



(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)



1-0049512

(51)^{2020.01} C07K 14/64; A61K 47/54; A61P 13/12; (13) B
A61P 9/10; A61P 9/14; A61K 38/00;
A61P 3/10

(21) 1-2020-04332

(22) 30/01/2019

(86) PCT/EP2019/052298 30/01/2019

(87) WO2019/149782 A1 08/08/2019

(30) 18305094.7 31/01/2018 EP

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/02/2021 395A

(73) SANOFI (FR)

54 rue La Boétie, 75008 Paris, FR

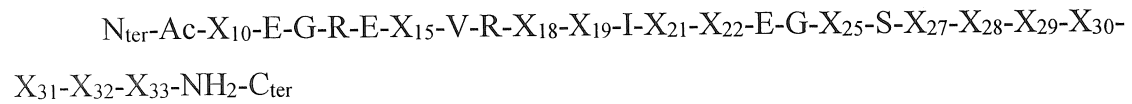
(72) DUCLOS Olivier (FR); ILLIANO Stéphane (FR); MALLART Sergio (FR); MINO-
LETTI-HOCHEPIED Claire (FR); BIANCHI Elisabetta (IT); INGENITO Raffaele
(IT); MAGOTTI Paola (IT); SANTOPRETE Alessia (IT).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) PEPTIT RELAXIN CHUỖI B ĐƯỢC LIPIT HÓA ĐƯỢC CẢI BIẾN VÀ ĐƯỢC
PHẨM CHỨA PEPTIT NÀY

(21) 1-2020-04332

(57) Sáng chế đề cập đến peptit Relaxin chuỗi đơn có hoạt tính sinh học có công thức (I) dưới đây (SEQ ID NO: 105):



hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một peptit Relaxin chuỗi đơn có hoạt tính sinh học theo sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến peptit hoặc dược phẩm của nó theo sáng chế dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2 có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1.

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các phân tử tương tự peptit được lipit hóa của chuỗi B của Relaxin-2 có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa ít nhất các peptit này, và peptit hoặc được phẩm của nó theo sáng chế dùng làm thuốc, và cụ thể là dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể RXFP1, cụ thể hơn là bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ:

- nhóm bao gồm chứng xơ hóa; các bệnh xơ hóa, cụ thể là bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ cứng bì và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; bệnh xơ hóa phổi vô căn; bệnh thận có liên quan chứng xơ hóa; chứng tăng áp phổi và tiền sản giật;

- nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường; và/hoặc

- nhóm bao gồm suy thận, cụ thể là chứng rối loạn chức năng thận ở bệnh xơ gan; bệnh thận mạn tính và tổn thương thận cấp tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Relaxin-2 của người (H2 Relaxin) là một hocmon peptit 6-kDa gồm 53 axit amin. Cấu trúc của hocmon này gồm hai chuỗi polypeptit riêng biệt, tức là H2 Relaxin chuỗi A (SEQ ID NO: 100) và H2 Relaxin chuỗi B (SEQ ID NO: 101) được liên kết chéo bởi hai liên kết disulfua (S-S), với một liên kết S-S thứ ba trong chuỗi nằm ở chuỗi A như sau:

H2 Relaxin chuỗi A: H-Gln-Leu-Tyr-Ser-Ala-Leu-Ala-Asn-Lys-Cys*-Cys**-His-Val-Gly-Cys*-Thr-Lys-Arg-Ser-Leu-Ala-Arg-Phe-Cys***-OH (SEQ ID NO: 100)

H2 Relaxin chuỗi B: H-Asp-Ser-Trp-Met-Glu-Glu-Val-Ile-Lys-Leu-Cys**-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Cys***-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-OH (SEQ ID NO: 101)

trong đó Cys*, Cys** và Cys*** có nghĩa là các liên kết disulfua giữa các cysteine với cùng ký hiệu.

Relaxin-2 là một hormone peptid có nguồn gốc trong tự nhiên được tổng hợp bởi *corpus luteum* với lượng đạt đỉnh trong hệ tuần hoàn trong suốt kỳ ba tháng đầu mang thai ở phụ nữ. Relaxin-2 thuộc họ peptid giống insulin, các thành viên của họ này gây ra nhiều tác dụng sau khi gắn kết với các loại thụ thể khác nhau, được phân loại là các thụ thể peptid họ Relaxin (Relaxin family peptid-RXFP) (RXFP1, RXFP2, RXFP3, và RXFP4).

RXFP1 là thụ thể chính của Relaxin. RXFP1 bao gồm một miền ngoại bào lớn với một phân tử lipoprotein tỷ trọng thấp nhóm A (LDLa) ở đầu amino và 10 miền lặp ngoại bào giàu leuxin (leuxine-rich repeat-LRR), tiếp đó là 7 miền xoắn xuyên màng (7 transmembrane-7TM). Phân tử LDLa của RXFP1 được liên kết với miền LRR thông qua yếu tố liên kết gồm 32 gốc.

Quá trình hoạt hóa RXFP1 là một quá trình phức tạp gồm nhiều bước. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng Arg13, Arg17 và Ile20, của catxet arginin (RxxxRxxI/V, trong đó x là gốc bất kỳ) của H2 Relaxin chuỗi B liên kết với Asp231, Asp279, Glu233 và Glu277 nằm trên LRR4–8 của miền LRR của RXFP1. Việc chỉ gắn kết với phối tử không đủ để hoạt hóa thụ thể. Việc cắt hoặc thay thế ở phân tử LDLa tạo thành thụ thể bất hoạt ngay cả khi gắn kết với miền ngoại bào. Nghiên cứu (Bruell, S. *et al.*, Front. Endocrinol. (Lausanne) 4, 171 (2013)), trao đổi các phân tử LDLa của RXFP1 và RXFP2 đã cho thấy rõ vai trò của yếu tố liên kết trong việc hoạt hóa thụ thể. Các LRR (vị trí ái lực cao) và các vòng ngoài thứ nhất (vị trí ái lực thấp) của các miền xuyên màng tham gia vào việc gắn kết Relaxin, trong khi đó phân tử LDLa cần thiết để hoạt hóa thụ thể có liên quan đến vòng ngoài 2 (Sethi A. *et al.* Nature Communications (2016)).

Ở một vài loài, Relaxin cũng có thể hoạt hóa RXFP2, GPCR chứa đoạn lặp giàu leuxin nguyên thể cho peptid tương tự insulin 3 (insulin-like peptid 3-INSL3). Điều này gợi ý rằng khả năng phản ứng chéo tiềm ẩn có thể có liên quan đến các hoạt tính sinh

học khác nhau của Relaxin, ngay cả khi hiện vẫn chưa có bằng chứng về vai trò sinh lý của Relaxin chỉ tác dụng thông qua RXFP2.

Số liệu công bố hiện nay đã chỉ ra rằng có sự khác nhau về khả năng hoạt hóa RXFP1 của chất chủ vận giữa các loài với sự khác biệt đặc hiệu ở miền ECL3 giữa người và loài gặm nhấm (Huang *et al.* *Frontiers in Endocrinology* 2015 Aug 17;6:128). Tương tự, hoạt tính của chất chủ vận không đối xứng được mô tả ở một vài phân tử bắt chước chuỗi đơn thu được từ Relaxin (Hossain *et al.* *Chem. Sci.*, 2016, 7, 3805). Tuy nhiên, dựa trên danh pháp IUPHAR, RXFP1 là thụ thể liên kết với Gs và con đường truyền tín hiệu chính của RXFP1 dẫn đến hiện tượng tích tụ cAMP (adenosin monophosphat vòng).

Relaxin lần đầu tiên đã được xác định là một hormone thai kỳ không chỉ tham gia vào việc tái tổ chức tử cung và cấy phôi mà còn tham gia vào sự điều chỉnh huyết động của phụ nữ mang thai. Sự điều chỉnh này bao gồm làm giảm sức cản mạch máu, tăng cung lượng tim và tăng GFR, tổ hợp tác dụng nhằm cải thiện hậu tải của tim. Các đặc tính này đã dẫn đến việc sử dụng Relaxin 2 của người tái tổ hợp trong một vài thử nghiệm lâm sàng liên quan đến bệnh suy tim cấp tính.

Các tác dụng tim mạch có lợi của Relaxin, mà được cho là do các thay đổi ở thận và hệ mạch toàn thân, cũng đã được chứng minh ở các bệnh nhân bị suy tim cấp tính và xung huyết trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II. Ở chuột đực và chuột cái có huyết áp bình thường và huyết áp cao khi tỉnh táo, việc sử dụng Relaxin dưới da mạn tính và sử dụng qua đường tĩnh mạch cấp tính đã làm tăng cung lượng tim và co giãn động mạch hệ thống và làm giảm sức cản mạch hệ thống, mà không tác động đến huyết áp động mạch trung bình.

Relaxin cũng đã được thể hiện là làm giảm huyết áp động mạch trung bình ở các mẫu chuột bị cao huyết áp. Các tác dụng đến mạch của Relaxin còn mở rộng đến cả việc cải biến độ co giãn thành mạch thụ động. Việc truyền Relaxin dưới da mạn tính ở chuột cống và chuột nhắt đã làm tăng độ co giãn động mạch ở các trường hợp động mạch thận, màng treo ruột, tử cung và động mạch cảnh nhỏ. Ngoài ra, Relaxin còn có các đặc tính chống xơ hóa ở mẫu động vật bị chứng xơ hóa tim và thận.

Do đó Relaxin có thể có lợi cho các bệnh nhân bị suy tim mạn tính nhờ làm giảm hậu tải và làm giảm hoạt động tim cũng như là cho các bệnh nhân bị chứng tăng

áp phổi, bị suy tim với phân suất tống máu giảm hoặc được bảo toàn và cho các bệnh nhân bị các bệnh xơ hóa bao gồm bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ hóa phổi vô căn và bệnh thận bất kỳ có liên quan đến chứng xơ hóa.

Do đó, rõ ràng là Relaxin-2 rất được ưa thích trong điều trị.

Tuy nhiên, cấu trúc dị dime phức tạp của H2-Relaxin khiến cho quá trình tổng hợp hóa học và tinh chế nó gặp khó khăn điều này dẫn đến hiệu suất sản phẩm cuối cùng thu được thấp (Curr. Opin. Chem. Biol. 2014, 22, 47-55).

Do đó, vẫn còn nhu cầu về việc tạo ra các peptit Relaxin ổn định mà vẫn còn khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1 của Relaxin, và cụ thể hơn là các peptit vẫn có hoạt tính sinh học của Relaxin, trong khi cấu trúc đơn giản hơn so với Relaxin nguyên thể.

Các peptit có cấu trúc đơn giản hơn có thể đòi hỏi các quy trình tổng hợp ít phức tạp hơn và hiệu quả hơn so với H2-Relaxin. Nhờ đó việc tổng hợp H2-Relaxin giúp làm giảm chi phí điều trị.

Hơn nữa, nhờ cấu trúc đơn giản và nhỏ hơn của chúng, các peptit này có thể có khả năng hấp thu tốt hơn so với Relaxin nguyên thể, dẫn đến hoạt tính điều trị *in vivo* được cải thiện.

Một vài phân tử tương tự H2-Relaxin đơn giản đã được mô tả trong tài liệu tham khảo. M.A. Hossain và các đồng tác giả (J. Biol. Chem. (2011), 43, 3755) đã xác định được cấu trúc tối thiểu của H2-Relaxin cho thấy rằng chuỗi B của nó có thể bị cắt cụt tối đa 6 hoặc 7 axit amin ở đầu N với mức giảm hiệu lực tối thiểu. Các cấu trúc được mô tả trong công bố này là các cấu trúc tương tự Relaxin chuỗi kép vẫn rất khó để tổng hợp và không đem lại ưu điểm nào so với H2-Relaxin nguyên thể.

Các nỗ lực khác đã được tiến hành nhằm làm đơn giản hóa các peptit thuộc họ Relaxin. Gần đây, tài liệu M.A. Hossain *et al.* in Chem. Sci. (2016), 7, 3805-3819 và công bố đơn quốc tế số WO2015/157829 đã đề xuất các peptit chủ vận RXFP1 mà chỉ bao gồm H2-Relaxin Chuỗi B. Tuy nhiên, như được minh họa trong sáng chế, các peptit nêu trong công bố đơn quốc tế số WO2015/157829 không có đủ khả năng để hoạt hóa thụ thể RXFP1.

Do đó vẫn còn nhu cầu về các phân tử mới tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2 có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1, cụ thể là có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1 tốt hơn.

Ngoài ra cũng vẫn còn nhu cầu về các peptit Relaxin được cải biến mới có cấu trúc đơn giản, cụ thể là cấu trúc đơn giản hơn so với các peptit Relaxin đã biết, và có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1 tốt hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đạt được các nhu cầu nêu trên.

Các tác giả sáng chế đề xuất các peptit Relaxin được cải biến mới, và cụ thể là các peptit được lipit hóa, có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1 tốt hơn đáng kể so với các peptit đơn giản trong họ Relaxin ban đầu được đề xuất trong giải pháp kỹ thuật đã biết, như được thể hiện trong các ví dụ dưới đây.

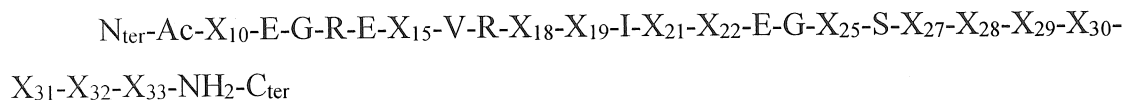
Như được mô tả ở đây, các tác giả sáng chế đã tiến hành một vài cải biến và loại bỏ đối với trình tự axit amin của Relaxin chuỗi B nguyên thể, thu được các peptit ngắn hơn có các đặc tính tốt hơn so với Relaxin nguyên thể và so với các peptit Relaxin đã được đề xuất trong giải pháp kỹ thuật đã biết. Cụ thể là, các thử nghiệm đi kèm đã chứng minh rằng trong khi peptit B7-33 C11.23S (SEQ ID NO: 102) và peptit tương tự nêu trong công bố đơn quốc tế số WO2015/157829, AcB7-33 C11.23S (SEQ ID NO: 103) và KKKK(AcB7-29 C11.23S) (SEQ ID NO: 104) có nồng độ hoạt hóa 50% (EC₅₀) RXFP1 bằng 1641 nM, 929 nM và 206 nM tương ứng, trong thử nghiệm tế bào được sử dụng để chọn lọc các peptit theo sáng chế, thì các giá trị EC₅₀ thu được ở các peptit được lipit hóa theo sáng chế là từ 36,4nM giảm còn 0,07nM. Hơn nữa, phần lớn các peptit thử nghiệm theo sáng chế có giá trị EC₅₀ thấp hơn hoặc bằng 5nM.

Hơn nữa, trong khi giải pháp kỹ thuật đã biết dưới đây gợi ý rằng chuỗi B của relaxin không thể bị cắt cụt hơn 7 axit amin (J. Biol. Chem. (2011), 43, 3755; WO2015/157829) mà không làm giảm đáng kể hiệu lực, các peptit theo sáng chế bị cắt cụt 9 axit amin ở đầu N (Nter) và vẫn có hoạt tính cao trên thụ thể RXFP1.

So với các peptit chủ vận RXFP1 nêu trong WO2015/157829, các peptit theo sáng chế có độ hòa tan ở độ pH 4,5 hoặc pH 7,5, độ ổn định trong máu và huyết tương của người và chuột cống tốt hơn và thời gian bán thải *in-vivo* tốt hơn.

Các đặc tính này sẽ cho phép tạo ra các peptit theo sáng chế có khoảng nồng độ rộng dùng làm thuốc mà vẫn giữ được hiệu quả *in-vivo* của chúng trong một khoảng thời gian dài, cho phép sử dụng một lần một ngày bằng đường trong tĩnh mạch hoặc đường dưới da chẳng hạn.

Do đó, một trong số các mục đích của sáng chế là đề cập đến peptit có công thức (I) dưới đây:



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

X_{10} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm leuxin, axit 2-amino-isobutyric (Aib), Nε-axetyl-lysin (K(Ac)) và α-metyl-leuxin (Mel);

E là axit glutamic (Glu);

G là glyxin (Gly);

R là arginin (Arg);

X_{15} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin (Lys), arginin (Arg), homolysin (Hly), homoarginin (Har), ornithin (Orn), glutamin (Gln), phenylalanin (Phe) và leuxin (Leu);

V là valin (Val);

X_{18} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin (Ala), axit 2-amino-isobutyric (Aib), leuxin (Leu), Nε-axetyl-lysin (K(Ac)) và glutamin (Gln);

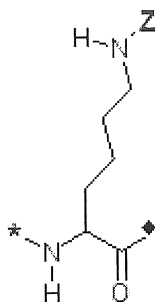
X_{19} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin (Lys), Nε-axetyl-lysin (K(Ac)), xitruilin (Cit), glutamin (Gln), alanin (Ala) và axit 2-amino-isobutyric (Aib);

I là isoleuxin (Ile);

X_{21} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric (Aib) và alanin (Ala);

X_{22} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric (Aib) và isoleuxin (Ile);

X_{25} là cấu trúc sau:

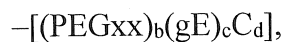


trong đó:

-* là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X_{25} trong công thức (I);

-♦ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X_{25} trong công thức (I); và

Z là nhóm có công thức (II):



b và c độc lập là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

PEG_{xx} độc lập là dẫn xuất polyetylen glycol được chọn từ nhóm bao gồm PEG_2 , PEG_2DGA , và TTDS;

gE là axit gamma-glutamic; và

C_d là nhóm $\text{C}_{12}\text{-C}_{22}$ axyl bão hòa mạch thẳng;

S là serin (Ser);

X_{27} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm threonin (Thr), lysin (Lys), arginin (Arg) và glutamin (Gln);

X_{28} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan (Trp), phenylalanin (Phe), 5-floro-tryptophan ($\text{Trp}(5\text{F})$), 5-cloro-tryptophan ($\text{Trp}(5\text{Cl})$), 5-metoxi-tryptophan ($\text{Trp}(5\text{OMe})$), tyrosin (Tyr), 4-floro-phenylalanin (Pfp), 1-naphtylalanin (1-Nal), 2-naphtylalanin (2-Nal), α -metyl-tryptophan (Mtr), α -metyl-phenylalanin (Mph) và 5-hydroxy-tryptophan (Wox);

X_{29} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin (Ser), D-serin (Dser), axit 2-amino-isobutyric (Aib), threonin (Thr), α -metyl-serin (Mse), Nε-acetyl-lysin (K(Ac)) và valin (Val);

X_{30} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric (Aib), α -metyl-lysin (Mly), D-lysin (Dlys), lysin, homolysin (Hly), ornithin (Orn), arginin (Arg) và α -metyl-arginin (Mar);

X₃₁ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm arginin (Arg), N ω -metyl-arginin (Rme), alanin (Ala), N ω ,N ω '-dimetyl-arginin (Rds, dimetyl arginin đối xứng) và xitruilin (Cit);

X₃₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin (Lys), alanin (Ala), arginin (Arg), N ϵ -axetyl-lysin (K(Ac)) và N ϵ ,N ϵ ,N ϵ -tri-metyl-lysin (Tml); và

X₃₃ là axit amin được chọn từ lysin (Lys), N ϵ -axetyl-lysin (K(Ac)), leuxin (Leu), arginin (Arg) và alanin (Ala);

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án cụ thể sáng chế đề cập đến peptit có công thức (I) hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng trong đó peptit có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1.

Mục đích khác của sáng chế là được phẩm chứa ít nhất một peptit theo sáng chế, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, cùng với ít nhất một chất mang được dụng.

Một mục đích khác của sáng chế đề cập đến peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng, hoặc được phẩm của nó theo sáng chế, dùng làm thuốc.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng hoặc được phẩm của nó theo sáng chế, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể RXFP1, cụ thể hơn là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ:

- nhóm bao gồm chứng xơ hóa; các bệnh xơ hóa, cụ thể là bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ cứng bì và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; bệnh xơ hóa phổi vô căn; bệnh thận có liên quan đến chứng xơ hóa; chứng tăng áp phổi và tiền sản giật;

- nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường; và/hoặc

- nhóm bao gồm suy thận cụ thể là chứng rối loạn chức năng thận ở bệnh xơ gan, bệnh thận mạn tính và tổn thương thận cấp tính.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể được chọn từ nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và

mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 và 2 cho thấy các phương pháp tổng hợp các peptit có trình tự SEQ ID NO: 1-97.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây:

- “X_y” được sử dụng trong công thức theo sáng chế với y có các giá trị khác nhau là axit amin như được xác định trong định nghĩa của công thức này. y chỉ vị trí của axit amin này trong chuỗi B nguyên thể của Relaxin-2. Ví dụ, X₁₀ là axit amin ở vị trí 10 của trình tự axit amin của chuỗi B nguyên thể của Relaxin-2.
- “chất mang được dùng” được dự định dùng cho chất lỏng, đặc biệt là chất lỏng chứa peptit theo sáng chế, để được phẩm có thể dung nạp được về mặt sinh lý, tức là có thể được sử dụng cho từng cơ thể mà không gây độc hoặc sự khó chịu quá mức.
- Peptit “có hoạt tính sinh học” theo sáng chế là peptit có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1.
- Nếu có thể dùng, mỗi axit amin trong các peptit theo sáng chế có thể độc lập là L-axit amin hoặc D-axit amin. Theo một phương án cụ thể, axit amin theo sáng chế là L-axit amin. Theo sáng chế, nếu thông tin liên quan đến dạng L hoặc dạng D của một axit amin nhất định không được đề cập, thì axit amin này là L-axit amin.
- N_{ter} và C_{ter} là các ký hiệu thông thường được sử dụng để lần lượt chỉ đầu tận cùng N của peptit và đầu tận cùng C của peptit theo sáng chế.
- “Peptit” hoặc “peptit Relaxin” theo sáng chế là một peptit Relaxin chuỗi B được lipit hóa đã cải biến theo sáng chế. Cụ thể là, “peptit” hoặc “peptit Relaxin” như vậy có nghĩa là peptit có hoạt tính sinh học, tức là thể hiện hoạt tính sinh học thường có liên quan đến Relaxin và cụ thể là như được chỉ ra trên đây là có khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1. Mức hoạt tính sinh học của Relaxin này được thể hiện bởi các peptit được cải biến theo sáng chế có thể là tương đương hoặc được tăng cường

theo hướng có lợi so với hoạt tính của Relaxin nguyên thể hoặc có nguồn gốc trong tự nhiên, hoặc ngay cả khi so với các peptit Relaxin đã được bộc lộ khác với peptit theo sáng chế.

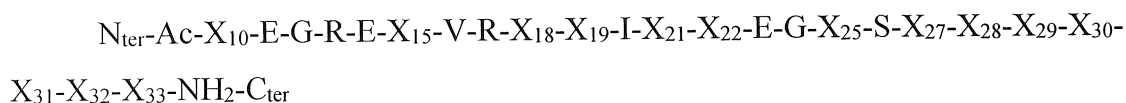
- Thuật ngữ “nguyên thể” như được sử dụng trong sáng chế đối với Relaxin được dùng để chỉ các phân tử dạng tự nhiên hoặc có nguồn gốc trong tự nhiên.
- “Ngăn ngừa” được hiểu là làm giảm nguy cơ biểu hiện của hiện tượng đang được xem xét. Mức giảm này có thể là giảm một phần hoặc toàn bộ, tức là thu được mức nguy cơ thấp hơn mức nguy cơ trước khi sử dụng theo sáng chế.
- “Điều trị” có nghĩa là làm giảm hoặc thậm chí loại trừ được bệnh hoặc tình trạng bệnh không mong muốn đang được xem xét.
- “cá thể” hoặc “bệnh nhân” được dùng để chỉ người hoặc động vật có vú không phải người bị hoặc có thể bị ảnh hưởng với tình trạng bệnh được xem xét theo sáng chế. Cụ thể là, cá thể này là người.

Sáng chế đã tạo ra các peptit được cải biến mới, cụ thể là các peptit được lipit hóa.

Các tác giả sáng chế đã ngạc nhiên phát hiện ra rằng peptit ngắn hơn và được cải biến mạnh theo sáng chế, tức là trình tự axit amin theo sáng chế, có hoạt tính sinh học tốt hơn, cụ thể là khả năng hoạt hóa thụ thể RXFP1 tốt hơn so với Relaxin chuỗi B đơn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các peptit theo sáng chế

Các peptit theo sáng chế được khác biệt bởi chúng có công thức (I):



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

X_{10} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm leuxin, axit 2-amino-isobutyric, Nε-axetyl-lysin và α-metyl-leuxin;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X₁₅ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, arginin, homolysin, homoarginin, ornithin, glutamin, phenylalanin và leuxin;

V là valin;

X₁₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin, axit 2-amino-isobutyric, leuxin, Nε-acetyl-lysin và glutamin;

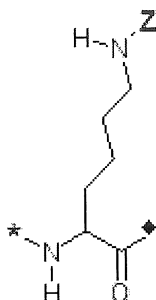
X₁₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, Nε-acetyl-lysin, xitruilin, glutamin, alanin và axit 2-amino-isobutyric;

I là isoleuxin;

X₂₁ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và alanin;

X₂₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và isoleuxin;

X₂₅ là cấu trúc sau:

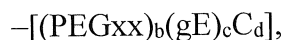


trong đó:

- * là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X₂₅ trong công thức (I);

- ◆ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X₂₅ trong công thức (I); và

Z là nhóm có công thức (II):



b và c độc lập là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

PEG_{xx} độc lập là dẫn xuất polyetylen glycol được chọn từ nhóm bao gồm PEG₂, PEG₂DGA, và TTDS;

gE là axit gamma-glutamic; và

C_d là nhóm C₁₂-C₂₂ axyl bão hòa mạch thẳng;

S là serin;

X₂₇ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm threonin, lysin, arginin và glutamin;

X₂₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan, phenylalanin, 5-floro-tryptophan, 5-cloro-tryptophan, 5-metoxi-tryptophan, tyrosin, 4-floro-phenylalanin, 1-naphtylalanin, 2-naphtylalanin, α -metyl-tryptophan, α -metyl-phenylalanin và 5-hydroxy-tryptophan;

X₂₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin, D-serin, axit 2-amino-isobutyric, threonin, α -metyl-serin, N ϵ -axetyl-lysin và valin;

X₃₀ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric, α -metyl-lysin, D-lysin, lysin, homolysin, ornithin, arginin và α -metyl-arginin;

X₃₁ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm arginin, N ω -metyl-arginin, alanin, N ω ,N ω' -dimetyl-arginin và xitrulin;

X₃₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin, arginin, N ϵ -axetyl-lysin và N ϵ ,N ϵ ,N ϵ -tri-metyl-lysin;

X₃₃ là axit amin được chọn từ lysin, N ϵ -axetyl-lysin, leuxin, arginin và alanin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các muối của các peptit có công thức (I) hoặc (Ia) nêu ở đây, theo một phương án các muối được dụng, ví dụ các muối là sản phẩm cộng axit với các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulphuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit percloric, axit thioxyanic và axit boric; hoặc với axit hữu cơ như axit focmic, axit axetic, axit trifloroaxetic, axit propionic, axit glycolic, axit xitric, axit tactric, axit succinic, axit gluconic, axit lactic, axit malonic, axit fumaric, axit antranilic, axit benzoic, axit xinamic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic và axit sulfanilic; và các muối với các kim loại như kim loại kiềm, ví dụ natri, kali, lithi, kẽm, và nhôm.

Theo một phương án các muối của các peptit là các muối được dụng, ví dụ các sản phẩm cộng axit với axit clohydric, axit sulphuric, axit phosphoric, axit focmic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit xitric, axit tactric, axit succinic, axit gluconic, axit lactic, axit malonic, axit fumaric, axit antranilic, axit benzoic, axit xinamic, axit

benzenesulfonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalensulfonic và axit sulfanilic; và các muối với kim loại như kim loại kiềm, ví dụ natri, kali, lithi và kẽm.

Sáng chế cũng đề cập đến các solvat, theo một phương án các solvat được dụng của các peptit có công thức (I) hoặc (Ia) trên đây.

Các solvat có nghĩa là các phức hợp của các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng với các phân tử dung môi, ví dụ các phân tử dung môi hữu cơ và/hoặc nước.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế cũng đề cập đến muối hoặc solvat được dụng của các peptit theo sáng chế.

Như được mô tả, peptit theo sáng chế là trình tự axit amin.

Theo danh pháp polypeptit chuẩn (J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969)), các thuật ngữ viết tắt của các gốc α -axit amin được sử dụng trong sáng chế là như sau:

Mã một chữ cái	Mã ba chữ cái	Axit amin
A	Ala	Alanin
C	Cys	Xystein
D	Asp	Axit Aspartic hoặc aspartat
E	Glu	Axit Glutamic hoặc glutamat
F	Phe	Phenylalanin
G	Gly	Glyxin
H	His	Histidin
I	Ile	Isoleuxin
K	Lys	Lysin
L	Leu	Leuxin
M	Met	Methionin
N	Asn	Asparagin
P	Pro	Prolin
Q	Gln	Glutamin
R	Arg	Arginin
S	Ser	Serin
T	Thr	Threonin
V	Val	Valin
W	Trp	Tryptophan
Y	Tyr	Tyrosin

Đối với các axit amin không tự nhiên hoặc được cải biến, các thuật ngữ viết tắt sau được sử dụng:

Aib	axit 2-amino-isobutyric
Cit	Xitruilin
Dser	D-serin
Dlys	D-lysin
Har	Homoarginin
Hly	Homolysin
Hph	Homophenylalanin
gE	Axit γ -Glutamic (axit Glutamic được liên kết bởi nhóm chức axit γ -cacboxylic của nó)
Nle	Norleuxin, axit 2-amino hexanoic
K(Ac)	N ϵ -Axetyl-lysin, axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
Mar	α -Metyl-arginin
Mel	α -Metyl-leuxin
Mly	α -Metyl-lysin
Mph	α -Metyl-phenylalanin
Mse	α -Metyl-serin
Mtr	α -Metyl-tryptophan
1-Nal	1-Naphtylalanin
2-Nal	2-Naphtylalanin
Orn	Ornithin
Pfp	4-Floro-phenylalanin
Rds	N ω , N ω' -dimetyl-arginin (đối xứng)
Rme	N ω -metyl-arginin
Tml	N ϵ ,N ϵ ,N ϵ -trimetyl-lysin
Trp(5-Cl) hoặc Trp(5Cl)	5-Clorotryptophan
Trp(5-F) hoặc Trp(5F)	5-Florotryptophan
Trp(5-OMe) hoặc Trp(5OMe)	5-Metoxitryptophan
Wox	5-Hydroxy-tryptophan

Trong tất cả các công thức theo sáng chế, trong đó trình tự axit amin được thể hiện bằng cách sử dụng các thuật ngữ viết tắt nêu trên và các cách thể hiện X_y như X_{18} chẳng hạn, hướng trái và phải là theo hướng thông thường của đầu amino đến đầu cacboxy.

Do đó, ví dụ, với X_{28} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan, 5-floro-tryptophan, 5-cloro-tryptophan, 5-metoxi-tryptophan, tyrosin, phenylalanin, 4-

floro-phenylalanin, 1-naphtylalanin, 2-naphtylalanin, α -metyl-tryptophan, α -metyl-phenylalanin và 5-hydroxy-tryptophan, thì đầu N hoặc nhóm amin của axit amin này được liên kết với axit amin được thể hiện bởi X_{27} và đầu C hoặc nhóm cacboxyl của axit amin này được liên kết với axit amin được thể hiện bởi X_{29} .

Ở đầu tận cùng N của nó (N_{ter}), peptit theo sáng chế được thể bằng nhóm axetyl (Ac): $\text{CH}_3\text{C(O)-}$.

Ở đầu tận cùng C của nó (C_{ter}), peptit theo sáng chế được thể bằng nhóm $-\text{NH}_2$.

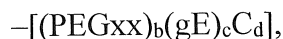
Ở vị trí X_{25} của nó, peptit theo sáng chế bao gồm cấu trúc sau:



Cấu trúc này tương ứng với axit amin lysin trong đó:

- nguyên tử nitơ alpha (α) (*) được liên kết với phần trước của peptit, tức là với nhóm trong N_{ter} của X_{25} trên cơ sở hướng $N_{\text{ter}}-C_{\text{ter}}$ được thể hiện trong công thức theo sáng chế, thông qua liên kết cộng hóa trị, cụ thể là thông qua liên kết peptit, tức là với glyxin ở vị trí 24 (X_{24});
- nguyên tử cacbon của nhóm cacboxyl (◆) được liên kết với phần peptit sau vị trí X_{25} , tức là với nhóm trong C_{ter} của X_{25} trên cơ sở hướng $N_{\text{ter}}-C_{\text{ter}}$ được thể hiện trong công thức theo sáng chế, thông qua liên kết cộng hóa trị, cụ thể là thông qua liên kết peptit, tức là với serin ở vị trí 26 (X_{26}); và
- nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó được liên kết với nhóm Z.

Nhóm Z này được xác định là có công thức (II):



Trong công thức (II), – là một liên kết cộng hóa trị với nguyên tử nitơ của chuỗi bên của cấu trúc lysin trong X_{25} .

b và c độc lập là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, cụ thể là 2, 3, 4 hoặc 5.

Theo một phương án cụ thể, b là 2, 3, 4 hoặc 5.

Theo một phương án cụ thể, c là 2, 3 hoặc 4.

Theo một phương án được ưu tiên, b là 2, 3, 4 hoặc 5 và c độc lập là 2, 3 hoặc 4.

PEG_{xx} trong công thức theo sáng chế độc lập là dẫn xuất polyetylen glycol được chọn từ nhóm bao gồm PEG₂, PEG₂DGA và TTDS.

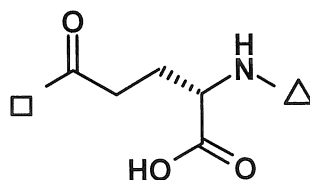
Các nhóm này được xác định như sau:

Thuật ngữ viết tắt	Cấu trúc	Tên IUPAC
PEG ₂		2-[2-(2-aminoethoxy)ethoxy]acetyl
PEG ₂ DGA		2-[2-[3-[2-[2-(3-aminopropoxy)ethoxy]ethoxy]propylamino]-2-oxoethoxy]acetyl
TTDS		4-[3-[2-[2-(3-aminopropoxy)ethoxy]ethoxy]propylamino]-4-oxo-butanoyl

trong đó, trong nhóm (PEG_{xx})_b của công thức (II), Δ là liên kết cộng hóa trị với nhóm (gE)_c và $\square$ là liên kết cộng hóa trị liên kết nhóm có công thức (II) với nguyên tử nitơ của chuỗi bên của cấu trúc lysin trong X₂₅.

Theo một phương án cụ thể, (PEG_{xx})_b là dẫn xuất polyetylen glycol được chọn từ nhóm bao gồm (TTDS)₂, (TTDS)₃, (PEG₂DGA)₃, (PEG₂)₃, (PEG₂)₄ và (PEG₂)₅.

Như nêu trên, gE, mà cũng có thể được thể hiện là γ E, gGlu hoặc γ Glu, là một axit gamma-Glutamic. Axit amin này có cấu trúc sau:



trong đó, nếu được thể hiện trong công thức (II) là (gE)_c, thì Δ là liên kết cộng hóa trị với C_d và $\square$ là liên kết cộng hóa trị với nhóm (PEG_{xx})_b.

C_d là nhóm C_{12} - C_{22} axyl bão hòa mạch thẳng, cụ thể là nhóm axyl bão hòa mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta), C_{18} (Stea), C_{20} (Eico) và C_{22} (Doco) axyl. Theo một phương án, C_k là nhóm axyl bão hòa mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta) hoặc C_{18} (Stea) axyl, cụ thể là nhóm C_{14} , C_{16} hoặc C_{18} axyl bão hòa mạch thẳng, và thậm chí cụ thể hơn là nhóm C_{16} hoặc C_{18} axyl mạch thẳng.

Theo một phương án cụ thể, C_d là nhóm C_{12} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{12} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm lauroyl (cũng được thể hiện là “Lau” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể, C_d là nhóm C_{14} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{14} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm Myristoyl (cũng được thể hiện là “Myr” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể, C_d là nhóm C_{15} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{15} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm pentadecanoyl (cũng được thể hiện là “Penta” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể, C_d là nhóm C_{16} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{16} axyl bão hòa mạch thẳng là nhóm palmitoyl (cũng được thể hiện là “Palm” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể, C_d là nhóm C_{17} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{17} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm heptadecanoyl (cũng được thể hiện là “Hepta” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể khác, C_d là nhóm C_{18} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{18} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm stearoyl (cũng được thể hiện là “Stea” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể khác, C_d là nhóm C_{20} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{20} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm Eicosanoyl (cũng được thể hiện là “Eico” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể khác, C_d là nhóm C_{22} axyl bão hòa mạch thẳng. Nhóm C_{22} axyl bão hòa mạch thẳng theo sáng chế là nhóm Docosanoyl (cũng được thể hiện là “Doco” trong sáng chế).

Theo một phương án cụ thể, Z được chọn từ nhóm bao gồm $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(TTDS)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(PEG_2DGA)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(PEG_2)_4-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(PEG_2)_4-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_2\text{-Palmitoyl}$ ($-(TTDS)_2-(gE)_2\text{-Palm}$), $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Stearoyl}$ ($-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Stea}$), $-(TTDS)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Stearoyl}$ ($-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Stea}$), $-(PEG_2DGA)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Stearoyl}$ ($-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3\text{-Stea}$), $-(PEG_2DGA)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_4\text{-Stearoyl}$ ($-(PEG_2DGA)_3-(gE)_4\text{-Stea}$), $-(PEG_2)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(PEG_2)_3-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(PEG_2)_4-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Stearoyl}$ ($-(PEG_2)_4-(gE)_3\text{-Stea}$), $-(PEG_2)_5-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ ($-(PEG_2)_5-(gE)_3\text{-Palm}$), $-(PEG_2)_5-(\text{axit gamma Glutamic})_4\text{-Palmitoyl}$ ($-(PEG_2)_5-(gE)_4\text{-Palm}$), $-(TTDS)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_4\text{-Stearoyl}$ ($-(TTDS)_3-(gE)_4\text{-Stea}$), $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_4\text{-Palmitoyl}$ ($-(TTDS)_2-(gE)_4\text{-Palm}$), $-(TTDS)_3-(\text{axit gamma Glutamic})_2\text{-Stearoyl}$ ($-(TTDS)_3-(gE)_2\text{-Stea}$) và $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_4\text{-Stearoyl}$ ($-(TTDS)_2-(gE)_4\text{-Stea}$), theo một phương án cụ thể hơn Z được chọn từ nhóm bao gồm $-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(TTDS)_2-(gE)_2\text{-Palm}$, $-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Stea}$, $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Stea}$, $-(PEG_2)_3-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(PEG_2)_4-(gE)_3\text{-Stea}$ và $-(TTDS)_2-(gE)_4\text{-Palm}$, theo một phương án cụ thể Z được chọn từ nhóm bao gồm $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Palm}$, $-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Stea}$ và $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Stea}$, ví dụ $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Palm}$ và $-(TTDS)_3-(gE)_3\text{-Stea}$.

Trong tất cả các nhóm Z này, ký hiệu – thứ nhất là liên kết cộng hóa trị giữa nhóm Z và nguyên tử nitơ của chuỗi bên của cấu trúc lysin X₂₅.

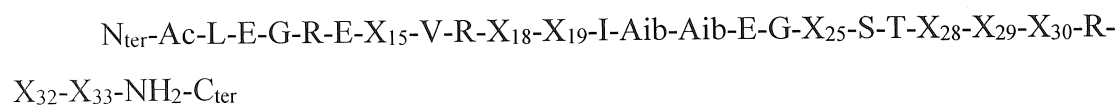
Do đó, khi nhóm Z chẳng hạn được thể hiện là $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ (cũng được thể hiện là $-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Palm}$), nhóm TTDS thứ nhất được liên kết với nguyên tử nitơ của chuỗi bên của cấu trúc X₂₅. Liên kết cộng hóa trị cũng liên kết nhóm TTDS thứ hai, trong khi liên kết cộng hóa trị khác liên kết nhóm TTDS thứ hai này với axit gamma-Glutamic thứ nhất (gE). Axit gamma-Glutamic (gE) thứ nhất này bản thân nó được liên kết thông qua liên kết cộng hóa trị với axit gamma-Glutamic (gE) thứ hai, axit gamma-Glutamic

(gE) thứ hai này được liên kết thông qua liên kết cộng hóa trị khác với axit gamma-Glutamic (gE) thứ ba và axit gamma-Glutamic (gE) thứ ba này còn được liên kết với nhóm palmitoyl (Palm) bằng liên kết cộng hóa trị.

Hơn nữa, cần phải hiểu từ sáng chế rằng nhóm Z theo sáng chế được thể hiện chẳng hạn là $-(TTDS)_2-(\text{axit gamma Glutamic})_3\text{-Palmitoyl}$ (cũng được thể hiện là $-(TTDS)_2-(gE)_3\text{-Palm}$) cũng có thể được thể hiện là $-TTDS-TTDS-gE-gE-gE\text{-Palm}$.

Điều tương tự cũng áp dụng cho những sửa đổi thích hợp cho các nhóm Z khác được thể hiện theo sáng chế.

Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có công thức (Ia):



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

L là leuxin;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X_{15} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, arginin, homolysin, glutamin, phenylalanin và leuxin;

V là valin;

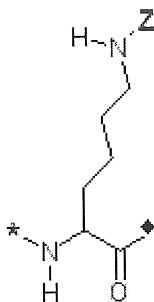
X_{18} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin và axit 2-amino-isobutyric;

X_{19} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, Nε-axetyl-lysin, glutamin và xitrulin;

I là isoleuxin;

Aib là axit 2-amino-isobutyric;

X_{25} là cấu trúc sau:



trong đó:

- * là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X_{25} trong công thức (Ia);
- ♦ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X_{25} trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₄-Stea, -(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₅-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₅-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₂-Stea và -(TTDS)₂-(gE)₄-Stea, trong đó

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

S là serin;

T là threonin;

X_{28} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan và phenylalanin;

X_{29} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin, D-serin và axit 2-amino-isobutyric;

X_{30} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric, α -methyl-lysin, D-lysin và lysin;

X_{32} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin và arginin; và

X_{33} là axit amin được chọn từ lysin và N ϵ -acetyl-lysin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

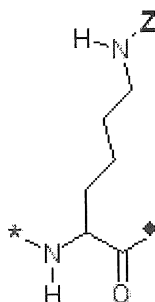
Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1-97. Cụ thể là,

peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1-32, 34-37, 39, 42, 44, 45, 47-49, 51 và 54-97.

Theo một phương án cụ thể về peptit có công thức (Ia) sau như được mô tả trên đây:

X_{19} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm N ϵ -acetyl-lysine và xitruilin;

X_{25} là cấu trúc sau:



trong đó:

-* là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X_{25} trong công thức (Ia);

-◆ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X_{25} trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea và -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, trong đó:

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

X_{32} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysine và alanine; và

X_{33} là N ϵ -acetyl-lysine

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1-30.

Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có công thức (Ia) là sao cho:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

L là leuxin;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X₁₅ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin và homolysin;

V là valin;

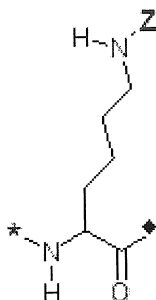
X₁₈ là alanin;

X₁₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm Nε-axetyl-lysin và xitrulin;

I là isoleuxin;

Aib là axit 2-amino-isobutyric;

X₂₅ là cấu trúc sau:



trong đó:

-* là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X₂₅ trong công thức (Ia);

-◆ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X₂₅ trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea và -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, trong đó:

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

S là serin;

T là threonin;

X₂₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan và phenylalanin;

X₂₉ là serin;

X₃₀ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và α -methyl-lysin;

X₃₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin và arginin; và

X₃₃ là axit amin được chọn từ lysin và N ϵ -acetyl-lysin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có công thức (Ia) là sao cho:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

L là leuxin;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X₁₅ là lysin;

V là valin;

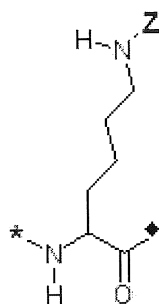
X₁₈ là alanin;

X₁₉ là N ϵ -acetyl-lysin;

I là isoleuxin;

Aib là axit 2-amino-isobutyric;

X₂₅ là cấu trúc sau:



trong đó:

-* là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X₂₅ trong công thức (Ia);

-♦ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X₂₅ trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm $-(TTDS)_3-(gE)_3-Palm$, $-(TTDS)_2-(gE)_3-Stea$, $-(TTDS)_3-(gE)_3-Stea$ và $-(PEG_2)_4-(gE)_3-Stea$, trong đó:

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

S là serin;

T là threonin;

X_{28} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan và phenylalanin;

X_{29} là serin;

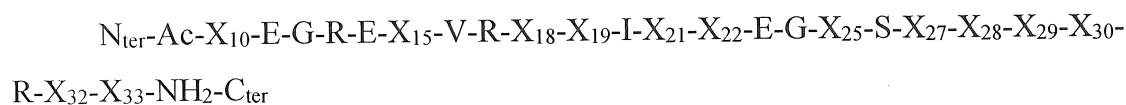
X_{30} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và α -methyl-lysin;

X_{32} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin và arginin; và

X_{33} là axit amin được chọn từ lysin và N ϵ -axetyl-lysin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có công thức (Ib):



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

X_{10} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm leuxin, N ϵ -axetyl-lysin và axit 2-amino-isobutyric;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X_{15} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, arginin, homolysin, glutamin, phenylalanin và leuxin;

V là valin;

X₁₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin, axit 2-amino-isobutyric và Nε-acetyl-lysin;

X₁₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, Nε-acetyl-lysin, glutamin và xitruclin;

I là isoleuxin;

X₂₁ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và alanin;

X₂₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và isoleuxin;

X₂₅ là cấu trúc sau:



trong đó:

- * là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X₂₅ trong công thức (Ia);

- ◆ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X₂₅ trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₄-Stea, -(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₅-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₅-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₂-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₄-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Myr và -(TTDS)₃-(gE)₄-Myr trong đó:

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

S là serin;

X₂₇ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm threonin, glutamin, arginin và lysin;

X₂₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan, phenylalanin, 5-Clorotryptophan, α -Metyl-phenylalanin, 4-Floro-phenylalanin và 5-Florotryptophan;

X₂₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin, D-serin, axit 2-amino-isobutyric, N ϵ -axetyl-lysin, threonin và valin;

X₃₀ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric, α -metyl-lysin, D-lysin, lysin, homolysin và arginin;

X₃₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin, arginin và N ϵ -axetyl-lysin; và

X₃₃ là axit amin được chọn từ lysin, N ϵ -axetyl-lysin và arginin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

Cụ thể là, Z có thể được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₅-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₄-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Myr và -(TTDS)₃-(gE)₄-Myr.

Theo một phương án cụ thể theo sáng chế, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 21, 22, 26, 28 và 30.

Theo một phương án cụ thể theo sáng chế, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 9-12, 20-22, 26, 28, 30-34, 45, 47-49, 51, 54-62, 64, 67-69, 71-93, 96 và 97. Như được chỉ ra trên đây và được minh họa trong các ví dụ đi kèm, các peptit này là đặc biệt có lợi bởi vì chúng đều có EC₅₀ thấp hơn hoặc bằng 1 nM.

Cụ thể là, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 13, 20, 26 và 30.

Cụ thể là, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 20, 26, 30-34, 45, 48, 49, 51, 54-61, 67, 71, 73, 75-79, 81, 83-92 và 97. Như được minh họa trong các ví dụ đi kèm, các peptit theo phương án này đặc biệt là có lợi bởi vì chúng đều có EC₅₀ thấp hơn hoặc bằng 0,5nM.

Theo một phương án cụ thể, peptit theo sáng chế có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 và SEQ ID NO: 20, và cụ thể là có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3.

Peptit theo sáng chế có thể được tạo ra bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật hóa học, sinh học, di truyền hoặc enzym bất kỳ, một mình hoặc kết hợp. Việc biết trình tự axit amin của trình tự mong muốn, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng tạo ra các polypeptit này, bằng các kỹ thuật chuẩn để tạo ra các polypeptit, ngay cả khi axit amin không tự nhiên được sử dụng hoặc theo các phương pháp được mô tả ở đây.

Ví dụ, các peptit theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng phương pháp pha rắn đã biết rõ, cụ thể là sử dụng thiết bị tổng hợp peptit sẵn có trên thị trường (như thiết bị được sản xuất bởi Applied Biosystems, Foster City, California, Gyros Protein technologies, Tucson, Arizona hoặc CEM corporation, Matthews, North Carolina) và theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Ví dụ về các phương pháp thích hợp được minh họa trong các ví dụ đi kèm.

Peptit theo sáng chế có thể được đánh dấu bằng ít nhất một phân tử hoặc chất đánh dấu có thể phát hiện được, cụ thể là được chọn từ nhóm bao gồm enzym, các nhóm giả, các nguyên liệu huỳnh quang, các nguyên liệu phát quang, các nguyên liệu phát quang sinh học và các nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ.

Tuy nhiên, quan trọng là phân tử đánh dấu này không làm thay đổi hoặc không ngăn cản peptit này có hoạt tính sinh học quan tâm như nêu trên, tức là không ngăn cản hoặc không làm thay đổi khả năng gắn kết và hoạt hóa của peptit với thụ thể RXFP1.

Các phân tử hoặc các chất có thể phát hiện được được ưu tiên dùng để hỗ trợ nguyên liệu nano là các phân tử có thể được phát hiện bên ngoài theo cách không xâm lấn sau khi sử dụng *in vivo*.

Các phân tử hoặc chất có thể phát hiện được là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Peptit được đánh dấu theo sáng chế như vậy có thể được sử dụng trong phương pháp chẩn đoán và/hoặc hiện hình ảnh.

Hơn nữa, các tác giả sáng chế đã quan sát thấy rằng thời gian bán thải, và cụ thể là thời gian bán thải *in-vivo* của các peptit theo sáng chế là tốt hơn đáng kể so với thời gian bán thải của Relaxin.

Quả thực, Relaxin nhanh chóng bị bài tiết bởi thận và không thể được sử dụng trong thiết lập lâm sàng. Hocmon tái tổ hợp có thời gian bán thải rất ngắn *in vivo* (như được thể hiện ở khỉ và người trong tài liệu B.L. Ferraiolo *et al.* Pharm.Res. (1991), **8**, 1032 và trong S.A. Chen *et al.* Pharm. Res. (1993), **10**, 834) và cần phân phối qua đường tĩnh mạch. Quả thực, thời gian bán thải Relaxin ngắn đến mức phải truyền liên tục trong một vài giờ trong bệnh viện để sử dụng cho người cần điều trị, cụ thể là người bị bệnh hoặc rối loạn cấp tính, như ví dụ bệnh suy tim cấp tính. Việc thay thế Relaxin trong phác đồ điều trị này bằng các peptit-Relaxin có thời gian bán thải *in vivo* tốt hơn cho phép việc thay thế phương pháp điều trị bắt buộc này bằng phương pháp điều trị đơn giản hơn, như sử dụng một lần một ngày bằng, ví dụ, đường dùng trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

Do đó, các peptit Relaxin theo sáng chế, mà có khả năng hoạt hóa RXFP1 của Relaxin, và cụ thể hơn là các peptit mà là các chất chủ vận RXFP1 tác dụng kéo dài, có khả năng dùng cho các ứng dụng điều trị rộng bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính.

Dược phẩm và thuốc

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc hoặc dược phẩm chứa ít nhất một peptit theo sáng chế như được mô tả trên đây, hoặc một trong số muối hoặc solvat được dùng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Ít nhất một peptit theo sáng chế có mặt trong thuốc hoặc dược phẩm theo sáng chế làm dược chất.

Dược phẩm hoặc thuốc theo sáng chế là ở dạng thích hợp để sử dụng cho động vật có vú.

Dược phẩm hoặc thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong trực tràng, qua da, khu trú hoặc

xông hít. Cụ thể là, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng đường trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

Theo một phương án cụ thể, chất mang được dùng trong dược phẩm theo sáng chế thích hợp được chọn từ nhóm bao gồm chất mang dạng lỏng tiêm được như nước vô trùng để tiêm; và dung dịch nước như dung dịch nước muối.

Dược phẩm hoặc thuốc theo sáng chế có thể chứa các peptit theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/mL đến 30mg/mL, cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,3mg/mL đến 3mg/mL.

Thuốc hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một peptit theo sáng chế làm hoạt chất duy nhất hoặc cũng có thể chứa ít nhất một hoạt chất khác, miễn là hoạt chất khác này không ngăn cản hoạt tính sinh học của peptit theo sáng chế.

Dược phẩm hoặc thuốc theo sáng chế có thể còn chứa ít nhất một chất chống oxy hóa, chất phân tán, chất nhũ hóa, chất chống tạo bọt, chất tạo hương, chất bảo quản, chất hòa tan và/hoặc chất tạo màu, miễn là các chất khác này không ngăn cản đặc tính sinh học của các peptit theo sáng chế.

Cụ thể là, dược phẩm vô trùng theo sáng chế để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể là dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước, hỗn dịch hoặc nhũ tương. Dung môi hoặc chất dẫn mà có thể được sử dụng bao gồm nước, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật, cụ thể là dầu oliu, este hữu cơ tiêm được, ví dụ etyl oleat, hoặc các dung môi hữu cơ thích hợp khác. Các dược phẩm này cũng có thể chứa các tá dược, cụ thể là chất làm ẩm, chất đẳng trương, chất nhũ hóa, chất phân tán và chất làm ổn định. Quá trình vô trùng có thể được tiến hành theo một số cách, ví dụ bằng cách lọc vô trùng, bằng cách đưa các chất vô trùng vào dược phẩm, bằng cách chiếu xạ hoặc bằng cách gia nhiệt. Các dược phẩm này cũng có thể được bào chế ở dạng dược phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan ở thời điểm sử dụng trong nước vô trùng hoặc môi trường vô trùng tiêm được khác bất kỳ.

Dược phẩm để sử dụng khu trú có thể là, ví dụ, thuốc nhỏ mũi hoặc sol khí.

Để sử dụng dưới da, trong bắp hoặc trong tĩnh mạch, các peptit theo sáng chế sử dụng được biến đổi, nếu muốn bằng các chất thông thường với mục đích này, như chất hòa tan, chất nhũ hóa hoặc các tá dược khác, thành dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương. Ví dụ về các dung môi thích hợp là: nước, dung dịch nước muối sinh lý hoặc

rượu, ví dụ etanol, propanol, glyxerol, cũng như là các dung dịch đường như glucoza hoặc dung dịch manitol, hoặc cả hỗn hợp của các dung môi khác nhau được đề cập.

Theo một phương án cụ thể, dược phẩm theo sáng chế, thuốc theo sáng chế, hoặc peptit theo sáng chế, hoặc một trong số muối hoặc solvat được dụng của chúng, được sử dụng cho cá thể bằng đường ngoài đường tiêu hóa, và cụ thể là qua da, trong tĩnh mạch, dưới da hoặc trong cơ, cụ thể là được sử dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

Các phương pháp điều chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và ví dụ được mô tả chi tiết hơn trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa..

Việc sử dụng dược phẩm theo sáng chế hoặc peptit theo sáng chế cho cá thể có thể là sử dụng toàn thân hoặc sử dụng khu trú ở mô, cơ quan và/hoặc vị trí của cơ quan cá thể bị chứng xơ hóa, là đã biết, được mong muốn hoặc cần được xác định.

Sử dụng các peptit và dược phẩm

Sáng chế đề cập đến peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng, theo sáng chế, dùng làm thuốc.

Hơn nữa, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm theo sáng chế dùng làm thuốc.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng, hoặc dược phẩm theo sáng chế dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc tình trạng bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể RXFP1, cụ thể hơn là để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ:

- nhóm bao gồm chứng xơ hóa; các bệnh xơ hóa, cụ thể là bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ cứng bì và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; bệnh xơ hóa phổi vô căn; bệnh thận có liên quan đến chứng xơ hóa; chứng tăng áp phổi và tiền sản giật;

- nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường; và/hoặc

- nhóm bao gồm suy thận, cụ thể là chứng rối loạn chức năng thận ở bệnh xơ gan; bệnh thận mạn tính và tổn thương thận cấp tính.

Theo một khía cạnh, peptit như vậy, muối hoặc solvat được dụng của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế, được sử dụng một lần một ngày, cụ thể là bằng đường trong tĩnh mạch hoặc dưới da.

Liều dùng của peptit, hoặc của muối hoặc solvat được dụng của chúng, được sử dụng, và tần suất sử dụng, tùy thuộc vào tác dụng mong muốn, hiệu quả và thời gian tác dụng của các hợp chất sử dụng; ngoài ra còn phụ thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị và vào giới tính, độ tuổi, cân nặng và khả năng đáp ứng của từng động vật có vú được điều trị. Nói chung, thầy thuốc sẽ quyết định liều thích hợp tùy thuộc độ tuổi và cân nặng và tất cả các yếu tố khác đặc trưng với cá thể được điều trị.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp phòng và/hoặc điều trị ở cá thể bị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến thụ thể Relaxin RXFP1 bao gồm cho cá thể này sử dụng ít nhất một peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng hoặc được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một peptit theo sáng chế hoặc lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất một peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng hoặc được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một peptit theo sáng chế.

Như chỉ ra trên đây, cụ thể là bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ:

- nhóm bao gồm chứng xơ hóa; các bệnh xơ hóa, cụ thể là bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ cứng bì và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; bệnh xơ hóa phổi vô căn; bệnh thận có liên quan đến chứng xơ hóa; chứng tăng áp phổi và tiền sản giật;
- nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường; và/hoặc
- nhóm bao gồm suy thận, cụ thể là chứng rối loạn chức năng thận ở bệnh xơ gan; bệnh thận mạn tính và tổn thương thận cấp tính.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng ít nhất một peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng hoặc được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một peptit theo sáng chế hoặc lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất một peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng hoặc được phẩm theo sáng chế chứa ít nhất

một peptit theo sáng chế để sản xuất thuốc để phòng và/hoặc điều trị ở cá thể bị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến thụ thể relaxin RXFP1.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng ít nhất một peptit theo sáng chế, muối hoặc solvat được dụng của chúng, hoặc được phẩm theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ:

- nhóm bao gồm chứng xơ hóa; các bệnh xơ hóa, cụ thể là bệnh xơ cứng hệ thống, bệnh xơ cứng bì và rối loạn gây ra đau ở cơ và khớp; bệnh xơ hóa phổi vô căn; bệnh thận có liên quan đến chứng xơ hóa; chứng tăng áp phổi và tiền sản giật;

- nhóm bao gồm các bệnh tim và mạch, cụ thể là từ nhóm bao gồm bệnh suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh suy tim tâm thu hoặc tâm trương, bệnh động mạch vành, bệnh xơ vữa động mạch, chứng đau thắt ngực do vi mạch và biến chứng tim mạch ở bệnh đái tháo đường; và/hoặc

- nhóm bao gồm suy thận, cụ thể là chứng rối loạn chức năng thận ở bệnh xơ gan; bệnh thận mạn tính và tổn thương thận cấp tính.

Sáng chế được minh họa bởi các ví dụ dưới đây, được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp các peptit theo sáng chế

Nguyên liệu được sử dụng

Các nhựa Rink amit khác nhau được sử dụng để tổng hợp các peptit amit ở đầu C theo sáng chế:

- nhựa 4-(2',4'-Dimetoxyphenyl-Fmoc-aminometyl)phenoxy, được bán bởi Chem-Impex; hoặc

- nhựa 4-(2',4'-Dimetoxyphenyl-Fmoc-aminometyl)phenoxy axetamido methyl, được bán bởi Millipore Merck;

Chúng được chứa với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4mmol.g.

Axit amin tự nhiên được bảo vệ Fmoc (florenylmetyloxycarbonyl) được mua từ các nguồn khác nhau, tức là Protein Technologies Inc., Merck Biosciences, Novabiochem, Iris Biotech, Bachem, Chem-Impex International hoặc MATRIX Innovation.

Axit amin chuẩn dưới đây được sử dụng thông qua các quy trình tổng hợp: Fmoc-L-Ala-OH, Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Gln(Trt)-OH, Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-L-Glu-OtBu, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-L-Ile-OH, Fmoc-L-Leu-OH, Fmoc-L-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L-Met-OH, Fmoc-L-Phe-OH, Fmoc-L-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L-Thr(tBu)-OH, Fmoc-L-Trp(Boc)-OH, Fmoc-L-Tyr(tBu)-OH và Fmoc-L-Val-OH.

Ngoài ra, axit amin riêng biệt dưới đây được mua từ các nhà cung cấp như trên đây: Fmoc-L-hArg(Pbf)-OH, Fmoc-L-Cit-OH, Fmoc-L-Arg(Me,Pbf)-OH, Fmoc-L-hLys(Boc)-OH, Fmoc-L-Orn(Boc)-OH, Fmoc-L-Lys(Dde)-OH, Fmoc-L-Lys(ivDde)-OH, Fmoc-L-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-L-Lys(alloc)-OH, Fmoc-L-Lys(Ac)-OH, Fmoc-Aib-OH, Fmoc-L- α -Me-Ser(tBu)-OH, Fmoc-L- α -Me-Lys(Boc)-OH, Fmoc-L- α -Me-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-L- α -Me-Leu-OH, Fmoc-L-Nle-OH và Fmoc-L-1-Nal-OH, Fmoc-L-2-Nal-OH, Fmoc-5-Wox-OH, Fmoc-Pfp-OH, Fmoc-L- α -Me-Trp-OH, Fmoc-L- α -Me-Phe-OH.

Ac	Axetyl
Aloc	Alyloxycarbonyl
Boc	Tert-Butyloxycarbonyl
tBu	Tert-Butyl
cAMP	Adenosin monophosphat vòng
Dde	1-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)etyl
ivDde	1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-yliden)-3-metylbutyl
DCM	Diclorometan
DIC	N,N'-Diisopropylcacbodiimit
DIEA, DIPEA	N,N-Diisopropyl etylamin
DMF	N,N-Dimetylfocmamit
DODT	2,2'-(Etylendioxy)dietanthiol
EDT	1,2-etandithiol
Fmoc	Florenylmetyloxycarbonyl
TFA	Axit trifloroaxetic
TIS, TIPS	Tri-isopropyl Silan
HATU	(2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylamin hexaflorophosphat)
HCTU	O-(1H-6-Clorobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflorophosphat
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao

HTRF	Huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất HTRF
LC/MS	Sắc ký lỏng/Đo phổ khối
Laur	Lauroyl
Mmt	Monometoxy-trityl
Mtt	4-Metyl-trityl
Myr	Myristoyl
NMP	1-metylpyrrolidin-2-on
Oxyma	Etyl 2-xyano-2-(hydroximino)axetat (oxyma pure TM)
Pbf	2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
RP-HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo
RT	Thời gian lưu
TFA	Axit trifloroaxetic
Trt	Trityl, Triphenylmetyl
UV	Tia tử ngoại
UPLC	Sắc ký hiệu năng siêu cao

Để tổng hợp các peptit được lipit hóa ở đầu C theo sáng chế, lysin được bảo vệ trực giao được sử dụng như được mô tả dưới đây.

1. A. Phương pháp chung được sử dụng để tổng hợp các peptit theo sáng chế

Các peptit theo sáng chế có trình tự SEQ ID NO: 1-97 được tổng hợp dựa trên phương pháp nêu trong Hình. 1 và 2.

0,2 mmol nhựa Rink amit AM được đặt trong thiết bị tổng hợp peptit vi sóng xanh CEM Liberty để tạo thành trình tự peptit đầy đủ. (xem Hình. 1).

Toàn bộ quá trình tổng hợp được tiến hành trong dung môi DMF. Peptit được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình gia nhiệt chuẩn đối với quy mô 0,1 đến 0,2mmol:

Quy trình gia nhiệt chuẩn: chiếu xạ ở 170 watts, 75°C, 15 giây sau đó chiếu xạ ở 30 watts, 90°C, 120 giây.

Khử bảo vệ được tiến hành với 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF, sau đó tiến hành 3 bước rửa DMF.

Quy trình gia nhiệt để khử bảo vệ: chiếu xạ ở 170 watts, 75°C, 15 giây sau đó chiếu xạ ở 30 watts, 90°C, 50 giây.

Liên kết axit amin được tiến hành bằng cách sử dụng 5 đương lượng Fmoc-AA dưới dạng dung dịch 0,2M trong DMF sử dụng 5 đương lượng N,N'-

Diisopropylcarbodiimide (DIC) 0,5M và 5 đương lượng Oxyma (ethyl 2-cyano-2-(hydroximino)acetate (oxyma pureTM)) 1M dưới dạng chất phản ứng liên kết.

Để thu được hiệu suất cuối cùng tốt hơn, mỗi axit amin cần liên kết đôi ở nhiệt độ 90°C trong 120 giây. Đối với axit 2-aminoisobutyric ở các vị trí X₂₁ và X₂₂ và serin ở vị trí X₂₉ có công thức (I) theo sáng chế, liên kết ba ở nhiệt độ 90°C trong 2 phút được sử dụng.

Trong trường hợp dẫn xuất axit amin đắt, ví dụ Fmoc- α -Methyl Lysin(Boc)-OH, tốt hơn nên tiến hành liên kết thủ công bằng cách sử dụng 3 đương lượng axit amin và 3 đương lượng tác nhân liên kết như HATU hoặc HCTU ở nhiệt độ trong phòng trong 1 đến 18 giờ hoặc sử dụng DIC và Oxyma PureTM và gia nhiệt trong lò vi sóng trong 120 giây.

Ở vị trí X₂₅, dẫn xuất của Fmoc-Lysin-OH mang nguyên tử nitơ trên chuỗi bên, nhóm bảo vệ trực giao được sử dụng. Khử bảo vệ chọn lọc cho phép cải biến chuỗi bên axit amin này.

Kết thúc quá trình tổng hợp, khử bảo vệ Fmoc được tiến hành thủ công với 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF hai lần 30 phút ở nhiệt độ phòng.

Axetyl hóa được tiến hành ở đầu N bằng cách xử lý bằng 5-10 đương lượng anhydrit axetic và 5-10 đương lượng DIEA trong DMF trong 15 phút. Sau đó nhựa chứa peptit được bảo vệ hoàn toàn được rửa bằng DCM/DMF/DCM, 3 lần mỗi loại và làm khô trong điều kiện chân không.

Sau đó, nhóm bảo vệ N ϵ của lysin ở vị trí X₂₅ (Dde, ivDde, Alloc, hoặc Mtt) được loại bỏ bằng hydrazin đã pha loãng trong DMF (Dde, ivDde), phenylsilan hoặc dimethyl amino boran khi có mặt chất xúc tác paladi(0) trong DCM (alloc) hoặc 1% TFA trong DCM (Mtt).

Sau đó nhóm Z được gắn vào nguyên tử nitơ mạch bên của lysin X₂₅ trên giá thể rắn theo các bước sau:

Nếu lysin ở vị trí X₂₅ được bảo vệ trên chuỗi bên của nó bằng Dde hoặc iv-Dde, thì nhựa-peptit được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 50ml. 80ml dung dịch hydrazin 5% trong DMF được lọc qua nhựa sau đó rửa DMF (3 lần). Phản ứng được kiểm tra bằng kiểm định Kaiser.

Nếu lysin ở vị trí X₂₅ được bảo vệ trên chuỗi bên của nó bằng nhóm alyl-oxy-cacbonyl (aloc), nhựa-peptit được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 50ml và được trưng nở trong diclorometan và xử lý bằng 20 đương lượng phenylsilan (PhSiH₃) (hoặc phức hợp boran dimetylamin ((CH₃)₂NH.BH₃) và piperidin) và 10% (mol/mol) tetrakis-(triphenylphosphin)paladi (Pd(PPh₃)₄) trong 2 giờ trong điều kiện khí argon. Việc xử lý này được lặp lại cho đến khi không phát hiện thấy peptit được bảo vệ aloc bằng phân tích UPLC/MS sau khi phân cắt một phần phân ước nhựa này.

Khi phản ứng hoàn thành, nhựa được rửa bằng diclorometan, 1% DIEA trong DMF, 5% diethyl-dithio-cacbammat trong DMF, DMF, 10% DIEA trong DMF, DMF và diclorometan (mỗi loại ba lần).

Nếu lysin ở vị trí X₂₅ được bảo vệ trên mạch bên của nó bởi nhóm methyl-trityl (Mtt), thì nhựa-peptit được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 50ml và được trưng nở trong diclorometan và xử lý bằng 10mL hỗn hợp DCM/TIS/TFA (88/5/2). Sau 1 giờ lắc, dung môi được tháo ra, nhựa được rửa bằng DCM, lắc với 10ml hỗn hợp DCM/DIEA (90/10) và rửa vài lần bằng DCM.

(Các) nhóm PEG_{xx} thuộc nhóm Z được đưa vào, nếu có thể áp dụng cho peptit nhất định theo sáng chế, bằng cách axyl hóa đơn bằng 3 đương lượng Fmoc-PEG_{xx}-OH trong 18 giờ với 3 đương lượng DIC và 3 đương lượng HOAt kiểm soát các phản ứng bằng kiểm định ninhydrin (Kaiser). Sau đó, nhựa được xử lý bằng 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF để loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc (2 x 30 phút) và rửa ba lần bằng DMF. Các bước liên kết Fmoc-PEG_{xx}-OH, loại bỏ Fmoc và rửa được lặp lại x lần (x = 0 – 5).

Sau đó Fmoc-Glu-OtBu (axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(9H-floren-9-yl metoxy cacbonyl amino)-5-oxo-pentanoic), nếu gE có mặt trong nhóm Z của peptit theo sáng chế, được đưa vào bằng cách tiến hành liên kết đơn với 3 đương lượng axit amin trong 18 giờ với 3 đương lượng DIC và 3 đương lượng HOAt kiểm soát phản ứng bằng kiểm định Kaiser.

Sau đó nhựa được xử lý bằng 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF để loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc (2 x 30 phút) và rửa ba lần bằng DMF. Các bước loại bỏ Fmoc và liên kết Fmoc-Glu-OtBu được lặp lại y lần (y = 1 – 5).

Sau đó, chuỗi bên được lipit hóa bằng 3 đương lượng axit Ck lauric (C_{12}), axit myristic (C_{14}), axit pentadecanoic (C_{15}), axit palmitic (C_{16}), axit heptadecanoic (C_{17}), axit stearic (C_{18}), axit eicosanoic (C_{20}) hoặc axit docosanoic (C_{22}) sử dụng 3 đương lượng DIC và 3 đương lượng HOAt trong NMP, sử dụng axyl clorua tương ứng và DIEA làm bazơ trong diclorometan hoặc sử dụng este N-succinimidyl tương ứng và DIEA làm bazơ trong DMF.

Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser và để qua đêm.

Sau đó, nhựa chứa peptit được bảo vệ hoàn toàn được rửa bằng DCM/DMF/DCM mỗi loại 3 lần và làm khô trong điều kiện chân không.

1.B. Phân cắt nhựa-peptit

Sau khi hoàn tất quá trình tổng hợp trên pha rắn, peptit được phân cắt từ giá thể rắn bằng cách xử lý bằng chất phản ứng phân cắt B: TFA/phenol/ H_2O /TIPS (87,5%/5%/5%/2,5%/ 25 ml) trong 3 giờ. (TIPS viết tắt cho tri-isopropylsilan)

Trong các trường hợp nhất định, việc bổ sung dithiol như 1,2-etan dithiol hoặc DODT (2,2'-(Etylendioxy)dietanthiol) có thể là có lợi (ví dụ chất phản ứng phân cắt K). Dung dịch TFA chứa peptit được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ $T < 30^\circ C$.

Sản phẩm mong muốn được kết tủa bằng MTBE làm lạnh trên đá (metyl tert-butyl ete) hoặc dietyl ete và ly tâm ở tốc độ 3000vòng/phút trong 30 phút. Sau đó, kết viên đã ly tâm được rửa bằng dietyl ete làm lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần.

Trong một số trường hợp có thể cần xử lý peptit thô để loại bỏ các sản phẩm phụ không mong muốn như este TFA, sản phẩm cộng CO_2 trên nguyên tử nitơ indol của tryptophan (axit cacbamic) và sản phẩm cộng 2-t-butyl-sulfanyletyl trên các gốc Methionin.

Để loại bỏ sản phẩm cộng CO_2 trên nguyên tử nitơ indol của tryptophan, peptit thô được cho vào nước chứa 10-20% CH_3CN , 5mg/ml và đông khô.

Để loại bỏ sản phẩm cộng 2-t-butyl-sulfanyletyl trên Met, peptit thô được hòa tan (2mg/ml) trong dung dịch chứa H_2O/CH_3CN (50:50 thể tích/thể tích) chứa 0,1% axit focmic.

Lắc nhẹ hỗn hợp ở nhiệt độ $37^\circ C$ qua đêm.

Để loại bỏ Este TFA, peptit thô được hòa tan (2mg/ml) trong dung dịch chứa $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (50:50 thể tích/thể tích) chứa 0,1% axit focmic. Lắc nhẹ hỗn hợp ở nhiệt độ 37°C trong 1 đến 4 giờ.

Trong cả hai trường hợp, dung dịch peptit thô thu được được cô một phần trong điều kiện áp suất giảm và ở $T < 30^\circ\text{C}$ và đông khô.

1.C. Bước tinh chế

Theo phương pháp bất kỳ trong số phương pháp nêu trên được thể hiện để tổng hợp peptit theo sáng chế, peptit này được tinh chế trước khi được sử dụng.

80mg peptit được hòa tan trong 1,5mL DMSO và được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC). RP-HPLC được mô tả dưới đây.

Bộ xử lý chất lỏng GX271, bơm 333/334, và hệ thống UV/VIS 151 Gilson được sử dụng.

Hai hệ thống khác nhau được sử dụng để tinh chế các peptit này:

Hệ thống A

- Cột Waters Delta-Pack C4 $15\mu\text{m}$ 300Å. 250x20 mm;
- Dung dịch A: 0,1% axit trifloroaxetic (TFA) trong H_2O ;
- Dung dịch B: 0,1% TFA trong Axetonitril;
- Gradient: 15% B trong 5 phút; 15% B đến 50% B trong 20 phút;
- Tốc độ dòng: 80ml/phút.

Hệ thống B

- Cột Waters CSH C18 $5\mu\text{m}$ 250x50 mm, hoặc Waters Sunfire C18 $10\mu\text{m}$ 250x50 mm;
- Dung dịch A = 0,1% TFA trong nước;
- Dung dịch B = 0,1% TFA trong Axetonitril;
- Gradient: từ 1% B đến 18% B trong 5 phút; từ 18% B đến 28% B trong 10 phút; 28% B trong 15 phút; từ 28% B đến 48% B trong 10 phút; sau đó rửa cột từ 48% B đến 90% B trong 10 phút;
- Tốc độ dòng: 150 ml/phút.

Peptit quan tâm được giải hấp trong cửa sổ thời gian từ 35 đến 40 phút.

Gradient được điều chỉnh nhẹ theo độ phân cực của mỗi peptit như được đặc trưng bởi thời gian lưu của nó trên hệ thống UHPLC phân tích.

Sau đó các phân đoạn chứa peptit tinh khiết được cô một phần trong điều kiện áp suất giảm ở $T < 35^{\circ}\text{C}$ và đông khô cho đến khi khối lượng không đổi.

Đối với các trường hợp sử dụng nhất định (ví dụ, thử nghiệm *in-vivo*), có lợi nếu trao đổi muối TFA thành muối axetat. Ba phương pháp tương ứng được sử dụng và được mô tả trong phần 1.D dưới đây.

1.D. Trao đổi axetat

(i) Trao đổi axetat bằng TOYOPEARL® DEAE 650 C (Tập đoàn Tosoh)

Trao đổi ion được tiến hành bằng cách sử dụng nhựa loại TOYOPEARL® DEAE 650 C (nhựa trao đổi anion yếu).

120mL nhựa được rửa liên tục bằng 15 thể tích NaOH 1M, 5 thể tích H_2O , 5 thể tích axit axetic 1,6M, 5 thể tích axit axetic 0,16M và cuối cùng 5 thể tích H_2O .

Sau đó, 41,8mg peptit được hòa tan trong 4mL nước cất, được nạp vào nhựa và khuấy nhẹ trong 2 giờ.

Cuối cùng peptit được thu gom bằng cách giải hấp và rửa bằng nước và đông khô.

Thu hồi peptit: 35mg (dưới dạng muối axetat nhờ F19 NMR (400 MHz) ns 1028).

(ii) Trao đổi axetat bằng cột Sepharose HiTrap Q HP (cột trao đổi anion mạnh)

Trong phương pháp thứ hai này, trao đổi ion được tiến hành bằng cách sử dụng cột HiTrap Q HP.

Cột (5ml thể tích cơ sở) được nối với bơm nhu động được thiết lập ở mức 48 (4,5ml/phút) và trước khi nạp peptit rửa cột bằng 50ml (10 thể tích cột) H_2O , 100mL (20 cột thể tích) 1M dung dịch natri axetat, 150mL (30 thể tích cột) H_2O và 50mL (10 thể tích cột) 0,16M dung dịch axit axetic.

Peptit tinh khiết được hòa tan trong 0,16M dung dịch axit axetic ở nồng độ 2mg/ml, nạp từ từ vào cột và giải hấp ở tốc độ 4,5ml/phút.

Dung dịch thu gom được đông khô.

Hiệu quả của sự trao đổi ion được xác nhận bởi F19 NMR (400 MHz) ns 1028.

(iii) Trao đổi axetat với nhựa trao đổi anion BIO RAD AG1X4®

Trong bình phản ứng 125mL có đáy được làm bằng thủy tinh nung kết được nạp 6,2g nhựa trao đổi anion BIO RAD AG1X4®, cỡ mắt lưới khô 100–200 (dạng OH⁻).

Nhựa được lắc với 3 x 100mL 1,6M dung dịch nước axit axetic (10% thể tích/thể tích) và với 3 x 50mL 0,16M dung dịch nước axit axetic (1% thể tích/thể tích) trên đĩa khuấy mỗi lần 20 phút.

Peptit tinh chế dưới dạng muối TFA (100 mg) được hòa tan trong 50mL nước cất và rót vào nhựa trao đổi và lắc trên đĩa khuấy trong 120 phút.

Dung dịch nước được tháo ra trong bình có đáy tròn có dung tích 100mL và nhựa được rửa bằng 2x15mL 0,16M dung dịch nước axit axetic (1% thể tích/thể tích).

Các dung dịch thu gom chứa peptit dưới dạng muối axetat được đông khô cho đến khi khối lượng không đổi. Hiệu suất = 80mg peptit dưới dạng muối axetat.

Hiệu quả của sự trao đổi ion được xác nhận bởi F19 NMR (400 MHz, ns 1028) và/hoặc sắc ký ion.

Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp minh họa các peptit theo sáng chế

2.A Nạp Fmoc-Lys(Ac)-OH lên nhựa Rink amit

Trong bình phản ứng có dung tích 100mL có đáy làm bằng thủy tinh nung kết, 6g nhựa Novabiochem hoặc ChemImpex Rink amit AM (mức tải thấp 0,47mmol/g) được trương nở trong 40mL DMF. Dung môi được tháo ra và 30mL 20% piperidin trong dung dịch DMF được bổ sung. Sau khi khuấy trong 15 phút, dung môi được tháo ra. Lặp lại quy trình này hai lần để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn nhóm bảo vệ Fmoc. Nhựa được rửa bằng 5 x 30mL DMF.

Trong một bình khác dung dịch chứa Fmoc-Lys(Ac)-OH (3,5g, 8mmol, 3 đương lượng) HOBt.H₂O (1,3g 8,5mmol) trong 30mL DMF được điều chế. Diisopropylcarbodiimide (DIC) (1g, 8,5mmol) được bổ sung vào dung dịch này và sau 5 phút hỗn hợp thu được được bổ sung vào nhựa. Lắc hỗn dịch trên đĩa khuấy trong 4 giờ hoặc cho đến khi hoàn tất phản ứng như được đánh giá bằng kiểm định Kaiser (kiểm định Ninhidrin) trên phần phân ước của nhựa.

Sau đó dung môi được tháo ra và nhựa được rửa ba lần bằng 30mL DMF. Nhựa được nạp Fmoc-Lys(Ac)-NH₂ được sử dụng ngay cho các bước tiếp theo hoặc bảo quản trong điều kiện ẩm ở nhiệt độ 4°C cho đến khi cần.

2.B. Tổng hợp peptit có trình tự SEQ ID NO: 3

Quy trình tổng hợp dưới đây được tiến hành bằng cách sử dụng 5 lần một lượng nhựa thu được ở bước 2.A. tương ứng với mỗi 0,2mmol Fmoc-Lys(Ac)-NH₂. Quy trình tổng hợp được tiến hành riêng biệt trên mỗi mẻ bằng thiết bị tổng hợp peptit vi sóng CEM Liberty Blue để kết hợp gốc thứ hai và thứ ba của trình tự peptit (bắt đầu từ đầu C).

Quá trình tổng hợp peptit được tiến hành bằng cách sử dụng DIC 0,5M /Oxyma 1M trong DMF.

Toàn bộ axit amin được đưa vào với các liên kết đôi sử dụng quy trình gia nhiệt chuẩn.

Nhựa được loại bỏ khỏi thiết bị tổng hợp và Fmoc- α -methyl-lysine(Boc)-OH (3 đương lượng) được liên kết thủ công bằng cách sử dụng 3 đương lượng Oxyma™ và 3 đương lượng DIC bằng cách gia nhiệt bằng vi sóng (75°C 15 giây và 90°C 110 giây). Việc hoàn thành phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nếu dương tính, sau khi DIC 3 đương lượng được bổ sung, gia nhiệt bằng vi sóng như trên.

Nếu việc liên kết Fmoc- α -methyl-lysine(Boc)-OH là hoàn toàn thì phần còn lại của trình tự peptit được nối bằng thiết bị tổng hợp peptit bằng vi sóng CEM Liberty Blue.

Toàn bộ axit amin được đưa vào với liên kết đôi ở nhiệt độ 90°C như trên, ngoại trừ là axit amino-isobutyric ở vị trí 21 và serin ở vị trí 29 mà liên kết ba ở nhiệt độ 90° trong 2 phút được tiến hành. Fmoc-Lys(Dde)-OH được sử dụng ở vị trí 25.

Kết thúc 5 quy trình tổng hợp, 5 mẻ nhựa được kết hợp và được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 50ml và peptit được axetyl hóa ở đầu N bằng anhydrit axetic (944 μ L, 10mmol) trong DMF (30mL) trong 20 phút, lặp lại chu kỳ này hai lần.

Sau đó, nhóm bảo vệ Dde trên mạch bên Lysin 25 được loại bỏ bằng cách lọc 50mL dung dịch hydrazin 5% khối lượng/thể tích trong DMF, sau đó rửa DMF (5x20mL). Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser và phân cắt một phần phân ước nhựa và phân tích UPLC/MS.

Ba đơn vị đệm TTDS được đưa vào bằng liên kết đơn nhờ tiến hành quy trình sau ba lần: Bổ sung vào nhựa dung dịch chứa Fmoc-TTDS-OH (1,62 g, 3mmol) trong 30mL DMF, sau đó bổ sung tiếp HOAt (5mL của dung dịch 0,6mL trong DMF,

3mmol) và DIC (1ml, 6mmol). Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 18 giờ. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 30mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL).

Ba đơn vị đệm axit gamma-Glutamic được đưa vào bằng cách tiến hành liên kết đôi mỗi Fmoc-Glu-OtBu. Quy trình sau được tiến hành ba lần:

Bổ sung vào nhựa dung dịch axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(9H-fluoren-9-yl metoxy cacbonylamino)-5-oxo-pentanoic (Fmoc-Glu-OtBu) (1,275 g, 3mmol) trong 30mL DMF, sau đó bổ sung tiếp HOAt (5mL của dung dịch 0,6mL trong DMF 3mmol) và DIC (1ml, 6mmol). Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 4 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x20mL) và liên kết được lặp lại lần thứ hai. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 30mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (3x30mL) và diclorometan (3x30mL).

Cuối cùng, peptit được axyl hóa bằng cách hoạt hóa bằng axit palmitic (768mg, 3mmol), HOAt (5mL 0,6M dung dịch trong DMF, 3mmol) và DIC (1ml, 6mmol) trong DMF (30mL) trong 2,5 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL) và được làm khô trong chân không.

Việc phân tách peptit khỏi nhựa được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch phenol (6,25g), nước (6,25mL) và TIPS (3mL) trong TFA (QSP 125mL) trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhựa được lọc ra, và rửa bằng 2 x 30mL TFA. Dịch lọc thu gom được chuyển vào bình đáy tròn có dung tích 250mL và cô một phần trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $T < 30^{\circ}\text{C}$ và peptit bị kết tủa nhờ bổ sung 100mL MTBE làm lạnh trên đá và ly tâm ở tốc độ 3600vòng/phút trong 30 phút.

Sau đó, kết viên đã ly tâm được rửa bằng dietyl ete làm lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần. 4,3g peptit thô được thu gom. Peptit thô được hòa tan (10mg/mL) trong dung dịch chứa $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (50:50 thể tích/thể tích) chứa 0,1% axit focmic và lắc nhẹ hỗn hợp ở nhiệt độ 37° trong 1 giờ, cô một phần và đông khô.

Tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế A với 10 lần tiêm mỗi lần 350mg và các phân đoạn chứa peptit mong muốn tinh khiết được đông khô. Peptit dạng muối trifloroacetat được tạo thành dưới dạng chất rắn màu trắng.

$$m = 428\text{mg} (17,5\%)$$

UPLC/MS:

RT: 4,98 phút. (Điều kiện phân tích A), độ tinh khiết 99% (UV)

Khối lượng m/z theo quan sát (loại ion): 1454,5 (M+3H) ; 1091,1 (M+4H) ; 873,1 (M+5H).

2.C. Tổng hợp peptit có trình tự SEQ ID NO: 7

2 mẻ nhựa thu được ở ví dụ 2.A. tương ứng với mỗi 0,2 mmol Fmoc-Lys(Ac)-NH₂ (tổng cộng 0,4 mmol) được xử lý song song theo quy trình giống như trong ví dụ 2.B. Sau khi liên kết axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(9H-floren-9-yl metoxy cacbonylamino)-5-oxo-pentanoic thứ ba (Fmoc-Glu-OtBu), các mẻ nhựa thu gom cân nặng 2,6g được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 50ml.

Sau đó bổ sung vào nhựa, 30mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (3x30mL) và diclorometan (3x30mL).

Peptit được axyl hóa bằng cách bổ sung dung dịch chứa stearoyl clorua (362mg, 1,2mmol) và DIPEA (0,255ml, 1,5mmol) trong 20mL DCM trong 2,5 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL) và được làm khô trong chân không.

Việc phân tách peptit khỏi nhựa được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch phenol (1,5g), nước (1,5mL) và TIPS (0,6mL) trong TFA (QSP 30mL) trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhựa được lọc ra, và rửa bằng 2 x 10mL TFA. Dịch lọc thu gom được chuyển vào bình đáy tròn có dung tích 250mL và cô một phần trong điều kiện chân không ở nhiệt độ T<30°C, peptit bị kết tủa nhờ bổ sung 100mL MTBE làm lạnh trên đá và ly tâm ở tốc độ 3600vòng/phút trong 30 phút.

Sau đó, kết viên đã ly tâm được rửa bằng dietyl ete làm lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần. 720mg peptit thô được thu gom. Tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế B trong 3 lần tiêm mỗi lần 240mg. Các

phân đoạn chứa peptit mong muốn tinh khiết được đông khô. Peptit dạng muối trifloroaxetat được tạo thành dưới dạng chất rắn màu trắng.

$$m = 72\text{mg} (3,6\%)$$

UPLC/MS:

RT: 5,86 phút (Điều kiện phân tích A), độ tinh khiết 98% (UV)

Khối lượng m/z theo quan sát (loại ion): 1463,9 (M+3H); 1098,2 (M+4H); 878,7 (M+5H).

2.D. Tổng hợp peptit có trình tự SEQ ID NO: 6

Một mẻ nhựa thu được ở ví dụ 2.A. tương ứng với 0,1 mmol Fmoc-Lys(Ac)-NH₂ được đặt trong bình phản ứng của thiết bị tổng hợp peptit vi sóng CEM Liberty Blue. Quá trình tổng hợp peptit được tiến hành bằng cách sử dụng DIC 0,5M/Oxyma 1M trong DMF.

Tất cả axit amin được đưa vào với các liên kết đôi ở nhiệt độ 90°C như trên, ngoại trừ là axit amino-isobutyric ở vị trí 21 và serin ở vị trí 29 mà liên kết ba ở 90° trong 2 phút được tiến hành. Fmoc-Lys(ivDde)-OH được sử dụng ở vị trí 25.

Kết thúc quá trình nối peptit, nhựa được chuyển vào bơm tiêm polypropylen 20mL và peptit được axetyl hóa ở đầu N bằng anhydrit axetic (95μL, 1mmol) và DIPEA (174μL, 1mmol) trong DMF (10mL) trong 20 phút, lặp lại chu trình này hai lần.

Sau đó, nhóm bảo vệ ivDde trên mạch bên lysin 25 được loại bỏ bằng cách khuấy với 10mL dung dịch chứa hydrazin 5% khối lượng/thể tích trong DMF trong 20 phút nhiều lần nếu cần cho đến khi không còn phát hiện nguyên liệu ban đầu sau khi phân cắt một phần phân ước nhựa và phân tích UPLC/MS. Khi việc khử bảo vệ được đánh giá là hoàn tất, rửa nhựa bằng DMF (5x10mL).

Hai đơn vị đệm TTDS được đưa vào bằng liên kết đơn bằng cách tiến hành hai lần quy trình sau: Bổ sung vào nhựa dung dịch chứa Fmoc-TTDS-OH (163mg, 0,3mmol) HOAt (42mg, 0,3mmol) và DIC (77μL, 0,5mmol) 7mL DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 18 giờ. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nếu cần, liên kết đôi được tiến hành. Nhựa được rửa bằng DMF (2x10mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 10mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm

được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (2x10mL) và diclorometan (3x10mL).

Ba đơn vị đệm axit gamma-Glutamic được đưa vào bằng cách tiến hành liên kết đôi mỗi Fmoc-Glu-OtBu. Quy trình sau được tiến hành ba lần:

Bổ sung vào nhựa dung dịch axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(9H-floren-9-yl metoxy cacbonylamino)-5-oxo-pentanoic (Fmoc-Glu-OtBu) (127mg, 0,3mmol), HOAt (42mg, 0,3mmol) và DIC (77 μ L, 0,5mmol) trong 7mL DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 18 giờ. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nhựa được rửa bằng DMF (2x10mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 10mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (3x10mL) và diclorometan (3x30mL).

Cuối cùng, peptit được axyl hóa bằng Stearoyl clorua (62mg, 0,2mmol) và DIPEA (54 μ L, 0,3mmol) trong 5mL DCM trong 2,5 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL) và được làm khô trong chân không.

Việc phân tách peptit khỏi nhựa được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch phenol (0,5g), nước (0,5mL) và TIPS (0,2mL) trong TFA (QSP 10mL) trong 2,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Nhựa được lọc ra, và rửa bằng 2 x 4mL TFA. Dịch lọc thu gom được chuyển vào bình đáy tròn có dung tích 100mL và cô một phần trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $T < 30^{\circ}\text{C}$ và peptit bị kết tủa nhờ bổ sung 50mL MTBE làm lạnh trên đá và ly tâm ở tốc độ 3600vòng/phút for 30 phút.

Sau đó, kết viên đã ly tâm được rửa bằng dietyl ete làm lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần. 240g peptit thô được thu gom. Tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế B và các phân đoạn chứa peptit tinh khiết mong muốn được đông khô. Peptit dạng muối trifloroaxetat được tạo thành dưới dạng chất rắn màu trắng.

$m = 38\text{mg}$ (8%)

UPLC/MS:

RT: 5,40 phút (Điều kiện phân tích A), độ tinh khiết 97% (UV)

Khối lượng m/z theo quan sát (loại ion): 1376,1 (M+3H); 1032,0 (M+4H); 826,0 (M+5H).

2.E. Tổng hợp peptit có trình tự SEQ ID NO: 20

Hợp chất này được tạo thành bằng quy trình giống như quy trình được sử dụng trong ví dụ 2.D ngoại trừ là ba đơn vị đệm TTDS được đưa vào trên chuỗi bên lysin 25.

Do đó từ 250mg nhựa thu được trong ví dụ 2.A. tương ứng với 0,1mmol Fmoc-Lys(Ac)-NH₂ thu được chất rắn màu trắng.

m = 20 mg (4,5%)

UPLC/MS:

RT: 5,44 phút (Điều kiện phân tích A), độ tinh khiết 99% (UV)

Khối lượng m/z theo quan sát (loại ion): 2215,0 (M+2H); 1476,8 (M+3H); 1107,9 (M+4H); 886,7 (M+5H).

2.F. Tổng hợp peptit có trình tự SEQ ID NO: 22

Hợp chất này được tạo thành bằng quy trình giống như quy trình được sử dụng trong ví dụ 2.B. ngoại trừ là Fmoc-Lys(Aloc)-OH được sử dụng ở vị trí 25 (X₂₅) thay vì Fmoc-Lys(Dde)-OH.

Do đó 250mg nhựa thu được ở ví dụ 2.A. tương ứng với 0,1mmol Fmoc-Lys(Ac)-NH₂ được xử lý như trong ví dụ 2.B. cho đến bước axetyl hóa ở đầu N.

Nhóm Aloc trên chuỗi bên Lys₂₅ được loại bỏ bằng cách bổ sung vào nhựa, trong điều kiện môi trường khí argon, dung dịch chứa 1mL (8,33mmol) phenyl silan trong 2mL DCM đã loại khí và dung dịch chứa 10mg (25,96μmol) tetrakis-(triphenylphosphin)paladi trong 4mL DCM. Nhựa được lắc trên bàn obitan trong 60 phút và môi trường phản ứng được thay thế bằng các chất phản ứng mới hai lần và lắc trong 60 phút mỗi lần thay.

Khi phản ứng hoàn thành, nhựa được rửa bằng diclorometan, 1% DIEA trong DMF, 5% diethyl-dithio-cacbammat trong DMF, DMF, 10% DIEA trong DMF, DMF và diclorometan (mỗi loại ba lần).

Ba đơn vị đệm PEG₂DGA được đưa vào bằng liên kết đơn bằng cách tiến hành quy trình sau ba lần: Bổ sung vào nhựa dung dịch chứa Fmoc-PEG₂DGA-OH (170mg, 0,3mmol) trong 8mL DCM, sau đó bổ sung tiếp HOAt (0,5mL của 0,6mL dung dịch trong DMF, 0,3mmol) và DIC (100μl, 0,642mmol). Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 18 giờ. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nhựa được rửa

bằng DMF (2x10mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 10mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL).

Ba đơn vị đệm axit gamma-Glutamic được đưa vào bằng cách tiến hành liên kết đôi mỗi Fmoc-Glu-OtBu. Quy trình sau được tiến hành ba lần:

Bổ sung vào nhựa dung dịch axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(9H-floren-9-yl metoxy cacbonylamino)-5-oxo-pentanoic (Fmoc-Glu-OtBu) (0,13 g, 0,3mmol) trong 8mL DMF, sau đó bổ sung HOAt (0,5mL của 0,6mL dung dịch trong DMF 0,3mmol) và DIC (0,1ml, 0,6mmol). Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 4 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x20mL) và liên kết được lặp lại lần thứ hai. Phản ứng được kiểm soát bằng kiểm định Kaiser. Nhựa được rửa bằng DMF (2x10mL). Sau đó bổ sung vào nhựa, 10mL 20% thể tích/thể tích piperidin trong DMF. Bơm tiêm được lắc trên bàn obitan trong 20 phút. Quy trình khử bảo vệ này được lặp lại lần thứ hai và nhựa được rửa bằng DMF (3x30mL) và diclorometan (3x30mL).

Cuối cùng, peptit được axyl hóa bằng cách hoạt hóa axit palmitic (80mg, 0,3mmol), HOAt (0,5mL dung dịch 0,6M trong DMF, 3mmol) và DIC (0,1ml, 6mmol) trong DMF (10mL) trong 2,5 giờ. Nhựa được rửa bằng DMF (2x30mL) và diclorometan (3x30mL) và được làm khô trong chân không.

Việc phân tách peptit khỏi nhựa được tiến hành bằng cách sử dụng dung dịch phenol (0,5g), nước (0,5mL) và TIPS (0,25mL) trong TFA (QSP 10mL) trong 2,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nhựa được lọc ra, và rửa bằng 2x 5mL TFA. Dịch lọc thu gom được chuyển vào bình đáy tròn có dung tích 250mL và cô một phần trong điều kiện chân không ở nhiệt độ $T < 30^{\circ}\text{C}$ và peptit bị kết tủa nhờ bổ sung 100mL MTBE làm lạnh trên đá và ly tâm ở tốc độ 3600vòng/phút trong 30 phút.

Sau đó, kết viên đã ly tâm được rửa bằng dietyl ete làm lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần. 220 mg peptit thô được thu gom.

lạnh trên đá và ly tâm. Quy trình này được lặp lại ba lần. 220 mg peptit thô được thu gom.

Tinh chế được tiến hành bằng cách sử dụng hệ thống tinh chế B. Các phân đoạn chứa peptit mong muốn tinh khiết được đông khô. Peptit dạng muối trifloroaxetat được tạo thành dưới dạng chất rắn màu trắng.

$$m = 37\text{mg (8\%)}$$

UPLC/MS:

RT: 4,99 phút (Điều kiện phân tích A), độ tinh khiết 99% (UV)

Khối lượng m/z theo quan sát (loại ion): 2205,2 (M+2H); 1470,5 (M+3H);

1103,1 (M+4H); 882,7 (M+5H).

2.G. Các kết quả

Các kết quả thu được với các peptit theo sáng chế có trình tự SEQ ID NO:

1-32, 34-37, 39, 44, 45, 47-49, 51 và 54-97 được chỉ ra trong bảng 1 dưới đây.

SEQ ID NO	Thời gian lưu UPLC tối thiểu (Các điều kiện)	Khối lượng quan sát				Khối lượng đồng vị đơn
		Loại ion				
		M+5H	M+4H	M+3H	M+2H	
1	3,81 (C)	881,3	1101,3	1467,7		4397,54
2	3,85 (C)	861,9	1077,2	1436,3		4301,47
3	4,98 (A)	873,1	1091,1	1454,5	2181,5	4358,53
4	5,02(A)	820,5	1025,3	1366,7	2049,4	4095,36
5	4,82 (A)	815,7	1019,3	1358,8	2037,3	4071,28
6	5,40 (A)	826,0	1032,0	1376,1	2063,8	4123,39
7	5,86 (A)	878,7	1098,2	1463,9		4386,56
8	4,83 (A)	807,8	1009,5	1345,7	2018,3	4032,27
9	4,97 (A)	786,9	983,3	1310,7	1965,7	3927,30
10	4,90 (A)	838,5	1047,8	1396,8	2094,8	4185,39
11	5,03 (A)	880,9	1100,9	1467,5	2200,9	4397,54
12	4,98 (A)	870,5	1087,9	1450,2	2174,9	4345,5
13	4,99 (A)	870,3	1087,6	1449,8	2174,7	4344,5
14	4,96 (A)	870,3	1087,6	1449,8		4344,5
15	5,00 (A)	869,9	1087,1	1449,2	2173,3	4342,5
16	4,92 (A)	809,9	1012,1	1349,1	2023,2	4042,33
17	5,00 (A)	817,6	1021,8	1362,1	2042,6	4081,34
18	4,73 (A)	829,3	1036,1	1381,2		4138,40
19	4,88 (A)	786,6	983,0	1310,0	1965,3	3926,21
20	5,44 (A)	886,7	1107,9	1476,8	2215,0	4425,57
21	5,27 (A)	821,4	1026,3	1369,1	2051,6	4099,31
22	4,99 (A)	882,7	1103,1	1470,5	2205,2	4406,5
23	5,24 (A)	870,1	1087,4	1449,5	2173,8	4343,52
24	5,25 (A)	876,9	1095,1	1460,8	2190,8	4377,50

25	5,17 (A)	873,1	1091,4	1454,5	2181,3	4358,49
26	5,24 (A)	813,4	1016,5	1355,0	2032,1	4060,3
27	4,97 (A)	878,7	1098,1	1463,8	2194,9	4386,54
28	4,97 (A)	875,9	1094,6	1459,1	2188,2	4372,55
29	5,00 (A)	875,9	1094,6	1459,2	2188,3	4372,54
30	5,44 (A)	886,5	1107,9	1476,9		4425,57
31	5,07 (A)	886,5	1107,9	1476,8		4425,5
32	5,42 (A)	888,3	1110,3	1479,8	2219,5	4434,5
34	5,45 (A)	818,2	1022,5	1363,4		4084,4
35	5,03 (A)	877,8	1096,8	1462,4	2192,9	4381,5
36	4,96 (A)	870,1	1087,6	1450,1	2174,3	4344,5
37	5,1 (A)	883,3	1103,6	1471,5	2207,4	4410,5
39	5,20 (A)	890,1	112,8	1483,1	2224,6	4444,52
44	4,80 (A)	877,8	1097,1	1462,8		4383,5
45	4,81 (A)	836,6	1045,7	1393,7	2090,6	4177,3
47	4,85 (A)	864,6	1080,3	1440,4	2160,5	4316,5
48	9,23 (D)	864,6	1080,6	1440,8	2160,2	4316,5
49	9,00 (D)	864,6	1080,6	1440,4	2160,3	4316,5
51	5,38 (A)	912,3	1140,1	1519,8	2279,2	4554,6
54	5,41 (A)	851,8	1064,5	1419,1	2128,2	4252,4
55	5,03 (A)	892,1	1114,8	1486,1		4453,6
56	5,42 (A)	876,1	1094,8	1459,5		4373,5
57	4,90 (A)	880,9	1100,9	1467,1	2201,2	4316,5
58	5,48 (A)	946,8	1183,3	1577,5		4727,7
59	5,44 (A)	972,7	1215,6	1620,5		4856,8
60	5,34 (A)	818,2	1022,5	1363,0	2044,0	4084,4
61	5,41 (A)	878,4	1098,1	1463,7	2195,1	4386,6
62	5,34 (A)	906,6	1133,1	1510,5		4526,6
63	4,98 (A)	886,3	1107,6	1476,5		4424,6
64	4,8 (A)	891,9	1114,6	1485,9		4452,6
65	4,97 (A)	892,2	1115,1	1486,4	2228,7	4454,6
66	4,97 (A)	897,5	1121,7	1495,2		4480,6
67	4,98 (A)	886,3	1107,8	1476,8		4425,5
68	5,05 (A)	880,9	1100,9	1467,5		4397,5
69	5,06 (A)	886,5	1107,8	1476,8		4425,5
70	9,29 (D)	886,5	1107,8	1476,8		4425,6
71	4,84 (A)	860,9	1076,3	1434,4		4298,5
72	7,86 (D)	875,4	1094,1	1458,5	2187,4	4370,5
73	4,87 (A)	866,5	1082,8	1443,4		4325,5
74	5,12 (A)	946,9	1183,4	1577,5		4727,8
75	5,28 (A)	952,4	1190,6	1590,9		4755,7
76	5,28 (A)	884,2	1105,1	1473,1		4414,5
77	5,20 (A)	944,5	1180,7	1573,8		4716,7
78	4,09 (A)	933,5	1166,7	1554,9		4660,7
79	4,66 (A)	878,5	1098,1	1463,5		4385,6

80	4,90 (A)	898,8	1123,5	1497,7		4487,5
81	4,84 (A)	884,5	1105,3	1473,4	2210,1	4415,6
82	4,90 (A)	883,7	1104,4	1472,1		4411,6
83	4,71 (A)	886,5	1107,6	1476,7	2214,4	4424,6
84	5,12 (A)	878,7	1097,9	1463,8	2195,1	4386,6
85	4,98 (A)	894,7	1118,6	1490,8		4467,6
86	5,14 (A)	873,1	1091,1	1454,4	2181,6	4358,5
87	4,81 (A)	875,7	1094,6	1459,1	2187,7	4372,5
88	4,82 (A)	873,1	1090,9	1454,2	2181,3	4358,5
89	4,28 (A)	732,4	878,7	1098,2	1436,9	4386,5
90	4,82(A)	870,1	1087,3	1449,5	2174,2	4344,5
91	4,89 (A)	887,7	1109,6	1479,2	2218,9	4432,5
92	4,20 (A)	895,7	1119,4	1492,2		4471,5
93	4,83 (A)	878,5	1097,7	1463,9	2194,9	4386,5
94	4,84 (A)	878,2	1097,5	1463,3	2194,5	4384,6
95	4,40 (A)	867,8	1084,2	1445,3	2167,9	4330,5
96	4,24 (A)	859,0	1073,5	1431,3	2146,5	4288,5
97	3,77 (A)	884,9	1105,9	1474,2		4417,5

Bảng 1

Điều kiện A là như sau:

- Cột: Acquity Peptit CSH, C18, 130Å, 2,1x100mm, 1,7µm;
- Nhiệt độ cột: 50°C; Tốc độ dòng = 0,6ml/phút;
- Dung môi A: 0,1% TFA trong H₂O;
- Dung môi B: 0,1% TFA trong CH₃CN;
- Gradient: từ 0 đến 1 phút B=2%, từ 1 đến 7 phút B=2% đến 70%, từ 7 đến 8 phút B =70% đến 100%;
- Bộ dò UV: bước sóng: 220 nm; mức thu nhận MS: ESI+ 200 đến 3000 uma.

Các điều kiện B là như sau:

- Cột: Acquity BEH C18, 130Å, 2,1x50mm, 1,7µm
- Nhiệt độ cột 60°C; tốc độ dòng 0,6ml/min
- Dung môi A: 0,05% TFA trong H₂O
- Dung môi B: 0,05% TFA trong CH₃CN
- Gradient: từ 0 đến 1 phút B=2%, từ 1 đến 16 phút B=2% đến 100%, từ 16 đến 17 phút B= 100%
- Bộ dò UV: bước sóng: 220nm; Mức thu nhận MS: ESI+ 200 đến 3000 uma

Điều kiện C là như sau:

- Cột: ACQUITY BEH C4, 130Å, 2,1x50mm, 1,7µm;
- Nhiệt độ cột 45°C; Tốc độ dòng: 0,4ml/phút;
- Dung môi A: 0,1% TFA trong H₂O;
- Dung môi B: 0,05% TFA trong CH₃CN

Gradient: từ 0 đến 1 phút B=30%, từ 1 đến 5 phút B=30% đến 50%, từ 5 đến 6 phút

B = 80%

Bộ dò UV: bước sóng: 220nm; Mức thu nhận MS: ESI+ 200 đến 3000 uma

Điều kiện D là như sau:

- Cột: Acquity Peptit CSH, C18, 130Å, 2,1x150mm, 1,7µm;
- Nhiệt độ cột: 60°C; tốc độ dòng = 0,4ml/phút;
- Dung môi A: 0,1% TFA trong H₂O;
- Dung môi B: 0,1% TFA trong CH₃CN;
- Gradient: từ 0 đến 1 phút B=2%, từ 1 đến 14 phút B=2% đến 70%, từ 14 đến

16 phút B =70% đến 100% ;

- Bộ dò UV: bước sóng: 220nm; Mức thu nhận MS: ESI+ 200 đến 3000 uma.

Các peptit dưới đây theo sáng chế có thể được điều chế tương ứng như được mô tả trên đây: SEQ ID NO: 33, 38, 40, 41, 43, 46, 50, 52 và 53.

Ví dụ 3: Phân tích *in vitro* các peptit theo sáng chế trên các thụ thể RXFP1 (thử nghiệm OVCAR5 cAMP)

A. Phương pháp

Các tế bào OVCAR5 biểu hiện RXFP1 nội sinh được sử dụng để thử nghiệm các đặc tính của chất chủ vận RXP1 của các peptit theo sáng chế, và cụ thể là của các peptit có trình tự SEQ ID NO: 1-97.

Vì RXFP1 là GPCR được liên kết Gs, cAMP được sử dụng như là chất chỉ báo của sự hoạt hóa RXFP1.

Isobutyl Metyl Xanthin (IBMX) được sử dụng để ức chế hoạt tính phosphodiesteraza tạo điều kiện thuận lợi cho việc đo cAMP. Công nghệ HTRF (huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất) được sử dụng để phát hiện cAMP do độ nhạy của nó lớn.

Tóm lại, OVCAR5 được nuôi trong môi trường bình thường (RPMI) chứa 10% huyết thanh bào thai bê (FCS) và 1% kháng sinh (penicillin/streptomycin).

Trước thử nghiệm, các tế bào được tách ra bằng accutaza và ủ trong 40 phút ở nhiệt độ 37°C bằng 1mM (3-isobutyl-1-methylxanthin) IBMX.

Sau đó các tế bào được phân bố vào đĩa màu đen có 384 lỗ chứa các peptit khác nhau với nồng độ tăng dần trong một thể tích môi trường cố định (không có FCS).

Sau khi ủ 30 phút ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm trong 5% CO₂, phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung một thể tích cố định của dung dịch chứa dung dịch đệm phân giải và cAMP-D2 (cAMP được đánh dấu bằng thuốc nhuộm d2) và kháng thể kháng cAMP được liên kết với Europi và được sử dụng để phát hiện cAMP.

Việc đọc kết quả thử nghiệm được thực hiện trên huỳnh quang kế cho phép đo HTRF. Các đường cong hoạt hóa được tạo ra bằng cách lập đồ thị giá trị nội bào của cAMP so với log₁₀ của nồng độ hợp chất.

Nồng độ hoạt hóa 50% (EC₅₀) được tính toán bằng cách hồi quy không tuyến tính sử dụng phương trình đáp ứng liều xichma (độ dốc biến thiên) với phần mềm Prism 5.

Emax % được xác định là giá trị nội bào tối đa của cAMP đối với hợp chất thử nghiệm (đường cong giới hạn trên của cAMP so với nồng độ) chia cho giá trị nội bào tối đa của cAMP đối với H2-relaxin được xác định trong cùng thử nghiệm nhân với 100.

$$\text{Emax}\% = 100 \times [\text{cAMP}_{\text{hợp chất thử nghiệm}}] / [\text{cAMP}_{\text{H2-Rlx}}]$$

B. Các kết quả

Các kết quả thu được với các peptit theo sáng chế được thể hiện trong bảng 2 dưới đây.

SEQ ID NO	Các tế bào OVCAR 5 (cAMP)	
	EC50 (nM)	EMax
1	1,50	99%
2	2,40	99%
3	0,34	97%
4	1,50	89%

5	9,10	85%
6	0,27	95%
7	0,07	95%
8	1,86	92%
9	0,70	93%
10	0,79	95%
11	0,83	93%
12	0,93	90%
13	2,12	91%
14	3,20	90%
15	2,10	85%
16	6,80	88%
17	4,60	91%
18	1,54	92%
19	11,5	94%
20	0,15	96%
21	0,65	93%
22	1,00	92%
23	11,1	92%
24	36,4	100%
25	28,7	100%
26	0,43	96%
27	1,80	98%
28	0,62	88%
29	1,60	88%
30	0,21	89%
31	0,19	94%
32	0,10	97%
34	0,14	90%
35	2,33	91%
36	3,60	93%
37	5,60	98%
39	8,70	93%
42	1,50	84%
44	2,2	97%
45	0,45	96%
47	0,64	95%
48	0,45	96%
49	0,19	97%
51	0,10	98%
54	0,16	96%

55	0,18	93%
56	0,15	91%
57	0,44	98%
58	0,08	98%
59	0,09	99%
60	0,15	95%
61	0,10	97%
62	0,60	98%
63	1,45	97%
64	0,52	95%
65	1,19	95%
66	6,31	93%
67	0,48	95%
68	0,88	98%
69	0,78	97%
70	1,34	94%
71	0,36	95%
72	0,56	91%
73	0,20	95%
74	0,54	94%
75	0,19	97%
76	0,18	96%
77	0,11	98%
78	0,18	99%
79	0,45	95%
80	0,63	93%
81	0,16	98%
82	0,54	95%
83	0,25	94%
84	0,10	95%
85	0,30	92%
86	0,30	95%
87	0,10	96%
88	0,17	96%
89	0,10	97%
90	0,14	97%
91	0,09	97%
92	0,10	99%
93	0,77	86%
94	1,74	88%
95	1,80	91%

96	0,88	92%
97	0,29	98%

Bảng 2

Có vẻ là các peptit theo sáng chế có mọi đặc tính quan tâm của chất chủ vận RXP1, và rất hữu hiệu để gắn kết và hoạt hóa RXFP1.

Hơn nữa các peptit này đều tốt hơn một cách đáng kể và bất ngờ so với các peptit thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết khi hoạt hóa thụ thể RXFP1.

Thử nghiệm này được tiến hành với các peptit thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết (công bố đơn quốc tế số WO2015/157829) đã biết dưới tên B7-33 C11.23S, AcB7-33 C11.23S và KKKK(AcB7-29 C11.23S).

Các kết quả EC₅₀ dưới đây đã được thu nhận đối với ba peptit này.

Tên	Thử nghiệm cAMP trong tế bào OVCAR 5	
	EC50 (nM)	E _{max}
B7-33 C11.23S	1641	90%
AcB7-33 C11.23S	929	70%
KKKK(AcB7-29 C11.23S)	206	84%

Bảng 3

Như được bộc lộ trên đây, các peptit theo sáng chế có mọi đặc tính chủ vận RXFP1 quan tâm, và rất hữu hiệu để hoạt hóa RXFP1. Hơn nữa các peptit này đều tốt hơn một cách đáng kể và bất ngờ so với các peptit thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết.

Ví dụ 4: Thử nghiệm độ hòa tan của các peptit theo sáng chế trong dung

dịch đệm

A. Phương pháp

Trước khi thử nghiệm độ hòa tan của mẻ peptit, độ tinh khiết của nó (HPLC-UV) được xác định.

Môi trường nghiên cứu:

Dung dịch đệm phosphat 50mM pH 6,5: 15,9mL Na₂HPO₄ 0,1M (Carlo Erba 480087) + 34,1mL NaH₂PO₄ 0,1M (Carlo Erba 480141) + H₂O MilliQ QSP 100 ml

Dung dịch đệm phosphat 50mM pH 7,4: 40,5mL Na_2HPO_4 0,1M (Carlo Erba 480087) + 9,5mL NaH_2PO_4 0,1M (Carlo Erba 480141) + H_2O MilliQ QSP 100mL

Dung dịch đệm axetat 50mM pH4,5: 0,75g $\text{C}_2\text{H}_3\text{CO}_2\text{Na} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Sigma S7545) + 0,35ml dung dịch $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 100% hòa tan trong nước Millipore, điều chỉnh đến pH bằng $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ đã pha loãng (1:1) và pha loãng đến 250ml bằng nước Millipore.

Trong lọ Ependorph có dung tích 4ml, một mẫu hợp chất được cân chính xác được pha loãng trong môi trường nghiên cứu để thu được nồng độ đích bằng 2, 6 hoặc 10mg/mL của hợp chất tinh khiết. Các lọ mẫu được lắc (bình lắc ngang) trong ~19 giờ. Các phân ước 300 μL được lọc qua đĩa Millipore “Solvinert” (0,45 μm - PTFE ưa nước). Sau đó độ hòa tan được xác định bằng cách so sánh 0,2pL-thể tích tiêm của dịch lọc với các diện tích đỉnh UV thu được bằng dung dịch gốc của peptit ở nồng độ 1,2mg/mL trong DMSO (dựa trên % độ tinh khiết), các thể tích tiêm khác nhau với lượng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2pL.

Phân tích:

pH được đo bằng vi điện cực

các điều kiện HPLC:

Hệ thống Waters Acquity UPLC với bộ dò DAD

Cột: Cột Waters Peptit CSH C18 (130 Å; 1,7 μm ; 50*2,1mm)

Nhiệt độ cột: 60°C

Tốc độ dòng: 0,3ml/phút

Vòng đầy (khoảng 5 μL) – hệ số đầy tràn 5

Rửa mạnh nhẹ: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ (75/25; thể tích/thể tích); rửa kín: $\text{H}_2\text{O}/\text{IsOH}$ (95/5; thể tích/thể tích).

Pha động:

Dung môi A: 0,05% TFA trong H_2O ; Dung môi B: 0,035% TFA trong CH_3CN

Gradien: từ 0 đến 12 phút B=2% đến 60%, từ 12 đến 14 phút B= 60% đến 100%. Rửa cột 100% B 1 phút, cột cân bằng 2% B 2,5 phút.

Bộ dò UV: bước sóng: 220nm.

B. Các kết quả

Các kết quả về độ hòa tan thu được được thể hiện trong bảng 4 dưới đây.

SEQ ID NO	Độ hòa tan dung dịch đệm axetat pH 4,5*	Độ hòa tan dung dịch đệm phosphat pH 7,4*
3	11,1mg/mL	11,5mg/mL
4	9,63mg/mL	7,71mg/mL
5	6,24mg/mL	6,41mg/mL
7	11,45mg/mL	11,83mg/mL
13	ND	7,68mg/mL
16	6,33mg/mL	6,72mg/mL
17	9,22mg/mL	6,81mg/mL
18	6,75mg/mL	6,58mg/mL
20	9,34mg/mL	9,95mg/mL
21	6,28mg/mL	6,59mg/mL
23	0,55mg/mL	6,77mg/mL
24	0,28mg/mL	6,93mg/mL
25	6,58mg/mL	6,75mg/mL
26	6,68mg/mL	6,76mg/mL
44	11,07mg/mL	10,72mg/mL
55	9,26mg/mL	8,84mg/mL
70	8,24mg/mL	9,68mg/mL
71	8,28mg/mL	8,77mg/mL
72	8,25mg/mL	8,72mg/mL
74	7,39mg/mL	8,47mg/mL
75	8,58mg/mL	9,56mg/mL

Bảng 4 : * Độ hòa tan đích: 10,0mg/mL

Thử nghiệm này được tiến hành với các peptit thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết (công bố đơn quốc tế số WO2015/157829) đã biết dưới tên B7-33 C11.23S, AcB7-33 C11.23S và KKK(AcB7-29 C11.23S).

Các kết quả về độ hòa tan dưới đây đã được thu nhận đối với ba peptit này.

Tên	Độ hòa tan dung dịch đệm axetat pH 4,5**	Độ hòa tan dung dịch đệm phosphat pH 7,4**
B7-33 C11,23S	1,9mg/mL	0,014 mg /ml
AcB7-33 C11,23S	1,54mg/mL	<0,001mg/mL
KKKK(AcB7-29 C11,23S)	2,3mg/mL	0,177mg/mL

Bảng 5

**** Độ hòa tan đích: 2,0mg/mL**

Các peptit theo sáng chế thể hiện độ hòa tan tốt hơn so với các hợp chất thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết. Đặc tính này sẽ cho phép khoảng nồng độ lớn hơn khi bào chế dung dịch tiêm do đó mở rộng khoảng dùng liều *in-vivo*.

Ví dụ 5: Thử nghiệm độ ổn định của các peptit trong máu hoặc huyết tương của người hoặc chuột cống

A. Phương pháp

Trước khi thử nghiệm độ ổn định trong huyết tương (hoặc máu) của mẫu peptit, độ tinh khiết của nó (HPLC-UV) được xác định.

Môi trường nghiên cứu:

Huyết tương chuột cống và người: natri hoặc lithi heparin chống đông.

Máu của chuột cống và người: natri hoặc lithi heparin chống đông.

Dung dịch gốc:

100 μ M dung dịch của hợp chất thử nghiệm trong 50mM dung dịch đệm phosphat pH 7,4.

950 μ L huyết tương (hoặc máu) được ủ sơ bộ trong 5 phút ở nhiệt độ 37°C. 50 μ L dung dịch hợp chất gốc được bổ sung. Nồng độ hợp chất cuối cùng = 5 μ M.

Xoáy và chuyển 150 μ L huyết tương (hoặc máu) vào Eppendorf đối với mỗi thời điểm. Các thời điểm 0 - 1 và - 4 giờ được tiến hành hai lần đối với mỗi loài.

Sau khi ủ, 150 μ L huyết tương (hoặc máu) được chiết với 600 μ L axetonitril chứa 1% TFA. Sau đó, hỗn hợp này được xoáy và ly tâm 10 phút ở tốc độ 14600vòng/phút. 200 μ L dịch nổi được làm khô trong điều kiện N₂. Sau đó, mẫu được hoàn nguyên trong 200 μ L H₂O/CH₃CN 98/2 + 0,1% FA + 50ng/ml Labetalol và phân tích bằng cách sử dụng hệ thống phân tích được sử dụng trong các nghiên cứu về độ hòa tan và độ ổn định.

Để xác định lượng peptit còn lại, diện tích đỉnh của hợp chất đích ở t₀ và mỗi ngày thời điểm được so sánh, thu được "% peptit còn lại", theo phương trình:

% peptit còn lại = [(diện tích đỉnh của peptit tại thời điểm xác định) x 100]/diện tích đỉnh của peptit ở thời điểm t₀. Độ ổn định được thể hiện là "% peptit còn lại".

Tiêu chí chấp nhận: Các hợp chất thử nghiệm được coi là ổn định nếu độ chính xác ~ 15 % và mức thu hồi nằm trong khoảng từ 85 đến 115%.

B. Các kết quả

Các kết quả về độ ổn định trong huyết tương và máu thu được được thể hiện trong bảng 6 dưới đây.

SEQ ID NO	Độ ổn định trong huyết tương người			Độ ổn định trong huyết tương chuột cống		
	% còn lại			% còn lại		
	T=0	1 giờ	4 giờ	T=0	1 giờ	4 giờ
3	99	95	100	98	100	87
3*	100*	95*	95*	100*	95*	84*
4	100	100	100	100	100	59
4*	100*	100*	99*	100*	102*	86*
6	97	92	91	97	94	ND
7	92	94	87	77	100	66
13	100	91	89	89	100	ND
20	87	100	83	100	100	ND

Bảng 6 : * Độ ổn định trong máu

Thử nghiệm này đã được tiến hành với các peptit thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết (công bố đơn quốc tế số WO2015/157829) dưới tên B7-33 C11.23S, AcB7-33, và KKKK(AcB7-29 C11.23S).

Các kết quả về độ ổn định trong huyết tương dưới đây đã được thu nhận đối với ba peptit này.

Tên	Độ ổn định trong huyết tương người			Độ ổn định trong huyết tương chuột cống		
	% còn lại			% còn lại		
	T=0	1 giờ	4 giờ	T=0	1 giờ	4 giờ
B7-33 C11.23S	100	18	3	100	15	2
Ac B7-33	100	67	18	100	16	2
KKKK(AcB7-29 C11.23S)	100	41	31	100	23	14

Bảng 7

Các peptit theo sáng chế dường như là ổn định hơn trong huyết tương và/hoặc máu so với các hợp chất thu được từ giải pháp kỹ thuật đã biết.

Ví dụ 6 : Xác định dược động học (PK) của các peptit sau khi sử dụng *in-vivo* cho chuột cống.

A. Phương pháp:

Trước khi thử nghiệm mở peptit, độ tinh khiết của nó (HPLC-UV) được xác định. Liều được hiệu chỉnh về sự có mặt của các muối, dung môi và độ tinh khiết.

Phương pháp sàng lọc phân tích sinh học để định lượng các peptit ở chuột cống:

Chuột cống Sprague Dawley được cho dùng liều peptit nghiên cứu ở liều 1mg/kg qua đường trong tĩnh mạch (i.v.) hoặc 3 mg/kg qua đường dưới da (s.c.) dưới dạng dung dịch trong PBS (0,2mg/mL và 0,6mg/mL tương ứng).

Các mẫu máu được thu gom sau: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 và 72 giờ (qua đường tĩnh mạch) và 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24, 48 và 72 giờ (qua đường dưới da) sau khi dùng.

Các mẫu huyết tương được phân tích sau khi kết tủa protein bằng sắc ký lỏng đo phổ khối (LC/MS).

Các thông số PK và thời gian bán thải được tính toán bằng Phoenix 64 (WinNonlin 6.4) - Pharsight (CertaraTM) (mô hình không ngăn). Các giá trị thấp hơn giới hạn định lượng (below the limit of quantification-BLQ) được thay thế bằng 0 cho các tính toán và phân tích PK tiếp theo.

B. Các kết quả:

Các thông số PK thu được được thể hiện trong bảng 8 dưới đây.

Các thuật ngữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

$T_{1/2}$: thời gian bán thải in-vivo, thời gian cần để nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương bị chia đôi trong suốt thử nghiệm PK.

C_0 : Nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương bằng thử nghiệm ngoại suy ở thời điểm $t=0$ (đường tĩnh mạch).

C_{max} : Nồng độ tối đa của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương ở thời điểm đã định (đường dưới da).

T_{max} : Thời điểm đạt được C_{max} .

F%: độ sinh khả dụng dưới da so với trong tĩnh mạch, diện tích dưới đường cong được hiệu chỉnh liều (area under curve-AUC) ở đường dùng dưới da chia cho AUC ở đường dùng trong tĩnh mạch.

SEQ ID NO:	PK ở chuột cống, 1mg/kg qua đường trong tĩnh mạch		PK ở chuột cống, 3mg/kg qua đường dưới da		
	$T_{1/2}$ (giờ)	C_0 (μ M)	C_{max} (μ M)	T_{max} (giờ)	F%
3	7,8	3,2	2,3	8	83
4	8,71	2,75	1,99	8	69
6	5,59	5,17	2,71	8	72
7	6,34	4,16	1,53	10	61
20	5,13	3,09	1,99	10	80
55	4,89	4,91	2,07	6	65

Bảng 8

Thử nghiệm này được tiến hành với H2-Relaxin.

Hợp chất	PK chuột cống, 1mg/kg qua đường trong tĩnh mạch	
	T _{1/2} (giờ)	C ₀ (μM)
H2-Relaxin	0,46	0,87

Bảng 9

Sở với H2-relaxin, các peptit chọn lọc theo sáng chế có các thông số dược động học tốt hơn. Cụ thể là thời gian bán thải *in-vivo* ở chuột cống, nằm trong khoảng từ 4 giờ đến 9 giờ. Các peptit này sau đó có thể vẫn giữ được hiệu quả của chúng trong một khoảng thời gian dài cho phép dùng một lần một ngày bằng đường trong tĩnh mạch hoặc đường dưới da.

Danh mục trình tự**SEQ ID NO: 1**

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 2

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 3

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 4

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 5

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 6

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 7

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 8

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 9

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 10

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 11

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 12

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Cit-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 13

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-K-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 14

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-Dser-K-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 15

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-Aib-K-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 16

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 17

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 18

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Dlys-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 19

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 20

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 21

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 22

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂DGA-PEG₂DGA-PEG₂DGA-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 23

Ac-L-E-G-R-E-L-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 24

Ac-L-E-G-R-E-F-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 25

Ac-L-E-G-R-E-Q-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 26

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 27

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 28

Ac-L-E-G-R-E-Hly-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 29

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-Aib-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 30

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 31

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 32

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂DGA-PEG₂DGA-PEG₂DGA-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 33

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 34

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 35

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-Aib-K-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 36

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Dlys-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 37

Ac-L-E-G-R-E-L-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 38

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 39

Ac-L-E-G-R-E-F-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 40

Ac-L-E-G-R-E-Q-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 41

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂DGA-PEG₂DGA-PEG₂DGA-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 42

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 43

Ac-L-E-G-R-E-Hly-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 44

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-Dser-K-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 45

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 46

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-PEG₂-gE-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 47

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 48

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Q-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 49

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH₂

SEQ ID NO: 50

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂DGA-PEG₂DGA-PEG₂DGA-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 51

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 52

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 53

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(PEG₂DGA-PEG₂DGA-PEG₂DGA-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 54

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 55

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 56

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-Cit-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 57

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Hly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 58

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 59

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 60

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 61

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Stea)-S-T-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 62

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 63

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-Q-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 64

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-R-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 65

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-K(Ac)-Q-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 66

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-K(Ac)-Aib-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 67

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 68

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K(Ac)-K-NH₂

SEQ ID NO: 69

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K(Ac)-R-NH₂

SEQ ID NO: 70

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 71

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-A-K-NH₂

SEQ ID NO: 72

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-T-F-Aib-R-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 73

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-Palm)-S-K-W-S-Aib-R-A-K-NH₂

SEQ ID NO: 74

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 75

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 76

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 77

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 78

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 79

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-K-F-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 80

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Trp(5-Cl)-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 81

Ac-K(Ac)-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 82

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-Aib-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-W-S-Aib-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 83

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-K-W-S-Aib-R-K-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 84

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 85

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-Aib-K(Ac) I Aib Aib EgK(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm) S T W S Aib R R K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 86

Ac-Aib-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-I-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 87

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-R-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 88

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Hly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 89

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Mph-S-R-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 90

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-A-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 91

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Pfp-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 92

Ac-L-E-G-R-E-R-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-Trp(5-F)-S-Aib-R-R-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 93

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-T-R-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 94

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Palm)-S-T-F-V-R-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 95

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K(Ac)-NH₂

SEQ ID NO: 96

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH₂

SEQ ID NO: 97

Ac-L-E-G-R-E-K-V-R-A-K(Ac)-I-Aib-Aib-E-G-K(TTDS-TTDS-TTDS-gE-gE-gE-Myr)-S-T-F-S-Mly-R-A-K-NH₂

SEQ ID NO: 100 = H2-relaxin chuỗi A

H-Gln-Leu-Tyr-Ser-Ala-Leu-Ala-Asn-Lys-Cys-Cys-His-Val-Gly-Cys-Thr-Lys-Arg-Ser-Leu-Ala-Arg-Phe-Cys-OH

SEQ ID NO: 101 = H2-relaxin chuỗi B

H-Asp-Ser-Trp-Met-Glu-Glu-Val-Ile-Lys-Leu-Cys-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Cys-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-OH

SEQ ID NO: 102 = SEQ ID B7-33 C11.23S*

H-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Arg-Ser-Leu-NH₂

SEQ ID NO: 103 = SEQ ID AcB7-33 C11.23S*

Ac-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Arg-Ser-Leu-NH₂

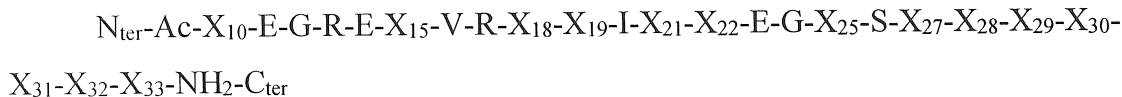
SEQ ID NO: 104 = SEQ ID KKKK(AcB7-29 C11.23S)*

Ac-Val-Ile-Lys-Leu-Ser-Gly-Arg-Glu-Leu-Val-Arg-Ala-Gln-Ile-Ala-Ile-Ser-Gly-Met-Ser-Thr-Trp-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂

*Các ví dụ so sánh

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Peptit có công thức (I) dưới đây (SEQ ID NO: 105):



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

X_{10} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm leuxin, axit 2-amino-isobutyric, Nε-axetyl-lysin và α-metyl-leuxin;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X_{15} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, arginin, homolysin, homoarginin, ornithin, glutamin, phenylalanin và leuxin;

V là valin;

X_{18} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin, axit 2-amino-isobutyric, leuxin, Nε-axetyl-lysin và glutamin;

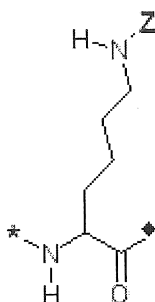
X_{19} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, Nε-axetyl-lysin, xitrulin, glutamin, alanin và axit 2-amino-isobutyric;

I là isoleuxin;

X_{21} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và alanin;

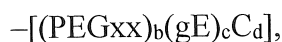
X_{22} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và isoleuxin;

X_{25} là cấu trúc sau:



trong đó:

- * là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X_{25} trong công thức (I);
- ♦ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X_{25} trong công thức (I); và
- Z là nhóm có công thức (II):



b và c độc lập là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

PEG_{xx} độc lập là dẫn xuất polyetylen glycol được chọn từ nhóm bao gồm PEG_2 , PEG_2DGA , và TTDS;

gE là axit gamma-glutamic; và

C_d là nhóm C_{12} - C_{22} axyl bão hòa mạch thẳng;

S là serin;

X_{27} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm threonin, lysin, arginin và glutamin;

X_{28} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan, phenylalanin, 5-floro-tryptophan, 5-cloro-tryptophan, 5-metoxi-tryptophan, tyrosin, 4-floro-phenylalanin, 1-naphtylalanin, 2-naphtylalanin, α -metyl-tryptophan, α -metyl-phenylalanin và 5-hydroxy-tryptophan;

X_{29} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin, D-serin, axit 2-amino-isobutyric, threonin, α -metyl-serin, N ϵ -axetyl-lysin và valin;

X_{30} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric, α -metyl-lysin, D-lysin, lysin, homolysin, ornithin, arginin và α -metyl-arginin;

X_{31} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm arginin, N ω -metyl-arginin, alanin, N ω ,N ω' -dimetyl-arginin và xitrulin;

X_{32} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, alanin, arginin, N ϵ -axetyl-lysin và N ϵ ,N ϵ ,N ϵ -tri-metyl-lysin; và

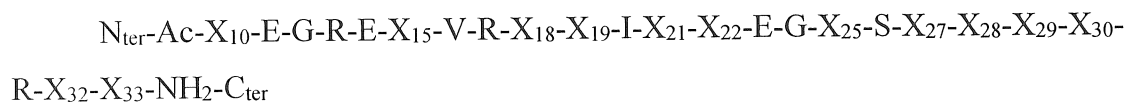
X_{33} là axit amin được chọn từ lysin, Nε-acetyl-lysin, leuxin, arginin và alanin;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

2. Peptit theo điểm 1, trong đó b là 2, 3, 4 hoặc 5 và c là 2, 3 hoặc 4; hoặc muối hoặc solvat của chúng.

3. Peptit theo điểm 1, trong đó C_d là nhóm axyl bão hòa mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta), C_{18} (Stea), C_{20} (Eico) và nhóm C_{22} (Doco) axyl, hoặc muối hoặc solvat của chúng.

4. Peptit theo điểm 1 có công thức (Ib) sau đây:



trong đó:

N_{ter} là đầu tận cùng N của peptit;

C_{ter} là đầu tận cùng C của peptit;

Ac là nhóm axetyl;

X_{10} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm leuxin, Nε-acetyl-lysin và axit 2-amino-isobutyric;

E là axit glutamic;

G là glyxin;

R là arginin;

X_{15} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, arginin, homolysin, glutamin, phenylalanin và leuxin;

V là valin;

X_{18} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm alanin, axit 2-amino-isobutyric và Nε-acetyl-lysin;

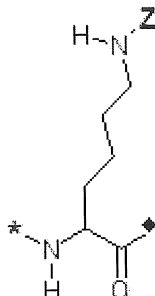
X_{19} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysin, Nε-acetyl-lysin, glutamin và xitruilin;

I là isoleuxin;

X_{21} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và alanin;

X₂₂ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric và isoleuxin;

X₂₅ là cấu trúc sau:



trong đó:

- * là liên kết cộng hóa trị với glyxin đứng trước X₂₅ trong công thức (Ia);

- ♦ là liên kết cộng hóa trị với serin đứng sau X₂₅ trong công thức (Ia); và

Z được chọn từ nhóm bao gồm

-(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm,

-(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-

(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₄-Stea,

-(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₅-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₅-

(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₂-

Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₄-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₄-Palm, -

(TTDS)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Myr và -(TTDS)₃-(gE)₄-Myr

trong đó:

gE là axit gamma-glutamic

Palm là Palmitoyl và

Stea là Stearoyl;

S là serin;

X₂₇ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm threonin, glutamin, arginin và lysin;

X₂₈ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm tryptophan, phenylalanin, 5-Clorotryptophan, α-Metyl-phenylalanin, 4-Floro-phenylalanin và 5-Florotryptophan;

X₂₉ là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm serin, D-serin, axit 2-amino-isobutyric, Nε-acetyl-lysin, threonin và valin ;

X_{30} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-amino-isobutyric, α -methyl-lysine, D-lysine, lysine, homolysine và arginine;

X_{32} là axit amin được chọn từ nhóm bao gồm lysine, alanine, arginine và N ϵ -acetyl-lysine; và

X_{33} là axit amin được chọn từ lysine, N ϵ -acetyl-lysine và arginine;

hoặc muối hoặc solvat của chúng.

5. Peptit theo điểm 1, trong đó peptit này có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1-97.

6. Peptit theo điểm 1 có công thức (Ib), trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm -(TTDS)₂-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₂-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂DGA)₃-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₃-(gE)₃-Palm, -(PEG₂)₄-(gE)₃-Stea, -(PEG₂)₅-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₂-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₂-(gE)₄-Stea, -(TTDS)₄-(gE)₃-Stea, -(TTDS)₃-(gE)₄-Palm, -(TTDS)₄-(gE)₃-Palm, -(TTDS)₃-(gE)₃-Myr và -(TTDS)₃-(gE)₄-Myr; hoặc muối hoặc solvat của chúng.

7. Peptit theo điểm 1, có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 9-12, 20-22, 26, 28, 30-34, 45, 47-49, 51, 54-62, 64, 67-69, 71-86, 91, 93, và 96.

8. Peptit theo điểm 1, có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 3, 6, 7, 20, 26, 30-34, 45, 48, 49, 51, 54-61, 67, 71, 73, 75-79, 81, 83-92 và 97.

9. Peptit theo điểm 1, trong đó peptit này có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7 và SEQ ID NO: 20.

10. Peptit theo điểm 1, trong đó peptit này có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3.

11. Peptit theo điểm 3, trong đó C_d là nhóm axyl bão hòa mạch thẳng được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C_{12} (Lau), C_{14} (Myr), C_{15} (Penta), C_{16} (Palm), C_{17} (Hepta) hoặc C_{18} (Stea) axyl; hoặc muối hoặc solvat của chúng.

12. Peptit theo điểm 11, trong đó C_d là nhóm C_{16} hoặc C_{18} axyl mạch thẳng; hoặc muối hoặc solvat của chúng.

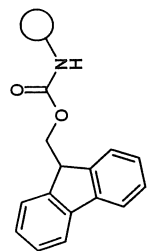
13. Peptit theo điểm 4, trong đó peptit có trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm các trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1-97.

14. Peptit theo điểm 1 có công thức (I), trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm $-(TTDS)_2-(gE)_3$ -Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$ -Palm, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$ -Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$ -Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_2$ -Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_3$ -Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_3$ -Stea, $-(PEG_2DGA)_3-(gE)_3$ -Stea, $-(PEG_2)_3-(gE)_3$ -Palm, $-(PEG_2)_4-(gE)_3$ -Stea, $-(PEG_2)_5-(gE)_3$ -Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_4$ -Stea, $-(TTDS)_2-(gE)_4$ -Palm, $-(TTDS)_2-(gE)_4$ -Stea, $-(TTDS)_4-(gE)_3$ -Stea, $-(TTDS)_3-(gE)_4$ -Palm, $-(TTDS)_4-(gE)_3$ -Palm, $-(TTDS)_3-(gE)_3$ -Myr và $-(TTDS)_3-(gE)_4$ -Myr; hoặc muối hoặc solvat của chúng.

15. Dược phẩm chứa ít nhất một peptit theo điểm 1, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng.

16. Dược phẩm chứa ít nhất một peptit theo điểm 5, hoặc muối hoặc solvat được dụng của chúng, cùng với ít nhất một chất mang dược dụng.

1/2

8 chu trình

Nhựa Fmoc Rink amin

1) 20% piperidin/DMF

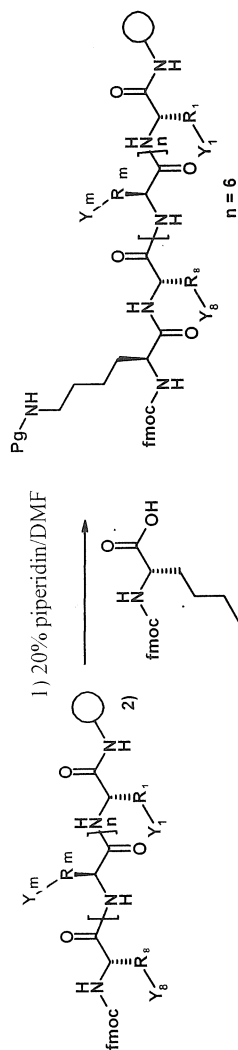


Tách nhân liên kết/DMF

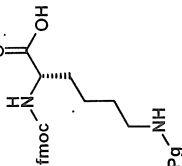
Giã nhiệt bằng vi sóng 20°C hoặc 90°C
2-60 phút

Y_m : là chuỗi bên axit amin với các nhóm
bảo vệ nếu thích hợp.

trong đó m = số axit amin bắt đầu từ đầu tận cùng C



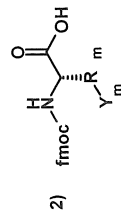
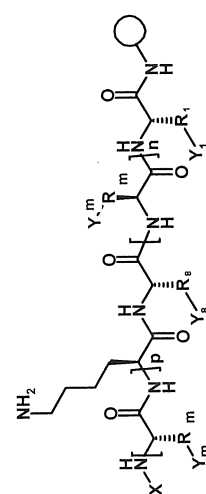
1) 20% piperidin/DMF



Pg = Alloc, Mtt, Dde hoặc iv-Dde

Tách nhân liên kết/DMF
Giã nhiệt bằng vi sóng 20°C hoặc 90°C
2-60 phút**15 chu trình**

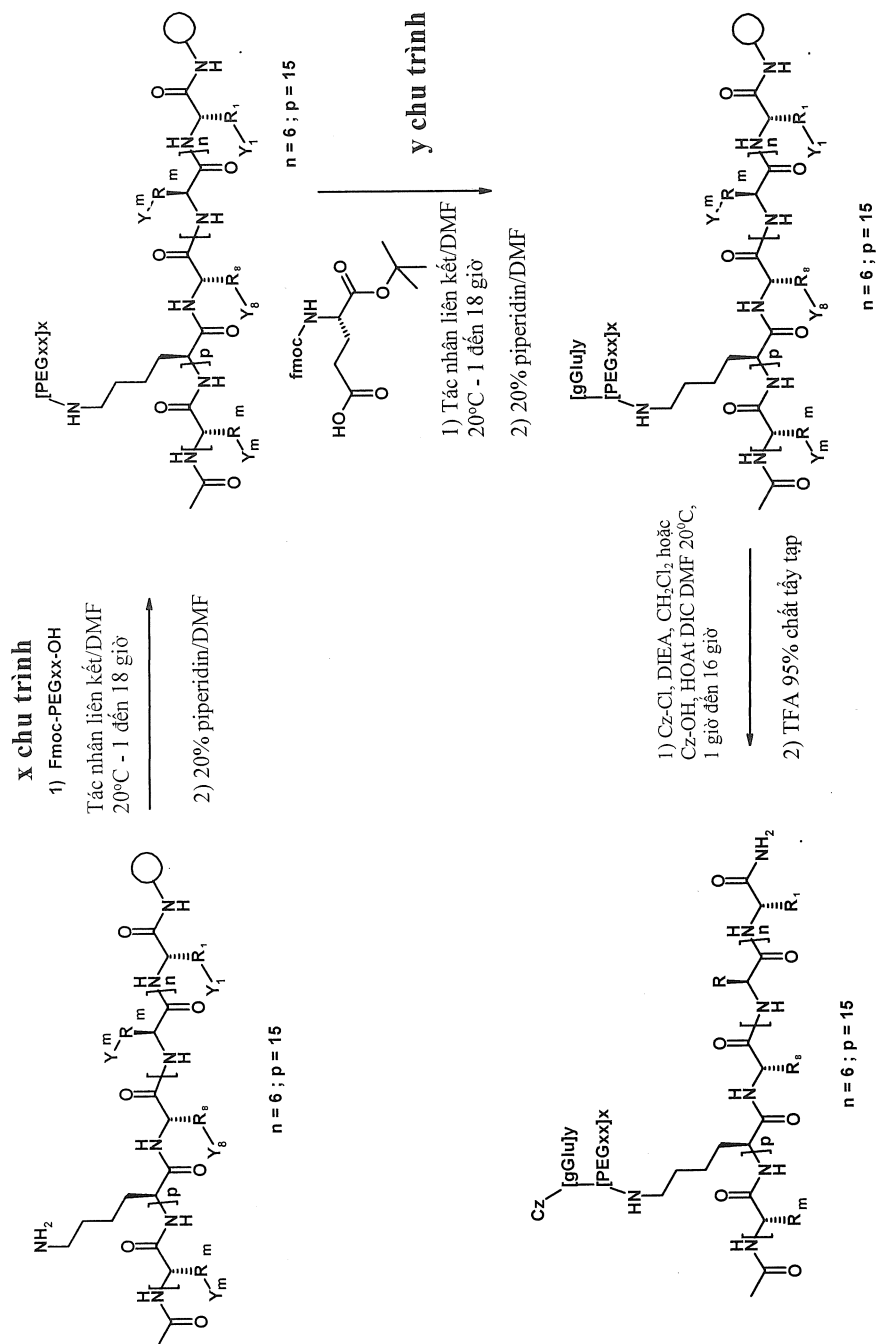
1) 20% piperidin/DMF

Tách nhân liên kết/DMF
Giã nhiệt bằng vi sóng 20°C hoặc 90°C
2-60 phút

n = 6 ; p = 15

Pg = Dde hoặc iv-Dde
5% NH_2-NH_2 / DMFPg = Mtt
1% TFA trong DCMPg = Alloc :
 $PhSiH_3$, DMF
hoặc $BH_3-NH(Me)_2$
Piperidin DMF
10% Pd(PPh_3)₄1) 20% piperidin/DMF
2) Ac_2O , DIEA DMF 20°C**Hình 1**

1



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> SANOFI

<120> Peptit Relaxin chuỗi B lipid hóa được cải biến và sử dụng peptit này trong điều trị

<130> PR82713/KLP/MGG/gg

<150> EP18305094

<151> 2018-01-31

<160> 104

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 2

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 3

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

$\langle 220 \rangle$

- <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
 nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit
 gamma glutamic) 3-Palmitoyl -(TTDS)2-(gE)3-Palm)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 4
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
 20
- <210> 5
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)4-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 5

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa
			20				

<210> 6

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (- (TTDS)2-(gE)3-Stea)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 6
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 7
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (-TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysin (Mly)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 7

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 8

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)4-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 8

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 9

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit
gamma glutamic) 2-Palmitoyl (- (TTDS)2-(gE)2-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 9

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 10

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit gamma glutamic) 4-Palmitoyl (-(TTDS)2-(gE)4-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 10

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 11

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 11

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 12

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là Citrulin (Cit)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(axit TTDS)3-(gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 12

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa
			20				

<210> 13

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

- <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 13
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Ser Lys Arg Ala Xaa
 20
- <210> 14
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 20

<223> Xaa ở vị trí 20 là D-serine (Dser)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 14

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1					5				10					15	
Ser	Thr	Phe	Xaa	Lys	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 15

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 20

<223> Xaa ở vị trí 20 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 15

```
<210> 16
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo
```

<220>
<221> BIỂU THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 16

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 17

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là D-lysin (Dlys)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 17

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 18

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 19

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa
			20				

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

- <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
 nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
 gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 20
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
 20
- <210> 21
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)4-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(PEG2)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 21

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1					5				10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
					20										

<210> 22

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2DGA)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 22

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 23
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 23

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 24

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 24

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Phe	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 25

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<222> 16

 $\langle 220 \rangle$

<222> 21

 $\langle 220 \rangle$

<222> 24

 $\langle 220 \rangle$

<222> 24

<400> 25

<210> 26

<211> 24

<212> PRT

 $\langle 220 \rangle$ $\langle 220 \rangle$ $\langle 220 \rangle$ $\langle 222 \rangle$ 1 $\langle 220 \rangle$

<222> 10

 $\langle 220 \rangle$

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)4-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(PEG2)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 26

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 27

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

- <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
 nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
 gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysin (Mly)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 27
 Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
 20
- <210> 28
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 6

<223> Xaa ở vị trí 6 là homolysin (Hly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 28

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Xaa	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1					5				10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								

20

<210> 29
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 9
<223> Xaa ở vị trí 9 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 29

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5				10					15		
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 30

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 30

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa
			20				

<210> 31

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 31

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
				20											

<210> 32

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2DGA)3-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 32

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa
			20				

<210> 33

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
 nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit
 gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)2-(gE)3-Palm)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysin (Mly)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
 (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <400> 33
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
 20
- <210> 34
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (-(TTDS)2-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 34

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 35

<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 20
<223> Xaa ở vị trí 20 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 35

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Xaa	Lys	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 36

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là D-lysin (Dlys)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 36

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 37

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 37

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa
			20				

<210> 38

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 38

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 39

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 40

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Gln	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
			20												

<210> 41

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2DGA)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2DGA)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 41

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 42

<211> 24

<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)4-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(PEG2)4-(gE)3-Palm)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 42

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 43

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 6

<223> Xaa ở vị trí 6 là homolysin (Hly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Stearoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 43

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Xaa	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5				10						15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 44

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)nhóm 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 20

<223> Xaa ở vị trí 20 là D-serin (Dser)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 44

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Xaa	Lys	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 45

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2)5-(axit
gamma glutamic) 4-Palmitoyl (-(PEG2)5-(gE)4-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 46

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 47

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Methyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 47

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Lys	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 48

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -Metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 48

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Gln	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 49

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-Methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 49

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Lys								
			20												

<210> 50

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa
20

<210> 51
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)4-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)4-Stea)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 51

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
				20											

<210> 52

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic) 2-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)2-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 52

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 53

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên

nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(PEG2DGA)3-(axit gamma glutamic)4-Stearoyl (-(PEG2DGA)3-(gE)4-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 53

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 54

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

$\langle 220 \rangle$

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nito của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 55

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
				20											

<210> 56

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

- <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là Citrulin (Cit)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là α -methyl-lysin (Mly)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))
- <400> 56
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Xaa
 20
- <210> 57
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên

dầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là homolysin (Hly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 57

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 58

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)4-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 58

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1					5				10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 59

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)4-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 59

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								

20

<210> 60
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)2-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (-(TTDS)2-(gE)3-Stea)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 60

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
				20											

<210> 61

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Stearoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Stea)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 61

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 62

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)4-Palmitoyl -(TTDS)3-(gE)4-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 62

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 63

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 63

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Gln	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
				20											

<210> 64

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 64

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Arg	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 65

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 9

<223> Xaa ở vị trí 9 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 65

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Xaa	Gln	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5				10					15		
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
				20											

<210> 66

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 20

<223> Xaa ở vị trí 20 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 66

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Xaa	Xaa	Arg	Ala	Xaa
			20				

<210> 67

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên

đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 67

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa
			20				

<210> 68

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 23

<223> Xaa ở vị trí 23 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 68

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Xaa	Lys								
				20											

<210> 69

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 23

<223> Xaa ở vị trí 23 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 69

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Xaa	Arg								

20

<210> 70
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 70
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Ile Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Lys Xaa

20

<210> 71
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 71
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Trp Ser Xaa Arg Ala Lys
 20

<210> 72
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 20
<223> Xaa ở vị trí 20 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 72

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Xaa	Arg	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 73

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 73

```
<210> 74
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo
```

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIÊN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)4-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>
<221> BIÊN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

```

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
      (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

```

<400> 74

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Ile	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
				20											

<210> 75
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với axit -(TTDS)4-(gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
 <221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 75

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
			20												

<210> 76

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 76

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
				20											

<210> 77

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)4-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)4-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 77

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
			20												

<210> 78

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên

nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm $-(\text{TTDS})4-(\text{axit gamma glutamic})3\text{-Palmitoyl } (-(\text{TTDS})4-(\text{gE})3\text{-Palm})$

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH_2 trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 78

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 79

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 79

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	

Ser	Lys	Phe	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa
			20				

<210> 80

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 19

<223> Xaa ở vị trí 19 là 5-clo-tryptophan (Trp(5Cl))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 80

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Xaa	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
			20												

<210> 81

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Xaa ở vị trí 1 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 81

Xaa	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 82

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

- <220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 9
<223> Xaa ở vị trí 9 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 82

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 83

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 83

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5				10					15		
Ser	Lys	Trp	Ser	Xaa	Arg	Lys	Xaa								
			20												

<210> 84

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α-methyl-lysine (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 84

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Ile	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 85

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên
đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 9

<223> Xaa ở vị trí 9 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên
nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit
gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 85

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Arg	Val	Arg	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5				10					15		
Ser	Thr	Trp	Ser	Xaa	Arg	Arg	Xaa								
			20												

<210> 86

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Xaa ở vị trí 1 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic
(Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên

nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (- (TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 86

Xaa	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Ile	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 87

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 87

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Arg	Arg	Ala	Xaa								
				20											

<210> 88

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là homolysin (Hly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 88

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 89

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 12

<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 19

<223> Xaa ở vị trí 19 là α -methyl-phenylalanin (Mph)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 89

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Xaa	Ser	Arg	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 90

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 13

<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 16

<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 21

<223> Xaa ở vị trí 21 là α -metyl-lysin (Mly)

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 24

<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 90

Leu	Glu	Gly	Arg	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Xaa	Ile	Ala	Xaa	Glu	Gly	Xaa
1				5					10					15	
Ser	Thr	Phe	Ser	Xaa	Arg	Ala	Xaa								
			20												

<210> 91

<211> 24

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 10

<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (N ϵ -Axetyl-lysin-K(Ac))

- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 19
 <223> Xaa ở vị trí 19 là 4-flu-phenylalanin (Pfp)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C
- <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))
- <400> 91
 Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Xaa Ser Xaa Arg Arg Xaa
 20
- <210> 92
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo
- <220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2
- <220>

<221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysine được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 19
 <223> Xaa ở vị trí 19 là 5-fluoro-tryptophan (Trp(5F))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 21
 <223> Xaa ở vị trí 21 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysine-K(Ac))

<400> 92
 Leu Glu Gly Arg Glu Arg Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Xaa Ser Xaa Arg Arg Xaa
 20

<210> 93
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 93
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Thr Arg Arg Ala Xaa
 20

<210> 94
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 1
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 10
 <223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 12
 <223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 13
 <223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 16
 <223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Palmitoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Palm)

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> 24
 <223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 94
 Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
 1 5 10 15
 Ser Thr Phe Val Arg Arg Ala Xaa
 20

<210> 95
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 10
<223> Xaa ở vị trí 10 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 12
<223> Xaa ở vị trí 12 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 13
<223> Xaa ở vị trí 13 là axit 2-amino-isobutyric (Aib)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 16
<223> Xaa ở vị trí 16 là axit amin lysin được liên kết trên nguyên tử nitơ của chuỗi bên của nó với nhóm -(TTDS)3-(axit gamma glutamic)3-Myristoyl (-(TTDS)3-(gE)3-Myr)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 21
<223> Xaa ở vị trí 21 là α-metyl-lysin (Mly)

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 24
<223> Xaa ở vị trí 24 là axit 2-amino-4-axetamido-hexanoic (Nε-Axetyl-lysin-K(Ac))

<400> 95

15

<400> 97
Leu Glu Gly Arg Glu Lys Val Arg Ala Xaa Ile Xaa Xaa Glu Gly Xaa
1 5 10 15

Ser Thr Phe Ser Xaa Arg Ala Lys
20

<210> 98
<400> 98
000

<210> 99
<400> 99
000

<210> 100
<211> 24
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> H2-relaxin chuỗi A

<220>
<223> H2-relaxin chuỗi A

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nguyên tử hydro (H) trên
đầu tận cùng N

<400> 100
Gln Leu Tyr Ser Ala Leu Ala Asn Lys Cys Cys His Val Gly Cys Thr
1 5 10 15
Lys Arg Ser Leu Ala Arg Phe Cys
20

<210> 101
<211> 29
<212> PRT
<213> trình tự nhân tạo

<220>
<223> H2-relaxin chuỗi B

<220>
<223> H2-relaxin chuỗi B

<220>
<221> BIẾN THỂ
<222> 1
<223> Peptit được thay thế bằng nguyên tử hydro (H) trên
đầu tận cùng N

<400> 101
Asp Ser Trp Met Glu Glu Val Ile Lys Leu Cys Gly Arg Glu Leu Val
1 5 10 15

<221> BIẾN THỂ

<222> 27

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 103

Val	Ile	Lys	Leu	Ser	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Ala	Gln	Ile	Ala	Ile
1				5				10					15		
Ser	Gly	Met	Ser	Thr	Trp	Ser	Lys	Arg	Ser	Leu					
			20					25							

<210> 104

<211> 27

<212> PRT

<213> trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2-ví dụ so sánh

<220>

<223> Phân tử tương tự peptit của chuỗi B của Relaxin-2-ví dụ so sánh

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 1

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm axetyl (Ac) trên đầu tận cùng N

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> 27

<223> Peptit được thay thế bằng nhóm NH₂ trên đầu tận cùng C

<400> 104

Val	Ile	Lys	Leu	Ser	Gly	Arg	Glu	Leu	Val	Arg	Ala	Gln	Ile	Ala	Ile
1				5				10					15		
Ser	Gly	Met	Ser	Thr	Trp	Ser	Lys	Lys	Lys	Lys					
			20					25							