn, 90% hoặc cao hơn, và 100% hoặc cao hơn, với một hoặc nhiều thụ thể, tốt hơn nếu là hai hoặc nhiều thụ thể, và tốt hơn nữa nếu là toàn bộ ba thụ thể glucagon, thụ thể GLP-1, và thụ thể GIP, so với các phối tử tự nhiên của các thụ thể tương ứng (glucagon tự nhiên, GLP-1 tự nhiên, và GIP tự nhiên), nhưng không chỉ giới hạn ở các trị số này.

Phương pháp đo hoạt tính *in vitro* của chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể tham khảo Ví dụ 2 theo sáng chế, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương pháp đó.

Hơn nữa, chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có một hoặc nhiều hoạt tính từ i) đến iii) dưới đây, đặc biệt là hoạt tính đáng kể của chúng: i) hoạt tính hoạt hóa thụ thể GLP-1; ii) hoạt tính hoạt hóa thụ thể glucagon; và iii) hoạt tính hoạt hóa thụ thể GIP.

Cụ thể, hoạt tính hoạt hóa các thụ thể này có thể bao gồm, ví dụ các trường hợp ở đó hoạt tính *in vitro* của peptit theo sáng chế bằng 0,1% hoặc cao hơn, 1% hoặc cao hơn, 2% hoặc cao hơn, 3% hoặc cao hơn, 4% hoặc cao hơn, 5% hoặc cao hơn, 6% hoặc cao hơn, 7% hoặc cao hơn, 8% hoặc cao hơn, 9% hoặc cao hơn, 10% hoặc cao hơn, 20% hoặc cao hơn, 30% hoặc cao hơn, 40% hoặc cao hơn, 50% hoặc cao hơn, 60% hoặc cao hơn, 70% hoặc cao hơn, 80% hoặc cao hơn, 90% hoặc cao hơn, và 100% hoặc cao hơn, so với các phối tử tự nhiên của các thụ thể tương ứng, nhưng không chỉ giới hạn ở các trị số này.

Ngoài ra, chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể theo sáng chế có thể có thời gian bán thải *in vivo* cao hơn glucagon tự nhiên, GLP-1 tự nhiên, và GIP tự nhiên, nhưng không chỉ giới hạn ở các peptit này.

Peptit tương tự glucagon nêu trên có thể là peptit không có trong tự nhiên, nhưng không chỉ giới hạn ở peptit này.

Đặc biệt, peptit phân lập có thể là peptit tương tự glucagon tự nhiên, nhưng không chỉ giới hạn ở peptit này.

Peptit tương tự glucagon tự nhiên theo sáng chế có thể bao gồm peptit có ít nhất một gốc axit amin khác biệt trên trình tự axit amin so với trình tự axit amin của glucagon tự nhiên; peptit được cải biến bằng cách cải biến trình tự glucagon tự nhiên; và peptit bất chước glucagon tự nhiên.

Hơn nữa, glucagon tự nhiên có thể có trình tự axit amin như sau, nhưng không chỉ giới hạn ở trình tự này:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO.118)

Đặc biệt, peptit phân lập có thể là peptit tương tự glucagon tự nhiên chứa biến thể được chọn từ nhóm bao gồm biến thể thay thế, biến thể bổ sung, biến thể loại bỏ, biến thể cải biến, và tổ hợp của chúng, trên ít nhất một axit amin của trình tự glucagon tự nhiên, nhưng không chỉ giới hạn ở peptit này.

Ngoài ra, gốc thay thế của axit amin có thể bao gồm cả gốc thay thế cho axit amin lẫn gốc thay thế cho hợp chất không tự nhiên.

Ngoài ra, gốc bổ sung có thể được bổ sung ở đầu tận cùng N và/hoặc đầu tận cùng C của peptit. Hơn nữa, chiều dài của axit amin để bổ sung không bị giới hạn cụ thể, nhưng 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, và 11 axit amin hoặc nhiều axit amin có thể được bổ sung vào, và theo nghĩa rộng gốc bổ sung có thể bao gồm gốc bổ sung polypeptit, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Đặc biệt hơn, peptit tương tự glucagon có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều, 14 hoặc nhiều, 15 hoặc nhiều, 16 hoặc nhiều, 17 hoặc nhiều, 18 hoặc nhiều, 19 hoặc nhiều, hoặc 20 axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit amin ở các vị trí số 1, 2, 3, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, và 29 trên trình tự axit amin của glucagon tự nhiên được thể bằng các axit amin khác, và ngoài ra, có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, hoặc 11 axit amin hoặc nhiều axit amin được bổ sung độc lập hoặc được bổ sung thêm vào đầu tận cùng C của nó, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Thậm chí tốt hơn nữa, nếu peptit tương tự glucagon có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều,

14 hoặc nhiều, 15 hoặc nhiều, 16 hoặc nhiều, 17 hoặc nhiều, 18 hoặc nhiều, hoặc 19 axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit amin ở các vị trí số 1, 2, 3, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, và 29 trên trình tự axit amin của glucagon tự nhiên được thế bằng các axit amin khác, và ngoài ra, có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, hoặc 11 axit amin hoặc nhiều axit amin được bổ sung độc lập hoặc được bổ sung thêm vào đầu tận cùng C của nó, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Thậm chí tốt hơn nữa, nếu peptit tương tự glucagon có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều, 14 hoặc nhiều, 15 hoặc nhiều, 16 hoặc nhiều, hoặc 17 axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit amin ở các vị trí số 1, 2, 3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 28, và 29 trên trình tự axit amin của glucagon tự nhiên được thế bằng các axit amin khác, và ngoài ra, có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, hoặc 11 axit amin hoặc nhiều axit amin được bổ sung độc lập hoặc được bổ sung thêm vào đầu tận cùng C của nó, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Thậm chí tốt hơn nữa, nếu peptit tương tự glucagon có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, 11 hoặc nhiều, 12 hoặc nhiều, 13 hoặc nhiều, hoặc 14 axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit amin ở các vị trí số 1, 2, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, và 29 trên trình tự axit amin của glucagon tự nhiên được thế bằng các axit amin khác, và ngoài ra, có thể là peptit có 1 hoặc nhiều, 2 hoặc nhiều, 3 hoặc nhiều, 4 hoặc nhiều, 5 hoặc nhiều, 6 hoặc nhiều, 7 hoặc nhiều, 8 hoặc nhiều, 9 hoặc nhiều, 10 hoặc nhiều, hoặc 11 axit amin hoặc nhiều axit amin được bổ sung độc lập hoặc được bổ sung thêm vào đầu tận cùng C của nó, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Các axit amin được đưa vào glucagon tự nhiên nêu trên có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tyrosin, axit α -metyl-glutamic, axit aminoisobutyric, metionin, axit glutamic, histidin, lysin, leuxin, isoleuxin, glutamin, valin,

glyxin, alanin, xystein, serin, alanin, axit aspartic, và arginin.

Ví dụ, các trình tự axit amin được bổ sung có thể là ít nhất một trình tự axit amin thu được từ GLP-1 tự nhiên, GIP tự nhiên, hoặc trình tự axit amin của exendin-4 tự nhiên.

Peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể chứa cầu liên kết nội phân tử (ví dụ, liên kết chéo cộng hóa trị hoặc liên kết chéo không cộng hóa trị), và đặc biệt ở dạng chứa vòng, ví dụ, ở dạng trong đó vòng được tạo thành giữa axit amin ở vị trí số 16 và axit amin ở vị trí số 20 của peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về vòng có thể bao gồm cầu liên kết lactam (hoặc vòng lactam).

Ngoài ra, peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể bao gồm toàn bộ các peptit được cải biến để chứa vòng, hoặc chứa axit amin có khả năng tạo thành vòng ở vị trí đích.

Ví dụ, peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể là peptit trong đó cặp axit amin bao gồm axit amin ở vị trí số 16 và axit amin ở vị trí số 20 được thế bằng axit glutamic hoặc lysin, tương ứng có thể tạo thành vòng, nhưng peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể không chỉ giới hạn ở các peptit này.

Vòng có thể được tạo thành giữa các chuỗi bên axit amin nằm trong peptit tương tự glucagon hoặc chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể; ví dụ, chúng có thể ở dạng vòng lactam giữa chuỗi bên của lysin và chuỗi bên của axit glutamic, nhưng vòng không chỉ giới hạn ở các vòng này.

Ví dụ về peptit tương tự glucagon được điều chế bằng tổ hợp của các phương pháp này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các peptit có trình tự axit amin khác với trình tự axit amin của glucagon tự nhiên ở ít nhất một axit amin, và trong đó cacbon α ở đầu tận cùng N của nó được loại bỏ, đồng thời có hoạt tính chủ vận đặc hiệu đồng thời thụ thể glucagon, thụ thể GLP-1, và thụ thể GIP, v.v., và các peptit tương tự glucagon tự nhiên theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách kết hợp các phương pháp khác nhau.

Ngoài ra, liên quan đến chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể theo sáng chế,

một đoạn axit amin có thể được thay bằng các axit amin hoặc hợp chất không tự nhiên khác để ngăn ngừa nhận diện bởi peptidaza để làm tăng thời gian bán thải *in vivo* của chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể, nhưng các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể không chỉ giới hạn ở phương án này.

Đặc biệt, peptit này có thể là peptit có thời gian bán thải *in vivo* được gia tăng bằng cách ngăn ngừa sự nhận diện bởi peptidaza bằng cách thay thế trình tự axit amin ở vị trí số 2 trong số các trình tự axit amin của chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể, nhưng gốc thay thế hoặc gốc cải biến bất kỳ của axit amin để ngăn ngừa sự nhận diện bởi peptidaza *in vivo* cũng nằm trong phạm vi của sáng chế mà không giới hạn ở các peptit này.

Ngoài ra, gốc cải biến để điều chế các peptit tương tự glucagon tự nhiên có thể bao gồm toàn bộ các gốc cải biến bằng cách sử dụng axit amin L hoặc axit amin D và/hoặc các axit amin không tự nhiên; và/hoặc gốc cải biến trình tự tự nhiên, ví dụ, gốc cải biến nhóm chức chuỗi bên, liên kết cộng hóa trị nội phân tử (ví dụ, tạo vòng giữa các chuỗi bên), metyl hóa, axyl hóa, ubiquitin hóa, phosphoryl hóa, aminohexan hóa, biotinylation, v.v..

Ngoài ra, gốc cải biến cũng có thể bao gồm toàn bộ các gốc cải biến có một hoặc nhiều axit amin được bổ sung vào đầu tận cùng amin và/hoặc đầu tận cùng carboxy của glucagon tự nhiên.

Trong gốc thay thế hoặc bổ sung axit amin, không chỉ 20 axit amin thường có trong protein của người, mà cả các axit amin không có trong tự nhiên hoặc không điển hình có thể được sử dụng. Các axit amin không điển hình có thể được mua từ các nhà cung cấp bao gồm Sigma-Aldrich, ChemPep Inc., và Genzyme Pharmaceuticals. Các peptit chứa các axit amin này và các trình tự peptit không điển hình có thể được tổng hợp và mua từ các nhà cung cấp, ví dụ, American Peptit Company, Bachem (USA), hoặc Anygen (Korea).

Các dẫn xuất axit amin có thể được thu nhận theo cùng cách thức, và trong một ví dụ như vậy, axit 4-imidazoaxetic có thể được sử dụng.

Ngoài ra, peptit theo sáng chế có thể ở dạng biến thể trong đó đầu tận cùng amino và/hoặc đầu tận cùng carboxy, v.v.. của peptit được cải biến hóa học hoặc bảo vệ bằng

các nhóm hữu cơ, hoặc axit amin có thể được bổ sung vào các đầu tận cùng của peptit, để bảo vệ peptit này tránh khỏi proteaza *in vivo* trong khi vẫn làm tăng độ ổn định của peptit.

Cụ thể, trong trường hợp của peptit được tổng hợp hóa học, thì đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của nó được tích điện, do đó đầu tận cùng N và đầu tận cùng C của peptit có thể được axetyl hóa và/hoặc amit hóa, nhưng peptit không chỉ giới hạn ở phương án này.

Ngoài ra, peptit theo sáng chế có thể bao gồm toàn bộ các dạng tồn tại của peptit, hoặc muối của chúng (ví dụ, muối được dụng của chúng), hoặc solvat của chúng. Ngoài ra, peptit này có thể ở dạng được dụng bất kỳ.

Muối của peptit theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, tốt hơn nếu muối của peptit theo sáng chế là muối an toàn và hữu hiệu cho đối tượng, ví dụ, động vật có vú, nhưng không chỉ giới hạn ở các muối này.

Thuật ngữ “được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất có thể được sử dụng hữu hiệu trong lĩnh vực y dược mà không gây ra các tác dụng không mong muốn bao gồm độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, v.v..

Thuật ngữ “muối được dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ muối thu được từ axit vô cơ được dụng, axit hữu cơ được dụng, hoặc bazơ được dụng. Ví dụ về muối thu được từ axit thích hợp có thể bao gồm axit hydrocloric, axit bromic, axit sulfuric, axit nitric, axit perchloric, axit fumaric, axit maleic, axit phosphoric, axit glycolic, axit lactic, axit salicylic, axit succinic, axit toluen-*p*-sulfonic, axit tartaric, axit axetic, axit xitric, axit metansulfonic, axit formic, axit benzoic, axit malonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit benzensulfonic, v.v.. Ví dụ về muối thu được từ bazơ thích hợp có thể bao gồm muối của kim loại kiềm, như natri, kali, v.v.; kim loại kiềm thổ, như magie; amoni, v.v..

Thuật ngữ “solvat” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ phức chất được tạo thành giữa peptit theo sáng chế hoặc muối của chúng và phân tử dung môi.

Theo một phương án cụ thể, peptit này có thể là peptit phân lập chứa trình tự axit amin có công thức chung (1):

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Công thức chung 1, SEQ ID NO.103)

Trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa1 là histidin (His, H), 4-imidazoaxetyl (CA), hoặc tyrosin (Tyr, Y);

Xaa2 là glyxin (Gly, G), axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib (axit aminoisobutyric);

Xaa3 là axit glutamic (Glu, E) hoặc glutamin (Gln, Q);

Xaa7 là threonin (Thr, T) hoặc isoleuxin (Ile, I);

Xaa10 là leuxin (Leu, L), tyrosin (Tyr, Y), lysin (Lys, K), xystein (Cys, C), hoặc valin (Val, V);

Xaa12 là lysin (Lys, K), serin (Ser, S), hoặc isoleuxin (Ile, I);

Xaa13 là glutamin (Gln, Q), tyrosin (Tyr, Y), alanin (Ala, A), hoặc xystein (Cys, C);

Xaa14 là leuxin (Leu, L), methionin (Met, M), hoặc tyrosin (Tyr, Y);

Xaa15 là xystein (Cys, C), axit aspartic (Asp, D), axit glutamic (Glu, E), hoặc leuxin (Leu, L);

Xaa16 là glyxin (Gly, G), axit glutamic (Glu, E), hoặc serin (Ser, S);

Xaa17 là glutamin (Gln, Q), arginin (Arg, R), isoleuxin (Ile, I), axit glutamic (Glu, E), xystein (Cys, C), hoặc lysin (Lys, K);

Xaa18 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), arginin (Arg, R), hoặc histidin (His, H);

Xaa19 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), xystein (Cys, C), hoặc valin (Val, V);

Xaa20 là lysin (Lys, K), glutamin (Gln, Q), hoặc arginin (Arg, R);

Xaa21 là axit glutamic (Glu, E), glutamin (Gln, Q), leuxin (Leu, L), xystein (Cys, C), hoặc axit aspartic (Asp, D);

Xaa23 là isoleuxin (Ile, I) hoặc valin (Val, V);

Xaa24 là alanin (Ala, A), glutamin (Gln, Q), xystein (Cys, C), asparagin (Asn, N), axit aspartic (Asp, D), hoặc axit glutamic (Glu, E);

Xaa27 là valin (Val, V), leuxin (Leu, L), lysin (Lys, K), hoặc methionin (Met, M);

Xaa28 là xystein (Cys, C), lysin (Lys, K), alanin (Ala, A), asparagin (Asn, N),

hoặc axit aspartic (Asp, D);

Xaa29 là xystein (Cys, C), glyxin (Gly, G), glutamin (Gln, Q), threonin (Thr, T), axit glutamic (Glu, E), hoặc histidin (His, H);

Xaa30 là xystein (Cys, C), glyxin (Gly, G), lysin (Lys, K), hoặc histidin (His, H), hoặc không có mặt;

R1 là xystein (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO.106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO.107), hoặc m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO.108), hoặc không có mặt;

trong đó,

m là -Cys-, -Pro-, hoặc -Gly-Pro-;

n is -Cys-, -Gly-, -Ser-, hoặc -His-Gly-, hoặc không có mặt.

Ví dụ, chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể là peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO.1 đến SEQ ID NO.102; và peptit chủ yếu cấu thành từ trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO.1 đến SEQ ID NO.102, nhưng không chỉ giới hạn ở các peptit này.

Ngoài ra, mặc dù peptit theo sáng chế là “peptit cấu thành từ trình tự nêu trong SEQ ID NO. cụ thể”, nhưng peptit này cũng bao gồm đột biến có thể xuất hiện bằng cách bổ sung trình tự vô nghĩa nằm phía trước hoặc nằm phía sau trình tự axit amin của trình tự nêu trong SEQ ID NO. tương ứng hoặc đột biến có thể xuất hiện tự nhiên, hoặc đột biến lặn của nó, miễn là peptit này có hoạt tính tương tự hoặc tương đương với peptit cấu thành từ trình tự axit amin của trình tự tương ứng nêu trong SEQ ID NO. và thậm chí khi có mặt sự đột biến hoặc bổ sung trình tự, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các dấu hiệu kỹ thuật nêu trên có thể được áp dụng trong các phương án hoặc khía cạnh cụ thể theo sáng chế, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các khía cạnh và phương án cụ thể này.

Đặc biệt, Xaa14 có thể là leuxin hoặc metionin, và Xaa15 có thể là xystein, axit aspartic, hoặc leuxin; trong công thức chung (1).

Ví dụ về peptit có thể bao gồm peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự nêu trong SEQ ID NO.1 đến SEQ ID NO.12, SEQ ID NO.14 đến SEQ ID NO.17, và SEQ ID NO.21 đến SEQ ID NO.102 hoặc peptit cấu thành chủ yếu từ các

trình tự này, nhưng không chỉ giới hạn ở các peptit này.

Peptit này có thể hoạt hóa đáng kể ít nhất một trong số các thụ thể glucagon, thụ thể GLP-1, và thụ thể GIP, nhưng không chỉ giới hạn ở các thụ thể này. Đặc biệt, peptit này có thể là peptit hoạt hóa đáng kể thụ thể GLP-1, hoặc thụ thể glucagon và/hoặc thụ thể GIP, nhưng không chỉ giới hạn ở các thụ thể này.

Cụ thể hơn nữa, peptit này có thể là:

trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;

Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;

Xaa13 là tyrosin, alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin, xystein, hoặc methionin;

Xaa15 là xystein, leuxin, axit glutamic, hoặc axit aspartic;

Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, xystein, axit glutamic, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, glutamin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, valin, hoặc xystein;

Xaa20 là lysin, arginin, hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic, glutamin, leuxin, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;

Xaa24 là xystein, alanin, glutamin, asparagin, axit glutamic, hoặc axit aspartic; và

Xaa27 là leuxin hoặc lysin, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Cụ thể hơn nữa, trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;

Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;

Xaa13 là tyrosin, alanin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin hoặc methionin;

Xaa15 là xystein hoặc axit aspartic;

Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa20 là lysin hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là alanin, glutamin, xystein, asparagin, hoặc axit aspartic; và

Xaa27 là leuxin hoặc lysin, nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Cụ thể hơn nữa, trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin hoặc xystein;

Xaa12 là lysin hoặc isoleuxin;

Xaa13 là tyrosin, alanin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin hoặc methionin;

Xaa15 là xystein hoặc axit aspartic;

Xaa16 là axit glutamic;

Xaa17 là arginin, isoleuxin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa20 là lysin hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là glutamin, asparagin, hoặc axit aspartic;

Xaa27 là leuxin; và

Xaa28 là xystein, alanin, asparagin, hoặc axit aspartic.

Cụ thể là, trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa1 là histidin hoặc 4-imidazoaxetyl;

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa3 là glutamin;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin;

Xaa12 là isoleuxin;

Xaa13 là alanin hoặc xystein;

Xaa14 là methionin;

Xaa15 là axit aspartic;

Xaa16 là axit glutamic;

Xaa17 là isoleuxin hoặc lysin;

Xaa18 là alanin hoặc histidin;

Xaa19 là glutamin hoặc xystein;

Xaa20 là lysin;

Xaa21 là axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là asparagin;

Xaa27 là leuxin;

Xaa28 là alanin hoặc asparagin;

Xaa29 là glutamin hoặc threonin; và

Xaa30 là xystein hoặc lysin, hoặc không có mặt.

Cụ thể hơn là, trong công thức chung 1 nêu trên,

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa3 là glutamin;

Xaa7 là threonin;

Xaa10 là tyrosin, xystein, hoặc valin;

Xaa12 là lysin;

Xaa13 là tyrosin;

Xaa14 là leuxin;

Xaa15 là axit aspartic;

Xaa16 là glyxin, axit glutamic, hoặc serin;

Xaa17 là glutamin, arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin hoặc glutamin;

Xaa20 là lysin hoặc glutamin;

Xaa21 là axit glutamic, xystein, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là valin;

Xaa24 là alanin, glutamin, hoặc xystein;

Xaa27 là leuxin hoặc lysin; và

Xaa28 là glyxin, glutamin, threonin, hoặc histidin;

nhưng không chỉ giới hạn ở đó.

Các peptit này có thể tương ứng với trường hợp ở đó peptit có mức độ hoạt hóa đáng kể trên cả thụ thể GLP-1 lẫn thụ thể glucagon, hoặc mức độ hoạt hóa cao hơn mức độ hoạt hóa trên thụ thể GIP; trường hợp ở đó peptit có mức độ hoạt hóa đáng kể trên toàn bộ các thụ thể GLP-1, thụ thể glucagon, và thụ thể GIP; hoặc trường hợp ở đó peptit

có mức độ hoạt hóa đáng kể trên cả thụ thể GLP-1 lẫn thụ thể GIP và mức độ hoạt hóa cao hơn mức độ hoạt hóa trên thụ thể glucagon; nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Khi peptit này có mức độ hoạt hóa đáng kể trên cả thụ thể GLP-1 lẫn thụ thể GIP, và cũng có mức độ hoạt hóa cao hơn mức độ hoạt hóa trên thụ thể glucagon, có thể tọa ra khả năng kiểm soát nồng độ glucoza trong máu cùng với tác dụng làm giảm cân được cải thiện cho peptit này, trong khi đó khi peptit có mức độ hoạt hóa đáng kể trên toàn bộ các thụ thể GLP-1, thụ thể glucagon, và thụ thể GIP, có ưu điểm ở chỗ tác dụng làm giảm cân có thể được tối đa hóa, nhưng không chỉ giới hạn ở các tác dụng này.

Ví dụ về peptit có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO.8, 9, 21 to 37, 39, 42, 43, 49 to 61, 64 to 83, 85, 86, 88, 89, 91 to 93, and 95 to 102; hoặc peptit cấu thành chủ yếu từ các trình tự này.

Theo một phương án cụ thể, peptit này có thể chứa trình tự axit amin có công thức chung (2).

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Công thức chung 2, SEQ ID NO.104)

Trong công thức chung 2 nêu trên,

Xaa1 là 4-imidazoaxetyl, histidin, hoặc tyrosin;

Xaa2 là glyxin, axit α -metyl-glutamic, hoặc Aib;

Xaa10 là tyrosin hoặc xystein;

Xaa13 là alanin, glutamin, tyrosin, hoặc xystein;

Xaa14 là leuxin, methionin, hoặc tyrosin;

Xaa15 là axit aspartic, axit glutamic, hoặc leuxin;

Xaa16 là glyxin, axit glutamic, hoặc serin;

Xaa17 là glutamin, arginin, isoleuxin, axit glutamic, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, glutamin, arginin, hoặc histidin;

Xaa19 là alanin, glutamin, xystein, hoặc valin;

Xaa20 là lysin, glutamin, hoặc arginin;

Xaa21 là xystein, axit glutamic, glutamin, leuxin, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;

Xaa24 là xystein, alanin, glutamin, asparagin, hoặc axit glutamic;

Xaa28 là lysin, xystein, asparagin, hoặc axit aspartic;

Xaa29 là glyxin, glutamin, xystein, hoặc histidin;

Xaa30 là xystein, glyxin, lysin, hoặc histidin;

Xaa31 là prolin hoặc xystein; và

Xaa40 là xystein hoặc không có mặt.

Cụ thể hơn là, trong công thức chung 2 nêu trên,

Xaa13 là alanin, tyrosin, hoặc xystein;

Xaa15 là axit aspartic hoặc axit glutamic;

Xaa17 là glutamin, arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin, arginin, hoặc histidin;

Xaa21 là xystein, axit glutamic, glutamin, hoặc axit aspartic;

Xaa23 là isoleuxin hoặc valin;

Xaa24 là xystein, glutamin, hoặc asparagin;

Xaa28 là xystein, asparagin, hoặc axit aspartic;

Xaa29 là glutamin, xystein, hoặc histidin; và

Xaa30 là xystein, lysin, hoặc histidin.

Ví dụ về peptit có thể bao gồm peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO.21, 22, 42, 43, 50, 64 đến 77, và 95 đến 102; đặc biệt hơn là, peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO.21, 22, 42, 43, 50, 64 đến 77, và 96 đến 102; hoặc peptit cấu thành

chủ yếu từ các trình tự này, nhưng không chỉ giới hạn ở các trình tự này.

Theo một phương án cụ thể, peptit này có thể chứa trình tự axit amin có công thức chung (3) dưới đây.

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Công thức chung 3, SEQ ID NO.105),

Trong công thức chung 3 nêu trên,

Xaa1 là histidin hoặc tyrosin;

Xaa2 là axit α -methyl-glutamic hoặc Aib;

Xaa13 là alanin, tyrosin hoặc xystein;

Xaa17 là arginin, xystein, hoặc lysin;

Xaa18 là alanin hoặc arginin;

Xaa19 là alanin hoặc xystein;

Xaa21 là axit glutamic hoặc axit aspartic;

Xaa24 là glutamin hoặc asparagin,

Xaa28 là xystein hoặc axit aspartic;

Xaa29 là xystein, histidin, hoặc glutamin;

Xaa30 là xystein hoặc histidin;

Xaa31 là prolin hoặc xystein; và

Xaa40 là xystein hoặc không có mặt.

Ví dụ về peptit có thể bao gồm peptit chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự nêu trong SEQ ID NO.21, 22, 42, 43, 50, 64 đến 71, 75 đến 77, và 96 đến 102; hoặc peptit cấu thành chủ yếu từ các trình tự này, nhưng không chỉ giới hạn ở các trình tự này.

Ngoài ra, trong công thức chung 1, R1 có thể là xystein, GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO.106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO.109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO.110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO.111), PSSGAPPPS (SEQ ID NO.112), PSSGAPPPSG

(SEQ ID NO.113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO.114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO.115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO.116), hoặc PSSGQPPPS (SEQ ID NO.117), hoặc không có mặt; trong công thức chung (1); nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất polynucleotit mã hóa peptit phân lập, vector biểu hiện tái tổ hợp bao gồm polynucleotit, và thể biến nạp bao gồm polynucleotit hoặc vector biểu hiện tái tổ hợp.

Peptit này là như được giải thích trên đây.

Ngoài ra, theo sáng chế, polynucleotit phân lập mã hóa peptit này bao gồm, nằm trong phạm vi của sáng chế, trình tự polynucleotit có độ tương đồng trình tự so với trình tự tương ứng bằng 75% hoặc cao hơn, đặc biệt là 85% hoặc cao hơn, đặc biệt hơn là 90% hoặc cao hơn, và thậm chí đặc biệt hơn là 95% hoặc cao hơn.

Thuật ngữ “độ tương đồng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ độ tương đồng trình tự với trình tự axit amin dạng dài hoặc trình tự axit nucleic dạng dài, và việc so sánh độ tương đồng có thể được thực hiện bằng trực quan hoặc bằng cách sử dụng chương trình so sánh có bán trên thị trường. Bằng cách sử dụng chương trình máy tính có bán trên thị trường, độ tương đồng giữa hai hoặc nhiều trình tự có thể được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%), và độ tương đồng (%) giữa các trình tự liên kế có thể được tính toán.

Thuật ngữ “vector tái tổ hợp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ADN cấu trúc trong đó polynucleotit này mã hóa protein đích, ví dụ, peptit này, được liên kết có điều khiển với trình tự điều hòa thích hợp để cho phép biểu hiện protein đích, ví dụ, peptit này, trong tế bào vật chủ.

Trình tự điều hòa bao gồm vùng khởi đầu hoạt hóa phiên mã, trình tự điều khiển bất kỳ để điều hòa phiên mã, trình tự ghi mã miền gắn kết ARN thông tin ribosom thích hợp, và trình tự để điều hòa kết thúc phiên mã và dịch mã. Sau khi được biến nạp vào tế bào vật chủ thích hợp, vector tái tổ hợp có thể được sao chép hoặc không ảnh hưởng đến chức năng của bộ gen của vật chủ, hoặc có thể được tích hợp vào chính bộ gen của vật chủ.

Vector tái tổ hợp được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là vector này có thể sao chép trong tế bào vật chủ, và vector tái tổ hợp có thể được thiết kế

bằng cách sử dụng vector bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ về vector thông thường được sử dụng có thể bao gồm plasmid tự nhiên hoặc plasmid tái tổ hợp, cosmit, virus, và thực khuẩn thể. Các vector được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể nhưng vector biểu hiện bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng.

Vector tái tổ hợp được sử dụng để chuyển gen tế bào vật chủ để sản xuất peptits theo sáng chế. Ngoài ra, các tế bào đã được biến nạp có thể được sử dụng để khuếch đại các mảnh axit nucleic và vector, hoặc tế bào được chuyển gen này có thể là tế bào hoặc dòng tế bào nuôi cấy được sử dụng để sản xuất peptit theo sáng chế.

Thuật ngữ “biến nạp” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình đưa vector tái tổ hợp chứa polynucleotit mã hóa protein đích vào tế bào vật chủ, nhờ đó cho phép biểu hiện protein mã hóa bởi polynucleotit này trong tế bào vật chủ. Đối với polynucleotit đã được biến nạp, không bị giới hạn là polynucleotit có thể được cài xen vào nhiễm sắc thể và nằm ở nhiễm sắc thể hay nằm ngoài nhiễm sắc thể, miễn là polynucleotit có thể được biểu hiện trong tế bào vật chủ, và cả hai trường hợp đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, polynucleotit bao gồm ADN và ARN mã hóa protein đích. Polynucleotit này có thể được đưa ở dạng bất kỳ miễn là nó có thể được đưa vào tế bào vật chủ và biểu hiện trong đó. Ví dụ, polynucleotit này có thể được đưa vào tế bào vật chủ ở dạng cat-xet biểu hiện, là gen cấu trúc bao gồm toàn bộ các đoạn cơ bản cần để tự biểu hiện. Thông thường, cat-xet biểu hiện chứa vùng khởi đầu được liên kết có điều khiển với polynucleotit này, tín hiệu kết thúc phiên mã, miền gắn kết ribosom, và tín hiệu kết thúc dịch mã. Cat-xet biểu hiện có thể ở dạng vector biểu hiện có khả năng tự sao chép. Ngoài ra, polynucleotit này có thể được đưa nguyên vẹn vào tế bào vật chủ và được liên kết có điều khiển với trình tự cần thiết để biểu hiện trong tế bào vật chủ, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Ngoài ra, thuật ngữ “được liên kết có điều khiển” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình kết nối chức năng giữa trình tự vùng khởi đầu, khởi động và điều hòa phiên mã polynucleotit mã hóa protein đích theo sáng chế, và trình tự gen nêu trên.

Vật chủ thích hợp được sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể miễn là vật chủ này có thể biểu hiện polynucleotit theo sáng chế. Ví dụ về vật chủ thích hợp có thể bao gồm vi khuẩn thuộc chi *Escherichia* như *E. coli*; vi khuẩn thuộc chi *Bacillus* như

Bacillus subtilis; vi khuẩn thuộc chi *Pseudomonas* như *Pseudomonas putida*; yeasts như *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae*, và *Schizosaccharomyces pombe*; tế bào côn trùng như *Spodoptera frugiperda* (Sf9), và tế bào động vật như CHO, COS, và BSC.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất peptit phân lập.

Peptit này là như được giải thích trên đây.

Ngoài ra, peptit theo sáng chế có thể được tổng hợp theo chiều dài mong muốn bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng thiết bị tổng hợp peptit tự động, và có thể được tạo ra bằng thao tác di truyền.

Đặc biệt, peptit theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp tiêu chuẩn, hệ biểu hiện tái tổ hợp, hoặc phương pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực này. Theo đó, peptit theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng phương pháp bất kỳ bao gồm, ví dụ, các phương pháp được mô tả dưới đây:

(a) phương pháp tổng hợp peptit bằng phương pháp pha rắn hoặc pha lỏng hoặc bằng cách lắp ráp mảnh, sau đó phân lập và tinh chế sản phẩm peptit cuối cùng; hoặc

(b) phương pháp biểu hiện axit nucleic cấu trúc mã hóa peptit trong tế bào vật chủ và thu nhận sản phẩm biểu hiện từ dịch nuôi cấy tế bào vật chủ; hoặc

(c) phương pháp thực hiện biểu hiện *in vitro* cấu trúc axit nucleic không chứa tế bào và mã hóa peptit và thu nhận sản phẩm biểu hiện từ đó; hoặc

(d) phương pháp thu nhận các mảnh peptit bằng tổ hợp bất kỳ của các phương pháp (a), (b), và (c), thu nhận peptit bằng cách liên kết các mảnh peptit, sau đó thu nhận peptit.

Theo ví dụ cụ thể hơn, peptit mong muốn có thể được tạo ra bằng thao tác di truyền, mà bao gồm bước tạo ra gen dung hợp ghi mã protein dung hợp, bao gồm phần dung hợp và peptit, biến nạp thể dung hợp thu được vào tế bào vật chủ, biểu hiện protein dung hợp, và phân tách peptit này ra khỏi protein dung hợp bằng cách sử dụng proteaza hoặc hợp chất, tiếp theo là phân lập. Nhằm mục đích này, ví dụ, trình tự ADN ghi mã trình tự axit amin mà có thể được phân tách bằng proteaza như Yếu tố Xa hoặc enterokinaza, CNBr, hoặc hợp chất như hydroxylamin, có thể được cài xen giữa phần dung hợp và polynucleotit mã hóa peptit.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa peptit phân lập.

Peptit này là như được giải thích trên đây.

Đặc biệt, chế phẩm này có thể là dược phẩm, và đặc biệt hơn là dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa.

Thuật ngữ “phòng ngừa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các biện pháp ức chế hoặc làm chậm hội chứng chuyển hóa bằng cách sử dụng peptit hoặc chế phẩm nêu trên, và thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tất cả các biện pháp cải thiện hoặc biến đổi có lợi các triệu chứng của hội chứng chuyển hóa bằng cách sử dụng peptit hoặc chế phẩm nêu trên.

Thuật ngữ “sử dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ quá trình đưa hợp chất cụ thể vào đối tượng bằng phương pháp thích hợp, và đường sử dụng chế phẩm có thể là đường sử dụng thuốc bất kỳ cho phép phân phối chế phẩm đến đích, ví dụ sử dụng qua đường tiêm màng bụng, sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch, sử dụng qua đường tiêm bắp, sử dụng qua đường tiêm dưới da, sử dụng qua đường tiêm trong da, sử dụng qua đường miệng, sử dụng qua đường khu trú, sử dụng qua đường mũi, sử dụng qua đường hô hấp, sử dụng qua đường trực tràng, v.v., nhưng không chỉ giới hạn ở các đường sử dụng này.

Thuật ngữ “hội chứng chuyển hóa” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ triệu chứng của các bệnh khác nhau xuất hiện do rối loạn chuyển hóa mãn tính xuất hiện riêng hoặc kết hợp. Cụ thể, ví dụ về bệnh thuộc hội chứng chuyển hóa có thể bao gồm hội chứng giảm mức dung nạp glucoza, hội chứng tăng cholesterol huyết, rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, bệnh tăng huyết áp, hội chứng xơ cứng động mạch do rối loạn mỡ máu, hội chứng xơ vữa động mạch, hội chứng xơ cứng động mạch, và bệnh mạch vành, nhưng không chỉ giới hạn ở các bệnh lý này.

Thuật ngữ “bệnh béo phì” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ tình trạng bệnh lý tích tụ quá nhiều chất béo trong cơ thể và đối tượng được xem là béo phì khi chỉ số khối lượng cơ thể ($BMI = \text{khối lượng cơ thể, kg} / (\text{chiều cao cơ thể, m})^2$) bằng 25 hoặc cao hơn. Bệnh béo phì thường chủ yếu được gây ra bởi mất cân bằng năng lượng do hấp thu quá nhiều thực phẩm so với tiêu hao năng lượng trong thời gian dài. Bệnh béo phì, là bệnh chuyển hóa ảnh hưởng đến toàn bộ cơ thể, tăng nguy cơ tiến triển bệnh đái tháo đường và tăng lipit máu, làm tăng nguy cơ mắc các rối loạn chức năng tình dục, chứng viêm khớp,

và bệnh tim mạch, và có liên quan đến phát triển bệnh ung thư trong một số trường hợp.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất mang, tá dược, hoặc tá dược pha loãng dược dụng. Chất mang, tá dược, hoặc tá dược pha loãng dược dụng có thể không có trong tự nhiên.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất ở lượng vừa đủ để tạo ra tác dụng điều trị và không gây ra các tác dụng không mong muốn, và có thể có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên các yếu tố đã biết, như loại bệnh, tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính, khả năng miễn cảm với dược chất của người bệnh, đường sử dụng thuốc, phương pháp sử dụng, tần suất sử dụng, thời gian điều trị, dược chất được phối trộn hoặc sử dụng đồng thời, v.v..

Dược phẩm chứa peptit theo sáng chế có thể còn chứa chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể bao gồm, để sử dụng qua đường miệng, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã, tá dược, chất hòa tan, chất phân tán, chất làm ổn định, chất tạo huyền dịch, chất tạo màu, chất điều hương, v.v.; để sử dụng qua đường tiêm, chất tạo đệm, chất bảo quản, chất giảm đau, chất hòa tan, chất đẳng trương, chất làm ổn định, v.v., có thể được kết hợp để sử dụng; và để sử dụng khu trú, chất nền, tá dược, chất làm trơn, chất bảo quản, v.v..

Chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng bào chế khác nhau bằng cách kết hợp với chất mang dược dụng nêu trên. Ví dụ, để sử dụng qua đường miệng, chế phẩm có thể được bào chế thành dạng viên nén, viên ngậm, viên nang, viên ngọt, hỗn dịch, si-rô, viên nhện, v.v.. Để sử dụng qua đường tiêm, chế phẩm có thể được bào chế thành ống tiêm đơn liều hoặc đồ chứa đa liều. Chế phẩm cũng có thể được bào chế thành chế phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch, viên nén, viên tròn, viên nang, giải phóng kéo dài, v.v..

Hơn nữa, ví dụ về chất mang, tá dược, và tá dược pha loãng thích hợp có thể bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, gồm acaxia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, nước, methyl hydroxybenzoat, propyl hydroxybenzoat, talc, magie stearat, dầu khoáng, v.v.. Ngoài ra, chế phẩm có thể còn

chứa chất độn, chất chống đông, chất làm trơn, chất tạo ẩm, chất điều hương, chất bảo quản, v.v..

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng thuốc bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm viên nén, viên tròn, thuốc bột, thuốc cốm, viên nang, hỗn dịch, thuốc lỏng để sử dụng bên trong cơ thể, nhũ tương, si-rô, dung dịch nước vô trùng, dung dịch chứa dung môi không phải là nước, chế phẩm đông khô, và thuốc đạn.

Ngoài ra, chế phẩm có thể được bào chế thành dạng liều đơn vị thích hợp cho cơ thể của người bệnh, và đặc biệt là được bào chế thành dược phẩm hữu ích cho dược chất peptit theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực dược phẩm để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, như sử dụng qua da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm động mạch, tiêm vào tủy sống, tiêm vào nội tủy mạc, tiêm vào não thất, tiêm vào phổi, tiêm qua da, tiêm dưới da, tiêm màng bụng, trong mũi, trong dạ dày, tại chỗ, dưới lưỡi, âm đạo, hoặc trực tràng, nhưng không chỉ giới hạn ở các đường sử dụng này.

Ngoài ra, peptit có thể được sử dụng bằng cách trộn với các chất mang dược dụng khác nhau như dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung môi hữu cơ. Để làm tăng độ ổn định hoặc khả năng hấp thu, carbohydrat, như glucoza, sucroza, hoặc dextran, chất chống oxy hóa, như axit ascorbic hoặc glutathion, chất tạo phức chelat, protein có khối lượng phân tử thấp, hoặc các chất ổn định khác có thể được sử dụng làm dược chất.

Liều và tần suất sử dụng dược phẩm theo sáng chế được xác định dựa vào loại hoạt chất cụ thể, cùng với các yếu tố khác nhau, như bệnh cần điều trị, đường sử dụng thuốc, tuổi, giới tính, và thể trọng của đối tượng bị bệnh, và mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Tổng liều hữu hiệu của chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng bị bệnh ở dạng đơn liều hoặc có thể sử dụng trong thời gian dài theo chế độ đa liều theo phác đồ điều trị cách quãng. Trong dược phẩm theo sáng chế, hàm lượng của hoạt chất có thể thay đổi phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh. Đặc biệt, tổng liều hàng ngày của peptit theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 0,0001mg đến 500mg/kg thể trọng của đối tượng bị bệnh. Tuy nhiên, liều hữu hiệu của peptit được xác định dựa trên các yếu tố khác nhau bao gồm độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính của đối tượng bị bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, chế độ dinh dưỡng, và tốc độ

tiết, ngoài đường sử dụng thuốc và tần suất điều trị bằng dược phẩm. Về vấn đề này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được liều hữu hiệu thích hợp để sử dụng dược phẩm theo sáng chế. Dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể bởi dạng bào chế, đường sử dụng thuốc và phương pháp sử dụng cụ thể, miễn là dược phẩm này có được các hiệu quả theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế có thời gian hiệu lực và nồng độ tác dụng *in vivo* rất cao, do đó tần suất sử dụng dược phẩm theo sáng chế có thể được giảm đáng kể.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng peptit phân lập hoặc chế phẩm chứa peptit phân lập. Bệnh cần điều trị có thể là hội chứng chuyển hóa.

Peptit phân lập, hoặc chế phẩm chứa chúng, hội chứng chuyển hóa và phương pháp điều trị chúng là như được mô tả trên đây.

Thuật ngữ “đối tượng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ đối tượng bị hội chứng chuyển hóa, và đối tượng hội chứng chuyển hóa là động vật có vú bao gồm người, chuột cống, gia súc, v.v., có hoặc có nguy cơ bị hội chứng chuyển hóa, nhưng đối tượng bất kỳ có thể được điều trị bằng peptit theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa peptit này cũng nằm trong phạm vi của sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa peptit này. Tổng liều hàng ngày của chế phẩm có thể được xác định thích hợp bởi nhân viên y tế, và chế phẩm này có thể được sử dụng một hoặc nhiều lần trong ngày ở dạng chia liều. Tuy nhiên, tốt hơn là liều hữu hiệu cụ thể của chế phẩm được sử dụng cho đối tượng bị bệnh cụ thể được áp dụng khác nhau phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm loại và mức độ đáp ứng cần đạt được, chế phẩm cụ thể bao gồm dược chất được sử dụng kết hợp, tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính của đối tượng bị bệnh và chế độ dinh dưỡng, thời gian sử dụng và đường sử dụng thuốc, tốc độ tiết của chế phẩm, thời gian điều trị, các dược chất khác được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với chế phẩm cụ thể được sử dụng, và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực này.

Sáng chế cũng mô tả sử dụng peptit phân lập theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa peptit này để sản xuất thuốc. Thuốc này có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa.

Peptit phân lập hoặc chế phẩm và hội chứng chuyển hóa là như được mô tả trên đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể

Các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có hoạt tính đối với tất cả các GLP-1, thụ thể GIP, và thụ thể glucagon được điều chế và có trình tự axit amin được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

SEQ ID NO.	Trình tự	Thông tin
1	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F I A W L V K G C	
2	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A Q K E F I A W L V K G C	
3	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q A A K Q F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
4	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G C	
5	H X Q G T F T S D V S S Y L L G Q Q Q K E F I A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
6	H X Q G T F T S D V S S Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
7	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A K E F V A W L L K G C	
8	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L K G C	
9	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G C	
10	H X Q G T F T S D V S K Y L D G Q A A Q E F V A W L L A G G G P S S G A P P P S C	
11	CA G E G T F T S D L S K Y L D S R R Q Q L F V Q W L K A G G P S S G A P P P S H G	
12	CA G E G T F I S D L S K Y M D E Q A V Q L F V E W L M A G G P S S G A P P P S H G	
13	CA G E G T F I S D Y S I Q L D E I A V Q D F V E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
14	CA G Q G T F T S D Y S I Q L D E I A V R	

	D F V E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
15	CA G Q G T F T S D L S K Q M D E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
16	CA G Q G T F T S D L S K Q M D S E A Q Q L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
17	CA G Q G T F T S D L S K Q M D E E R A R E F I E W L L A Q K P S S G A P P P S H G	
18	CA G Q G T F T S D L S K Q M D S E R A R E F I E W L K N T G P S S G A P P P S H G	
19	CA G Q G T F T S D L S I Q Y D S E H Q R D F I E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
20	CA G Q G T F T S D L S I Q Y E E E A Q Q D F V E W L K D T G P S S G A P P P S H G	
21	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
22	Y X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
23	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L L A Q K G K K N D W K H N I T	Tạo thành vòng
24	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R A K E F V Q W L K N G G P S S G A P P P S	Tạo thành vòng
25	H X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
26	H X Q G T F T S D C S K Y L D S R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
27	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E R A C Q D F V Q W L L D Q G G P S S G A P P P S	
28	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A Q E F V C W L L A Q K G K K N D W K H N I T	
29	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A A K E F V Q W L L N T C	Tạo thành vòng
30	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A Q K E F V Q W L L D T C	Tạo thành vòng
31	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A C K E F V Q W L L A Q	Tạo thành vòng
32	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K A C K D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	Tạo thành vòng
33	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng
34	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng
35	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T K C	Tạo thành vòng
36	H X Q G T F T S D Y S K Y L C E K R Q K E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	Tạo thành vòng
37	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E C R Q K E F V Q W L L N G G P S S G A P P P S G	Tạo thành vòng

38	CA X Q G T F T S D K S S Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S S	
39	H X Q G T F T S D Y S K Y L D G Q H A Q C F V A W L L A G G G P S S G A P P P S	
40	H X Q G T F T S D K S K Y L D E R A C Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
41	H X Q G T F T S D K S K Y L D E C A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
42	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
43	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H C S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
44	H G Q G T F T S D C S K Q L D G Q A A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
45	H G Q G T F T S D C S K Y M D G Q A A Q D F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
46	H G Q G T F T S D C S K Y L D E Q H A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
47	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q E F V A W L L A G G P S S G A P P P S	
48	H G Q G T F T S D C S K Y L D G Q R A Q D F V N W L L A G G P S S G A P P P S	
49	CA X Q G T F T S D Y S I C M D E I H Q K D F V N W L L N T K	Tạo thành vòng
50	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
51	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T C	Tạo thành vòng
52	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L D T C	Tạo thành vòng
53	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
54	H X E G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V D W L L A E C	Tạo thành vòng
55	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
56	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
57	H X Q G T F T S D Y S I A M D E I H Q K D F V N W L L N T C	Tạo thành vòng
58	H X Q G T F T S D Y S K Y L D E K R Q K E F V Q W L L N T K C	Tạo thành vòng
59	CA X Q G T F T S D Y S I C M D E K H Q K D F V N W L L N T K	Tạo thành vòng
60	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E K H C K D F V N W L L N T K	Tạo thành vòng
61	CA X Q G T F T S D Y S I A M D E I A C K D F V N W L L N T K	Tạo thành vòng
62	CA X Q G T F T S D K S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
63	CA X Q G T F T S D C S K Y L D E R A A Q D F V Q W L L D G G P S S G A P P P S	
64	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D E C A A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
65	H X Q G T F T S D Y S K C L D E K R A K E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng

66	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C R A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
67	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C A A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
68	Y X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
69	Y X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> R A A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
70	Y X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> K R A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
71	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> R A C <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
72	Y X Q G T F T S D C S K Y L D <u>E</u> R A A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
73	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> C R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
74	CA X Q G T F T S D Y S K C L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
75	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
76	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
77	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
78	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T K C	Tạo thành vòng
79	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng
80	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E K C	Tạo thành vòng
81	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T C	Tạo thành vòng
82	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T C	Tạo thành vòng
83	CA X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
84	CA X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E C	Tạo thành vòng
85	CA X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
86	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q C	Tạo thành vòng
87	CA X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T C	Tạo thành vòng
88	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T K C	Tạo thành vòng
89	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T K C	Tạo thành vòng
90	CA X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng
91	CA X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E K C	Tạo thành vòng
92	CA X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng
93	CA X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q K C	Tạo thành vòng

94	CA X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K C	Tạo thành vòng
95	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L C H H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
96	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H C P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
97	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D C H P S S G Q P P P S	Tạo thành vòng
98	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
99	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
100	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V Q W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
101	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng
102	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Tạo thành vòng

Trong các trình tự được mô tả trong Bảng 1, axit amin được ký hiệu bằng X là axit aminoisobutyric, là axit amin không có trong tự nhiên; các axit amin được gạch chân thể hiện sự tạo vòng giữa các axit amin được gạch chân; CA là 4-imidazoaxetyl; và Y là tyrosin.

Ví dụ 2: Đo hoạt tính *in vivo* của chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể

Hoạt tính của các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1 được đo bằng phương pháp đo hoạt tính tế bào *in vitro* bằng cách sử dụng các dòng tế bào, trong đó thụ thể GLP-1, thụ thể glucagon, và thụ thể GIP tương ứng được biến nạp vào.

Mỗi dòng tế bào nêu trên là dòng tế bào trong đó các gen mã hóa thụ thể GLP-1 của người, thụ thể glucagon của người, và thụ thể GIP của người được biến nạp và biểu hiện tương ứng trong tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO), do đó thích hợp để đo hoạt tính của GLP-1, glucagon, và GIP. Theo đó, hoạt tính đối với mỗi peptit được đo bằng cách sử dụng dòng tế bào được biến nạp tương ứng.

Để đo hoạt tính GLP-1 của các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1, GLP-1 của người được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 50nM đến 0,000048nM, và các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1 được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 400nM đến 0,00038nM.

Dịch nuôi cấy được loại bỏ khỏi các tế bào CHO được nuôi cấy, trong đó thụ thể

GLP-1 của người được biểu hiện, và mỗi hợp chất đã được pha loãng liên tiếp được bổ sung tương ứng vào tế bào CHO ở thể tích bằng 5 μ L. Sau đó, dung dịch đệm chứa kháng thể AMP mạch vòng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 5 μ L và nuôi cấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phát hiện chứa dung dịch đệm phân giải tế bào được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 10 μ L để phân giải tế bào và phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Các sản phẩm phân giải tế bào, khi kết thúc phản ứng, được định lượng bằng kit LANCE AMP mạch vòng (PerkinElmer, USA) để tính toán trị số EC₅₀ thông qua AMP mạch vòng tích tụ, và các trị số này được so sánh với nhau. Hoạt lực tương đối so với thụ thể GLP-1 của người được thể hiện trong Bảng 2 sau.

Để đo hoạt tính glucagon của các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1, glucagon của người được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 50nM đến 0,000048nM, và các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1 và ví dụ 2 được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 400nM đến 0,00038nM.

Dịch nuôi cấy được loại bỏ khỏi các tế bào CHO được nuôi cấy, trong đó thụ thể glucagon của người được biểu hiện, và mỗi hợp chất đã được pha loãng liên tiếp được bổ sung tương ứng vào tế bào CHO ở thể tích bằng 5 μ L. Sau đó, dung dịch đệm chứa kháng thể AMP mạch vòng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 5 μ L và nuôi cấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phát hiện chứa dung dịch đệm phân giải tế bào được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 10 μ L để phân giải tế bào và phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Các sản phẩm phân giải tế bào, khi kết thúc phản ứng, được định lượng bằng kit LANCE AMP mạch vòng (PerkinElmer, USA) để tính toán trị số EC₅₀ thông qua AMP mạch vòng tích tụ, và các trị số này được so sánh với nhau. Hoạt lực tương đối so với glucagon của người được thể hiện trong Bảng 2 sau.

Để đo hoạt tính GIP của các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1, GIP của người được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 50nM đến 0,000048nM, và các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể điều chế được trong Ví dụ 1 được pha loãng liên tiếp ở tỷ lệ pha loãng bằng 4 từ nồng độ 400nM đến 0,00038nM.

Dịch nuôi cấy được loại bỏ khỏi các tế bào CHO được nuôi cấy, trong đó thụ thể GIP của người được biểu hiện, và mỗi hợp chất đã được pha loãng liên tiếp được bổ sung

tương ứng vào tế bào CHO ở thể tích bằng 5 μ L. Sau đó, dung dịch đệm chứa kháng thể AMP mạch vòng được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 5 μ L và nuôi cấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phát hiện chứa dung dịch đệm phân giải tế bào được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở thể tích bằng 10 μ L để phân giải tế bào và phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Các sản phẩm phân giải tế bào, khi kết thúc phản ứng, được định lượng bằng kit LANCE AMP mạch vòng (PerkinElmer, USA) để tính toán trị số EC₅₀ thông qua AMP mạch vòng tích tụ, và các trị số này được so sánh với nhau. Hoạt lực tương đối so với polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc glucoza của người được thể hiện trong Bảng 2 sau.

Bảng 2

SEQ ID NO.	Hoạt tính <i>in vitro</i> so với peptit nguyên thể (%)		
	so với GLP-1	so với glucagon	so với GIP
1	3,2	< 0,1	< 0,1
2	5,9	< 0,1	< 0,1
3	1,8	< 0,1	< 0,1
4	8,5	< 0,1	< 0,1
5	42,1	< 0,1	< 0,1
6	17,0	< 0,1	< 0,1
7	13,7	< 0,1	< 0,1
8	14,2	0,10	< 0,1
9	32,1	0,13	< 0,1
10	46,0	< 0,1	< 0,1
11	1,4	< 0,1	< 0,1
12	0,4	< 0,1	< 0,1
13	< 0,1	< 0,1	< 0,1
14	28,0	< 0,1	< 0,1
15	79,2	< 0,1	< 0,1
16	2,1	< 0,1	< 0,1
17	0,2	< 0,1	< 0,1
18	< 0,1	< 0,1	< 0,1
19	< 0,1	< 0,1	< 0,1
20	< 0,1	< 0,1	< 0,1
21	17,8	267	22,7
22	20,1	140	59,7
23	4,01	9,3	< 0,1
24	41,2	9,3	< 0,1
25	82,6	0,1	< 0,1
26	64,5	0,2	< 0,1
27	83,1	0,8	0,9
28	17,2	1,6	< 0,1
29	38,5	6,0	< 0,1
30	142	0,7	0,8
31	135	2,2	2,4
32	151	1,7	8,8
33	24,5	< 0,1	10,4
34	19,1	0,92	0,6

35	7,5	< 0,1	1,3
36	37,4	0,39	0,2
37	236	6,21	2,2
38	2,3	-	-
39	13,9	0,53	< 0,1
40	75,2	< 0,1	< 0,1
41	34,3	< 0,1	< 0,1
42	33,9	205,8	7,8
43	12,6	88,4	3,70
44	1,3	< 0,1	< 0,1
45	6,6	< 0,1	< 0,1
46	1,4	< 0,1	< 0,1
47	2,4	< 0,1	< 0,1
48	1,5	< 0,1	< 0,1
49	29,8	< 0,1	3,3
50	67,4	50,5	2,7
51	14,4	2,0	0,1
52	44,1	7,5	0,3
53	161	8,4	1,3
54	30,6	1,4	0,1
55	27,1	0,7	2,4
56	57,9	4,9	0,8
57	11,7	< 0,1	0,3
58	39,1	2,6	0,2
59	40,3	< 0,1	4,0
60	106,2	< 0,1	8,2
61	59,8	< 0,1	2,8
62	5,2	< 0,1	< 0,1
63	15,3	< 0,1	< 0,1
64	64,6	60,1	92,9
65	95,4	25,2	11,6
66	15,8	172	17,2
67	28,5	46,2	39,8
68	27,9	8,8	107
69	24,3	9,6	62,8
70	15,1	71,3	64,4
71	90,1	12,7	94,7
72	11,5	1,0	1,6
73	22,6	5,4	3,0
74	12,9	0,9	1,0
75	35,1	8,5	18,0
76	10,3	47,6	11,7
77	38,7	12,2	35,5
78	51,0	14,0	0,12
79	41,5	4,9	1,4
80	8,1	0,0	0,1
81	7,8	0,3	< 0,1
82	9,5	1,1	< 0,1
83	47,3	1,3	0,4
84	4,2	< 0,1	< 0,1
85	4,3	< 0,1	0,3
86	28,4	0,4	0,2
87	0,9	< 0,1	< 0,1
88	9,6	0,3	< 0,1

89	7,1	0,7	< 0,1
90	7,4	< 0,1	< 0,1
91	31,9	16,8	0,3
92	0,8	< 0,1	0,4
93	5,7	0,3	0,7
94	0,5	< 0,1	< 0,1
95	2,1	0,4	< 0,1
96	34,4	194,8	5,2
97	10,5	62,8	2,6
98	28,1	8,2	47,1
99	20,9	14,9	57,7
100	42,2	12,7	118,5
101	23,2	13,9	40,1
102	23,3	29,5	58,0

Các chất tương tự glucagon chứa các chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể có thể hoạt hóa tất cả các thụ thể GLP-1, thụ thể GIP, và thụ thể glucagon, và do đó các chất tương tự glucagon này có thể được sử dụng làm dược phẩm để điều trị cho các đối tượng bị hội chứng chuyển hóa bao gồm bệnh đái tháo đường và bệnh béo phì.

Từ phần mô tả nêu trên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng sáng chế có thể được thực hiện theo các phương án cụ thể khác mà không làm thay đổi bản chất kỹ thuật hoặc các dấu hiệu cơ bản của sáng chế. Về vấn đề này, các phương án cụ thể được đề cập trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Ngược lại, sáng chế không chỉ bao gồm các phương án cụ thể này mà các phương án thay thế, cải biến, tương đương, và các phương án khác có thể nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bằng bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Peptit phân lập có hoạt tính đối với thụ thể glucagon, thụ thể peptit tương tự glucagon-1 (GLP-1), và thụ thể polypeptit kích thích sản sinh insulin phụ thuộc vào glucoza (GIP), trong đó peptit phân lập chứa trình tự axit amin có công thức chung 1 sau:

(SEQ ID NO.103)

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28- Xaa29-Xaa30-R1

trong đó, trong công thức (1),

Xaa1 là His, 4-imidazoaxetyl (CA), hoặc Tyr;

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic, hoặc axit aminoisobutyric (Aib);

Xaa3 là Gln;

Xaa7 là Thr;

Xaa10 là Tyr;

Xaa12 là Lys;

Xaa13 là Tyr, Ala, hoặc Cys;

Xaa14 là Leu hoặc Met;

Xaa15 là Cys, Asp, hoặc Glu;

Xaa16 là Gly hoặc Glu;

Xaa17 là Gln, Arg, Ile, Glu, Cys, hoặc Lys;

Xaa18 là Ala, Arg, hoặc His;

Xaa19 là Ala, Gln, hoặc Cys;

Xaa20 là Lys;

Xaa21 là Glu, Gln, Cys, hoặc Asp;

Xaa23 là Ile hoặc Val;

Xaa24 là Ala, Gln, Cys, hoặc Asn;

Xaa27 là Leu hoặc Lys;

Xaa28 là Cys, Ala, hoặc Asp;

Xaa29 là Cys, Gly, Gln, Thr, Glu, hoặc His;

Xaa30 là Cys, Gly, Lys, hoặc His, hoặc không có mặt; và

R1 là Cys, GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO.106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO.107), hoặc m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO.108), hoặc không có mặt;

trong đó

m là -Cys-, -Pro-, hoặc -Gly-Pro-; và

n là -Cys-, -Gly-, -Ser-, hoặc -His-Gly-, hoặc không có mặt.

2. Peptit phân lập theo điểm 1, trong đó R1 là Cys, GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO.106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO.109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO.110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO.111), PSSGAPPPS (SEQ ID NO.112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO.113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO.114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO.115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO.116), hoặc PSSGQPPPS (SEQ ID NO.117), hoặc không có mặt.

3. Peptit phân lập theo điểm 1, trong đó peptit phân lập được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.21 đến SEQ ID NO.23, SEQ ID NO.30 đến SEQ ID NO.32, SEQ ID NO.34, SEQ ID NO.42, SEQ ID NO.43, SEQ ID NO.50 đến SEQ ID NO.52, SEQ ID NO.56, SEQ ID NO.58, SEQ ID NO.64 đến SEQ ID NO.71, SEQ ID NO.73 đến SEQ ID NO.78, SEQ ID NO.82, SEQ ID NO.86, SEQ ID NO.89, SEQ ID NO.93, và SEQ ID NO.95 đến SEQ ID NO.102.

4. Peptit phân lập theo điểm 3, trong đó peptit phân lập được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.21, SEQ ID NO.22, SEQ ID NO.23, SEQ ID NO.31, SEQ ID NO.32, SEQ ID NO.42, SEQ ID NO.43, SEQ ID NO.50, SEQ ID NO.64 đến SEQ ID NO.71, SEQ ID NO.73 đến SEQ ID NO.77, và SEQ ID NO.96 đến SEQ ID NO.102.

5. Peptit phân lập theo điểm 1, trong đó, trong công thức (1), Xaa13 là Ala, Tyr, hoặc Cys; Xaa15 là Asp hoặc Glu; Xaa17 là Gln, Arg, Cys, hoặc Lys; Xaa18 là Ala, Arg, hoặc His; Xaa21 là Cys, Glu, Gln, hoặc Asp; Xaa23 là Ile hoặc Val; Xaa24 là Cys, Gln, hoặc Asn; Xaa28 là Cys hoặc Asp; Xaa29 là Gln, Cys, hoặc His; và Xaa30 là Cys, Lys, hoặc His.

6. Peptit phân lập theo điểm 1, trong đó, trong công thức (1), Xaa1 là His hoặc 4-imidazoaxetyl; Xaa13 là Ala hoặc Cys; Xaa14 là Met; Xaa15 là Asp; Xaa16 là Glu; Xaa17 là Ile hoặc Lys; Xaa18 là Ala hoặc His; Xaa19 là Gln hoặc Cys; Xaa20 là Lys; Xaa21 là Asp; Xaa23 là Val; Xaa24 là Asn; Xaa28 là Ala; Xaa29 là Gln hoặc Thr; và Xaa30 là Cys hoặc Lys, hoặc không có mặt.

7. Dược phẩm chứa peptit theo điểm 1.

8. Dược phẩm chứa (i) peptit theo điểm 1 để điều trị hội chứng chuyển hóa, trong đó hội chứng chuyển hóa bao gồm rối loạn dung nạp glucoza, tăng cholesterol máu, rối loạn lipid máu, béo phì, đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ cứng động mạch do rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, hoặc bệnh tim mạch vành; và (ii) chất mang, tá dược, hoặc tá dược pha loãng dược dụng.

9. Peptit phân lập theo điểm 1, trong đó peptit phân lập chứa trình tự axit amin có công thức 3 sau:

(SEQ ID NO.105)

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-
Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-
Xaa31-Ser- Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40

trong đó, trong công thức (3),

Xaa1 là His hoặc Tyr;

Xaa2 là axit α -metyl-glutamic hoặc axit aminoisobutyric (Aib);

Xaa13 là Ala, Tyr, hoặc Cys;

Xaa17 là Arg, Cys, hoặc Lys;

Xaa18 là Ala hoặc Arg;

Xaa19 là Ala hoặc Cys;

Xaa21 là Glu hoặc Asp;

Xaa24 là Gln hoặc Asn;

Xaa28 là Cys hoặc Asp;

Xaa29 là Cys, His, hoặc Gln;

Xaa30 là Cys hoặc His;

Xaa31 là Pro hoặc Cys; và

Xaa40 là Cys hoặc không có mặt.

10. Peptit phân lập theo điểm 9, trong đó peptit phân lập được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.21, 22, 42, 43, 50, 64, 66, 67, 70, 71, 76, 77, 96, 97 và 100.

11. Peptit phân lập theo điểm 9, trong đó, trong công thức (3), axit amin thứ 16 và axit amin thứ 20 từ đầu tận cùng N cùng nhau tạo thành vòng.

12. Peptit phân lập theo điểm 9, trong đó Xaa1 là Tyr.

13. Dược phẩm chứa peptit theo điểm 9.

14. Dược phẩm chứa (i) peptit theo điểm 9 để điều trị hội chứng chuyển hóa, trong đó hội chứng chuyển hóa bao gồm rối loạn dung nạp glucoza, tăng cholesterol máu, rối loạn lipid máu, béo phì, đái tháo đường, tăng huyết áp, xơ cứng động mạch do rối loạn lipid máu, xơ vữa động mạch, xơ cứng động mạch, hoặc bệnh tim mạch vành; và (ii) chất mang, tá dược, hoặc tá dược pha loãng dược dụng.

15. Peptit phân lập được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.27-SEQ ID NO.29, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.37, SEQ ID NO.39, SEQ ID NO.53, SEQ ID NO.55, SEQ ID NO.72, SEQ ID NO.79, SEQ ID NO.81, và SEQ ID NO.88.

16. Peptit phân lập theo điểm 15, trong đó peptit được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO.24, SEQ ID NO.29, SEQ ID NO.36, SEQ ID NO.37, SEQ ID NO.81, và SEQ ID NO.88.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> HANMI PHARM. CO., LTD.
 <120> PEPTIT PHẦN LẬP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PEPTIT NÀY
 <130> OPA16301
 <150> KR 10-2015-0191082
 <151> 2015-12-31
 <150> KR 10-2016-0163737
 <151> 2016-12-02
 <160> 118
 <170> KoPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 1
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
 20 25 30
 <210> 2
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 2
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
 20 25 30
 <210> 3
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 3
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 4
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 4
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
 20 25 30
 <210> 5
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

```

<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   5
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 1             5             10             15
Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
      20             25             30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
      35             40
<210>   6
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   6
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 1             5             10             15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
      20             25             30
<210>   7
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   7
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1             5             10             15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
      20             25             30
<210>   8
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   8
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1             5             10             15
Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
      20             25             30
<210>   9
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   9
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1             5             10             15
Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys
      20             25             30
<210>   10
<211>   41
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể

```

<220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 10
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 11
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <400> 11
 Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Gln Gln Leu Phe Val Gln Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 12
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <400> 12
 Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Gln Leu Phe Val Glu Trp Leu Met Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 13
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <400> 13
 Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile Ala Val Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 14
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <400> 14
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

```

<210> 15
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<400> 15
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40
<210> 16
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<400> 16
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
1 5 10 15
Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40
<210> 17
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<400> 17
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
1 5 10 15
Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40
<210> 18
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<400> 18
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
1 5 10 15
Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40
<210> 19
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)

```

<400> 19
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser
 1 5 10 15
 Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 20
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <400> 20
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 21
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 22
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 23
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi

```

<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      23
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
      20             25             30
Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
      35             40
<210>      24
<211>      39
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      24
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35
<210>      25
<211>      39
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>      25
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35
<210>      26
<211>      39
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>      26
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1             5             10             15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35
<210>      27
<211>      40
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>      27
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln Gly Gly Pro
      20             25             30

```

```

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35          40
<210> 28
<211> 41
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400> 28
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1          5          10          15
Lys Arg Ala Gln Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
      20          25          30
Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
      35          40
<210> 29
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 29
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1          5          10          15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
      20          25          30
<210> 30
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 30
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1          5          10          15
Lys Ala Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
      20          25          30
<210> 31
<211> 29
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 31
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1          5          10          15
Lys Ala Cys Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln
      20          25
<210> 32
<211> 39
<212> PRT

```



```

<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   32
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
<210>   33
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   33
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1             5             10             15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
      20             25             30
<210>   34
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   34
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
      20             25             30
<210>   35
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   35
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1             5             10             15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
      20             25             30
<210>   36
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo

```

```

<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   36
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Cys Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35             40
<210>   37
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   37
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Cys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35             40
<210>   38
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (1)
<223>   Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   38
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
35             40
<210>   39
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   39
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1             5             10             15
Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
             20             25             30
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35             40
<210>   40
<211>   39
<212>   PRT

```

```

<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<400>   40
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
  1             5             10             15

Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35
<210>   41
<211>   39
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)

<400>   41
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
  1             5             10             15

Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
      35
<210>   42
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   42
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
  1             5             10             15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
      20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
      35             40
<210>   43
<211>   39
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   43
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
  1             5             10             15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Cys Ser
      20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35
<210>   44

```

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <400> 44
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 45
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <400> 45
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 46
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <400> 46
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 47
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <400> 47
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 48
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <400> 48
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 49
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>

```

<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   49
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
          20           25           30
<210>   50
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   50
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1           5           10           15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
          35           40
<210>   51
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   51
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1           5           10           15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
          20           25           30
<210>   52
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   52
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1           5           10           15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
          20           25           30
<210>   53
<211>   30
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi

```

```

<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng

<400> 53
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1           5           10          15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
      20           25           30

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 54
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1           5           10          15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
      20           25           30

<210> 55
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 55
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1           5           10          15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
      20           25           30

<210> 56
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 56
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1           5           10          15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
      20           25           30

<210> 57
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng

```

```

<400>      57
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
  1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys
      20           25           30

<210>      58
<211>      31
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      58
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
  1           5           10           15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
      20           25           30

<210>      59
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      59
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
  1           5           10           15
Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
      20           25           30

<210>      60
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      60
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
  1           5           10           15
Lys His Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
      20           25           30

<210>      61
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)

```

<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 61
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
 20 25 30
 <210> 62
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 62
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <400> 63
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 64
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 64
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 65
 <211> 39


```

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 65
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1           5           10           15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
          35
<210> 66
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 66
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1           5           10           15
Cys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
          35
<210> 67
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 67
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1           5           10           15
Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
          35
<210> 68
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 68
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1           5           10           15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

```

```

      20      25      30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210> 69
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 69
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1      5      10      15
Arg Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
      20      25      30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210> 70
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 70
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
1      5      10      15
Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
      20      25      30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210> 71
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 71
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1      5      10      15
Arg Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
      20      25      30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210> 72
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)

```

```

<223>    Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>    72
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210>    73
<211>    39
<212>    PRT
<213>    Trình tự nhân tạo
<220>
<223>    Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (1)
<223>    Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (2)
<223>    Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (16)..(20)
<223>    Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>    73
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210>    74
<211>    39
<212>    PRT
<213>    Trình tự nhân tạo
<220>
<223>    Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (1)
<223>    Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (2)
<223>    Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (16)..(20)
<223>    Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>    74
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210>    75
<211>    40
<212>    PRT
<213>    Trình tự nhân tạo
<220>
<223>    Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (2)
<223>    Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>    Trình tự lỗi
<222>    (16)..(20)
<223>    Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>    75
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40

```

```

<210> 76
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 76
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40
<210> 77
<211> 40
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 77
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
             20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40
<210> 78
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 78
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
             20             25             30
<210> 79
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 79
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1             5             10             15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys

```

```

                20                25                30
<210>      80
<211>      31
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      80
His Xaa  Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1              5              10              15
Ile His  Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
                20                25                30

<210>      81
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      81
Xaa Xaa  Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1              5              10              15
Lys Arg  Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
                20                25                30

<210>      82
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      82
Xaa Xaa  Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1              5              10              15
Lys Arg  Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
                20                25                30

<210>      83
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)

```

```

<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 83
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30
<210> 84
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 84
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
20 25 30
<210> 85
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 85
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30
<210> 86
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 86
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30

```

```

<210>      87
<211>      30
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      87
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1         5         10         15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys
20         25         30

<210>      88
<211>      31
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      88
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1         5         10         15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
20         25         30

<210>      89
<211>      31
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (2)
<223>      Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (16)..(20)
<223>      Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>      89
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1         5         10         15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
20         25         30

<210>      90
<211>      31
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo
<220>
<223>      Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>      Trình tự lỗi
<222>      (1)
<223>      Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)

```

```

<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   90
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
           20           25           30

<210>   91
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (1)
<223>   Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   91
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
           20           25           30

<210>   92
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (1)
<223>   Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   92
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
           20           25           30

<210>   93
<211>   31
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (1)
<223>   Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   93
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

```



```

      1           5           10           15
Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
      20           25           30
<210> 94
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (1)
<223> Xaa là axit 4-imidazoaxetyl (CA)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 94
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
      1           5           10           15
Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
      20           25           30
<210> 95
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 95
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
      1           5           10           15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Cys His His Pro Ser
      20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35
<210> 96
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (16)..(20)
<223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400> 96
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
      1           5           10           15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His Cys Pro Ser
      20           25           30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
      35
<210> 97
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221> Trình tự lỗi
<222> (2)
<223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>

```

```

<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   97
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Cys His Pro Ser
          20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
<210>   98
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   98
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40
<210>   99
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   99
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
          20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40
<210>   100
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (2)
<223>   Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (16)..(20)
<223>   Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
<400>   100
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
          20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35             40
<210>   101
<211>   40
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể

```

<220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 101
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 102
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Chất chủ vận hoạt hóa đồng thời ba thụ thể
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit aminoisobutyric (Aib)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)..(20)
 <223> Axit amin ở các vị trí 16 và 20 tạo thành vòng
 <400> 102
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 103
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Công thức chung 1
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là His (H), 4-imidazoaxetyl (CA), hoặc Tyr (Y)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là Gly (G), axit alpha-metyl-glutamic, hoặc Aib(axit aminoisobutyric)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (3)
 <223> Xaa là Glu (E) hoặc Gln (Q)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (7)
 <223> Xaa là Thr (T) hoặc Ile (I)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (10)
 <223> Xaa là Leu (L), Tyr (Y), Lys (K), Cys (C), hoặc Val (V)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (12)
 <223> Xaa là Lys (K), Ser (S), hoặc Ile (I)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (13)
 <223> Xaa là Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A), hoặc Cys (C)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (14)
 <223> Xaa là Leu (L), Met (M), hoặc Tyr (Y)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (15)
 <223> Xaa là Cys (C), Asp (D), Glu (E), hoặc Leu (L)
 <220>

<221> Trình tự lỗi
 <222> (16)
 <223> Xaa là Gly (G), Glu (E), hoặc Ser (S)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (17)
 <223> Xaa là Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C), hoặc Lys (K)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (18)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Arg (R), hoặc His (H)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (19)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Cys (C), hoặc Val (V)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (20)
 <223> Xaa là Lys (K), Gln (Q), hoặc Arg (R)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (21)
 <223> Xaa là Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C), hoặc Asp (D)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (23)
 <223> Xaa là Ile (I) hoặc Val (V)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (24)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N), Asp (D), hoặc Glu (E)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (27)
 <223> Xaa là Val (V), Leu (L), Lys (K), hoặc Met (M)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (28)
 <223> Xaa là Cys (C), Lys (K), Ala (A), Asn (N), hoặc Asp (D)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (29)
 <223> Xaa là Cys (C), Gly (G), Gln (Q), Thr (T), Glu (E), hoặc His (H)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (30)
 <223> Xaa là Cys (C), Gly (G), Lys (K), hoặc His (H), hoặc không có mặt; và Xaa có thể được
 liên kết tiếp với R1, trong đó R1 là Cys (C), GKKNDWKHNIT, m-SSGAPPPS-n, hoặc m-SSGQPPPS-n, hoặc
 không có mặt, và trong đó m là -Cys-, -Pro-, hoặc -Gly-Pro-, và n là -Cys-, -Gly-, -Ser-, hoặc -
 His-Gly-, hoặc không có mặt
 <400> 103
 Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
 <210> 104
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Công thức chung 2
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là His (H), 4-imidazoaxetyl (CA), hoặc Tyr (Y)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là Gly (G), axit alpha-metyl-glutamic, hoặc Aib(axit aminoisobutyric)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (10)
 <223> Xaa là Tyr (Y) hoặc Cys (C)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (13)
 <223> Xaa là Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A), hoặc Cys (C)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi

<222> (14)
 <223> Xaa là Leu (L), Met (M), hoặc Tyr (Y)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (15)
 <223> Xaa là Asp (D), Glu (E), hoặc Leu (L)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (16)
 <223> Xaa là Gly (G), Glu (E), hoặc Ser (S)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (17)
 <223> Xaa là Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C), hoặc Lys (K)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (18)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Arg (R), hoặc His (H)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (19)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Cys (C), hoặc Val (V)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (20)
 <223> Xaa là Lys (K), Gln (Q), hoặc Arg (R)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (21)
 <223> Xaa là Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C), hoặc Asp (D)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (23)
 <223> Xaa là Ile (I) hoặc Val (V)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (24)
 <223> Xaa là Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N), hoặc Glu (E)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (28)
 <223> Xaa là Cys (C), Lys (K), Asn (N), hoặc Asp (D)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (29)
 <223> Xaa là Cys (C), Gly (G), Gln (Q), hoặc His (H)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (30)
 <223> Xaa là Cys (C), Gly (G), Lys (K), hoặc His (H)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (31)
 <223> Xaa là Pro (P) hoặc Cys (C)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (40)
 <223> Xaa là Cys (C), hoặc không có mặt
 <400> 104
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40
 <210> 105
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Công thức chung 3
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (1)
 <223> Xaa là His (H) hoặc Tyr (Y)
 <220>
 <221> Trình tự lỗi
 <222> (2)
 <223> Xaa là axit alpha-methyl-glutamic, hoặc Aib (axit aminoisobutyric)

```

<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (13)
<223>   Xaa là Tyr (Y), Ala (A), hoặc Cys (C)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (17)
<223>   Xaa là Arg (R), Cys (C), hoặc Lys (K)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (18)
<223>   Xaa là Ala (A) hoặc Arg (R)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (19)
<223>   Xaa là Ala (A) hoặc Cys (C)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (21)
<223>   Xaa là Glu (E) hoặc Asp (D)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (24)
<223>   Xaa là Gln (Q) hoặc Asn (N)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (28)
<223>   Xaa là Cys (C) hoặc Asp (D)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (29)
<223>   Xaa là Cys (C), Gln (Q), hoặc His (H)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (30)
<223>   Xaa là Cys (C) hoặc His (H)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (31)
<223>   Xaa là Pro (P) hoặc Cys (C)
<220>
<221>   Trình tự lỗi
<222>   (40)
<223>   Xaa là Cys (C), hoặc không có mặt
<400>
105
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
 1             5             10             15
Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
      20             25             30
Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
35             40
<210>   106
<211>   11
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   R1
<400>   106
Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 1             5             10
<210>   107
<211>   8
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo
<220>
<223>   R1
<400>   107
Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1             5
<210>   108
<211>   8
<212>   PRT
<213>   Trình tự nhân tạo

<220>
<223>   R1
<400>   108
Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 1             5

```

```

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 109
Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5
<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 110
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5 10
<210> 111
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 111
Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
1 5 10
<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 112
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
1 5
<210> 113
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 113
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
1 5 10
<210> 114
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 114
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
1 5 10
<210> 115
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 115
Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
1 5 10
<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 116
Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
1 5
<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> R1
<400> 117

```

```

Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 1          5          10
<210> 118
<211> 29
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 118
His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1          5          10          15
Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
      20          25

```