



(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)



1-0052122

(51)^{2020.01} A61K 38/16; A61P 3/10

(13) B

(21) 1-2022-01197

(22) 29/07/2020

(86) PCT/US2020/043988 29/07/2020

(87) WO2021/021877 04/02/2021

(30) 62/881,685 01/08/2019 US

(45) 27/10/2025 451

(43) 27/06/2022 411A

(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) ALSINA-FERNANDEZ, Jorge (US); GEISER, Andrea Renee (US); GUO, Lili (US);
KEYSER, Samantha Grace Lyons (US); LEE, John (US); QU, Hongchang (CN);
ROELL, William Christopher (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ POLYPEPTIT TIẾT INSULIN PHỤ THUỘC
GLUCOZA (GIPR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-01197

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ở thụ thể polypeptit tiết insulin phụ thuộc glucoza (GIP) ở người. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có thời gian hoạt động kéo dài ở thụ thể GIP này. Các hợp chất có thể hữu dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường typ 2 (“T2DM”). Ngoài ra, các hợp chất này có thể hữu dụng trong điều trị bệnh béo phì. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ở thụ thể polypeptit tiết insulin phụ thuộc glucoza (GIP) ở người. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có thời gian hoạt động kéo dài ở thụ thể GIP này. Các hợp chất có thể hữu dụng trong điều trị bệnh tiểu đường typ 2 (“T2DM”). Ngoài ra, các hợp chất này có thể hữu dụng trong điều trị bệnh béo phì.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong vài thập kỷ qua, tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường tiếp tục gia tăng. T2DM là dạng phổ biến nhất trong các bệnh tiểu đường chiếm xấp xỉ 90% trong tất cả các bệnh tiểu đường. T2DM được đặc trưng bởi mức glucoza trong máu liên quan chủ yếu với sự kháng insulin. Tiêu chuẩn chăm sóc hiện nay đối với bệnh T2DM bao gồm chế độ ăn và tập luyện, điều trị bằng thuốc dùng qua đường miệng và các thuốc làm hạ glucoza dùng đường tiêm, bao gồm các liệu pháp trên cơ sở incretin, như chất chủ vận thụ thể GLP-1. Nhiều chất chủ vận thụ thể GLP-1 có sẵn hiện nay để điều trị T2DM, mặc dù các chất chủ vận thụ thể GLP-1 được bán hiện nay thường bị giới hạn liều bởi tác dụng phụ đối với đường tiêu hóa như buồn nôn và nôn.

Tiêm dưới da là đường dùng điển hình đối với các chất chủ vận thụ thể GLP-1 sẵn có này. Khi điều trị bằng thuốc dùng qua đường miệng và các liệu pháp dựa trên incretin là không đủ, điều trị bằng insulin được xem xét. Mặc dù các tiến bộ trong điều trị sẵn có hiện nay, nhiều bệnh nhân T2DM không thể đạt được mục tiêu kiểm soát đường huyết của họ. Bệnh tiểu đường không được kiểm soát dẫn đến một số tình trạng bệnh nghiêm trọng liên quan đến tình trạng bệnh tật và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân tăng.

Cần có phương pháp điều trị để cho phép nhiều bệnh nhân T2DM hơn đạt được mục tiêu điều trị đường huyết của họ.

Bệnh béo phì là rối loạn y khoa phức tạp kết quả từ sự tích tụ quá mức khối mô mỡ. Ngày nay, bệnh béo phì là mối lo ngại sức khỏe cộng đồng toàn cầu mà liên quan đến các kết quả sức khỏe và tình trạng bệnh tật không mong muốn. Các điều trị mong muốn cho bệnh nhân bị béo phì nên giảm sự thừa cân, cải thiện các bệnh đồng mắc phải liên quan đến bệnh béo phì, và duy trì sự giảm cân lâu dài. Các điều trị sẵn có đối với bệnh béo phì đặc biệt không thỏa mãn đối với bệnh nhân bị béo phì nặng. Cần có các tùy chọn điều trị

thay thế để làm giảm cân trị liệu ở bệnh nhân cần sự điều trị này.

WO2016/111971 mô tả các peptit được tuyên bố là có hoạt tính chủ vận GLP-1R và GIPR. WO2013/164483 cũng mô tả các hợp chất được tuyên bố là có hoạt tính GLP-1R và GIPR.

WO2018/181864 cũng mô tả các hợp chất được tuyên bố là có hoạt tính chất chủ vận GIPR.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cần có các điều trị T2DM có khả năng tạo ra sự kiểm soát glucoza hiệu quả cho phần lớn các bệnh nhân cần sự điều trị này. Còn cần các điều trị T2DM có khả năng tạo ra sự kiểm soát glucoza hiệu quả và có đặc tính tác dụng phụ có triển vọng. Cần có các tùy chọn điều trị thay thế để tạo ra sự giảm cân trị liệu ở bệnh nhân cần sự điều trị này, chẳng hạn bệnh nhân béo phì nghiêm trọng. Vẫn có mong muốn về các lựa chọn để điều trị bệnh đái tháo đường có thể được kết hợp với liệu pháp insulin và/hoặc liệu pháp incretin để mang lại cho bệnh nhân kết quả đường huyết tốt hơn và/hoặc các profin tác dụng phụ mong muốn hơn.

Các hợp chất có thời gian hoạt động kéo dài tại thụ thể GIP là mong muốn để cho phép dùng liều hợp chất với tần suất thấp hơn.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I:

Z1X1X2EGTX6ISDYSIX13LDX16X17X18QX20X21X22VX24X25X26L
X28X29GPSSGAPPPSZ2 (SEQ ID NO:4) trong đó:

R1 là sự cải biến của nhóm amino đầu cùng N trong đó sự cải biến được chọn từ nhóm bao gồm axetyl và vắng mặt;

X1 được chọn từ nhóm bao gồm Y và D-Tyr;

X2 được chọn từ nhóm bao gồm Aib, A, và D-Ala;

X6 được chọn từ nhóm bao gồm F, α MeF, Iva, L, α MeL, và α MeF(2F);

X13 được chọn từ nhóm bao gồm α MeL, A, L, và Aib;

X16 được chọn từ nhóm bao gồm K, E, và Orn;

X17 được chọn từ nhóm bao gồm I và K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H;

X18 được chọn từ nhóm bao gồm H, A, và R;

X20 được chọn từ nhóm bao gồm Aib và Q;

X21 được chọn từ nhóm bao gồm D và E;

X22 được chọn từ nhóm bao gồm F và α MeF;

X24 được chọn từ nhóm bao gồm E, N, Q, và D-Glu;

X25 được chọn từ nhóm bao gồm Y, 4-Pal, W, và α MeY;

X26 được chọn từ nhóm bao gồm L và $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-(}\gamma\text{-Glu)-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO}_2\text{H}$;

X28 được chọn từ nhóm bao gồm E và A;

X29 được chọn từ nhóm bao gồm G, A, Q, và T; q được chọn từ nhóm bao gồm 16 và 18; và

Z2 vắng mặt hoặc là sự cải biến của nhóm đầu tận C, trong đó sự cải biến là amit hóa;

trong đó một và duy nhất một nhóm được chọn từ X17 và X26 là $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-(}\gamma\text{-Glu)-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{-CO}_2\text{H}$;

hoặc muối được dụng của nó.

Phương án 2 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó Z1 là vắng mặt và X1 là Y.

Phương án 3 đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 hoặc phương án 2 trong đó X2 là Aib.

Phương án 4 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3 trong đó:

X6 được chọn từ nhóm bao gồm F và α MeF(2F).

Phương án 5 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 4 trong đó:

X13 được chọn từ nhóm bao gồm L và α MeL.

Phương án 6 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5 trong đó X16 là K hoặc Orn.

Phương án 7 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 6 trong đó X16 là K.

Phương án 8 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7 trong đó X18 là H.

Phương án 9 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 8 trong đó X20 là Aib; và X22 là F.

Phương án 10 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9 trong đó X21 là D.

Phương án 11 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10 trong đó X25 là 4-Pal hoặc Y.

Phương án 12 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 trong đó:

X17 là $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$; và

X26 là L.

Phương án 13 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11 trong đó:

X17 là I; và

X26 là $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$.

Phương án 14 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13 trong đó q là 16.

Phương án 15 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13 trong đó q là 18.

Phương án 16 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó: Z1 là vắng mặt;

X1 là Y;

X2 được chọn từ nhóm bao gồm Aib và D-Ala; X6 là F;

X13 được chọn từ nhóm bao gồm αMeL và L;

X16 được chọn từ nhóm bao gồm K và Orn;

X18 được chọn từ nhóm bao gồm H và A;

X20 là Aib;

X22 là F;

X24 được chọn từ nhóm bao gồm E, N, và D-Glu;

X25 được chọn từ nhóm bao gồm Y, 4-Pal, và W;

X28 được chọn từ nhóm bao gồm E và A;

X29 được chọn từ nhóm bao gồm G, A, và Q; và q được chọn từ nhóm bao gồm 16 và 18.

Phương án 17 đề xuất hợp chất hoặc muối được dựng của nó, của phương án 16 trong đó:

Z1 là vắng mặt;

X2 là Aib;

X13 là α MeL;

X18 là H;

X24 được chọn từ nhóm bao gồm E và D-Glu;

X25 được chọn từ nhóm bao gồm Y và 4-Pal;

X28 là E;

X29 được chọn từ nhóm bao gồm G và A.

Phương án 18 đề xuất hợp chất hoặc muối được dựng của nó, của phương án 17 trong đó: X17 là $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$; và X26 là L.

Phương án 19 đề xuất hợp chất hoặc muối được dựng của nó, của phương án 17 trong đó: X17 là I; và X26 là $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2-(\gamma\text{-Glu})\text{-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$.

Phương án 20 đề xuất hợp chất hoặc muối được dựng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6, SEQ ID NO:7, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO:10, và SEQ ID NO:11.

Phương án 21 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:5. Phương án 22 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:6. Phương án 23 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:7. Phương án 24 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:8. Phương án 25 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:9. Phương án 26 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:10. Phương án 27 đề xuất hợp chất hoặc muối được dụng của nó, của phương án 1 trong đó hợp chất này là SEQ ID NO:11.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị, lượng có tác dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh T2DM, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị, lượng có hiệu quả của hợp chất có Công thức I hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra sự giảm cân trị liệu bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị, lượng có hiệu quả của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị tình trạng bệnh T2DM bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị, lượng có tác dụng của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu để điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, và hội chứng chuyển hóa. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong trị liệu để điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh T2DM, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa. Theo một phương án, tình trạng bệnh là T2DM. Theo một phương án, tình trạng bệnh là bệnh béo phì. Theo một phương án, tình trạng bệnh là đái tháo đường typ 1 (T1DM).

Theo một phương án, tình trạng bệnh là đái tháo đường ở bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp insulin. Theo một phương án, tình trạng bệnh là hội chứng chuyển hóa.

Hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, có thể hữu dụng trong điều trị nhiều triệu chứng hoặc rối loạn. Ví dụ, theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị T2DM ở bệnh nhân bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh béo phì ở bệnh nhân bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, phương pháp này gây giảm cân trị liệu ở đối tượng, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân đang tiếp nhận phương pháp điều trị insulin, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất để sử dụng trong sự kết hợp đồng thời, riêng rẽ và tuần tự với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidinedion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế chất đồng vận chuyển natri glucoza-2 (SGLT-2), chất điều biến yếu tố biệt hóa sinh trưởng 15 (“GDF15”), chất điều biến peptit tyrosin tyrosin (“PYY”), insulin được cải biến, amylin, chất chủ vận thụ thể amylin calcitonin kép, và chất chủ vận oxyntomodulin (“OXM”) trong điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM, bệnh béo phì và hội chứng chuyển hóa. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất để sử dụng trong sự kết hợp đồng thời, riêng rẽ, và tuần tự với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidindion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế chất đồng vận chuyển natri-glucoza-2 (SGLT-2), chất điều biến yếu tố biệt hóa sinh trưởng 15 (“GDF15”), chất tương tự peptit tyrosin tyrosin (“PYY”), insulin cải biến, chất chủ vận thụ thể amylin, chất chủ vận thụ thể amylin-calcitonin kép, chất chủ vận urocortin-2 cải biến (UCN-2), chất chủ vận thụ thể peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận thụ thể glucagon, và chất chủ vận thụ thể GLP-1-glucagon kép bao gồm oxyntomodulin và chất tương tự của nó, trong điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM, bệnh béo phì, và hội chứng chuyển

hóa. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được cung cấp ở dạng chế phẩm kết hợp liều cố định với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidinedione, sulfonylurea, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế SGLT-2, GDF15, PYY, insulin được cải biến, amylin, chất chủ vận amylin calcitonin kép, và OXM. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được cung cấp trong tổ hợp liều cố định với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidindion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế SGLT-2, GDF15, chất tương tự PYY, insulin cải biến, chất chủ vận thụ thể amylin, chất chủ vận thụ thể amylin-calcitonin kép, chất tương tự urocortin-2 (UCN-2) cải biến, chất chủ vận thụ thể peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận thụ thể glucagon, và chất chủ vận thụ thể GLP-1-glucagon kép bao gồm OXM và chất tương tự của nó. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong sự kết hợp đồng thời, riêng rẽ và tuần tự với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidinedion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế SGLT-2, GDF15, PYY, insulin được cải biến, amylin, chất chủ vận thụ thể amylin calcitonin kép, và OXM trong điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM và bệnh béo phì. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất để sử dụng trong sự kết hợp đồng thời, riêng rẽ, và tuần tự với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidindion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4, chất ức chế SGLT-2, GDF15, chất tương tự PYY, insulin cải biến, chất chủ vận thụ thể amylin, chất chủ vận thụ thể amylin-calcitonin kép, chất chủ vận urocortin-2 cải biến (UCN-2), chất chủ vận thụ thể peptit giống glucagon-1 (GLP-1), chất chủ vận thụ thể glucagon, và chất chủ vận thụ thể GLP-1-glucagon kép bao gồm OXM và chất tương tự của nó, trong điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM và bệnh béo phì. Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong sự kết hợp đồng thời, riêng rẽ và tuần tự với một hoặc nhiều chất được chọn từ metformin, thiazolidinedion, sulfonylure, chất ức chế dipeptidyl peptidaza 4 và chất ức chế SGLT-2 trong điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM và bệnh béo phì.

Theo một phương án là phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp insulin, bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của chúng, cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị. Phương án là phương pháp điều trị cho bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp insulin đối với bệnh T1DM. Phương án là phương pháp điều trị cho bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp insulin đối với bệnh T2DM. Phương án là phương pháp dùng theo liều một lần mỗi tuần. Phương án là phương

pháp điều trị dưới da một lần mỗi tuần cho bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp insulin. Phương án tồn tại trong đó liệu pháp insulin bao gồm liệu pháp insulin nền. Phương án tồn tại trong đó liệu pháp insulin bao gồm liệu pháp insulin theo giờ ăn. Phương án tồn tại trong đó liệu pháp insulin bao gồm liệu pháp insulin cực nhanh. Liệu pháp insulin được sử dụng với sự truyền cấp tính của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, có thể tăng cường sự di chuyển của glucagon ở những bệnh nhân đang trải qua kẹp hạ đường huyết, do đó tăng cường khả năng bảo vệ tự nhiên của cơ thể chống lại hạ đường huyết. Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, có thể được sử dụng theo liều một lần mỗi tuần không phụ thuộc vào loại insulin được sử dụng hoặc liều insulin được sử dụng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của chúng, được sử dụng với lượng hữu hiệu cho bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp insulin, không phụ thuộc vào loại insulin được sử dụng hoặc liều insulin được sử dụng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng theo liều một lần mỗi tuần với lượng hữu hiệu cho bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp insulin, không phụ thuộc vào loại insulin được sử dụng hoặc liều insulin được sử dụng. Như được sử dụng ở đây “liệu pháp insulin” có nghĩa là phương pháp điều trị cho bệnh nhân bị đái tháo đường bằng cách sử dụng phương pháp insulin được phê chuẩn. liệu pháp insulin này được biết đến bởi người có kỹ năng và/hoặc chuyên gia chăm sóc sức khỏe lâm sàng. Ví dụ, liệu pháp insulin có thể bao gồm phương pháp điều trị bằng cách sử dụng insulin nền. “Liệu pháp insulin” insulin nền này có thể được sử dụng trong phác đồ liều với insulin theo bữa ăn và/hoặc insulin cực nhanh. Như được sử dụng ở đây, “insulin theo bữa ăn” có nghĩa là insulin và/hoặc insulin cải biến để được sử dụng với bữa ăn, ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở, insulin lispro. Như được sử dụng ở đây, “insulin nền” có nghĩa là insulin cải biến với thời gian tác động dài hơn, chẳng hạn, ví dụ, nhưng không bị giới hạn ở, insulin glargin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm T2DM, bệnh béo phì, và hội chứng chuyển hóa. Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 27, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh béo phì, và hội chứng chuyển hóa. Theo một

phương án, thuốc này là để điều trị T2DM. Theo một phương án, thuốc này là để điều trị bệnh béo phì. Theo một phương án, thuốc này là để sử dụng trong điều trị bệnh đái tháo đường ở bệnh nhân đang tiếp nhận liệu pháp insulin.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có Công thức I, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm chất mang, chất pha loãng và tá dược. Theo một phương án, được phẩm để sử dụng dưới da được đề xuất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều trị” hoặc “điều trị” bao gồm việc tìm hãm, làm chậm, làm dừng, hoặc đảo ngược sự tiến triển hoặc mức độ nghiêm trọng của triệu chứng, tình trạng bệnh hoặc rối loạn.

Các hợp chất cụ thể theo sáng chế thường có hiệu quả với phạm vi liều rộng. Ví dụ, các liều lượng để dùng ngoài đường tiêu hóa một tuần một lần có thể nằm trong khoảng từ 0,05 mg đến khoảng 60 mg trên mỗi cá nhân mỗi tuần.

Hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm trình tự axit amin mới có ái lực với thụ thể GIP, với hiệu lực mong muốn ở thụ thể. GIP là peptit 42 axit amin (SEQ ID NO:1), mà, giống GLP-1, còn được biết đến là incretin, và đóng vai trò sinh lý trong sự nội cân bằng glucoza bằng cách kích thích sự tiết insulin từ các tế bào beta tuyến tụy trong sự có mặt của glucoza.

GLP-1 là peptit 36 axit amin, mảnh có hoạt tính sinh học chính của nó được tạo ra dưới dạng peptit được amit hóa đầu cùng C, có 30 axit amin (GLP-17-36) (SEQ ID NO:2).

Glucagon là hormon peptit 29 axit amin (SEQ ID NO:3) được tiết bởi tế bào α -cells của đảo Langerhans trong tuyến tụy và tham gia vào sự cân bằng nội môi glucoza.

Hợp chất theo sáng chế cung cấp hiệu lực mong muốn ở thụ thể GIP với mức độ chọn lọc cao đối với GLP-1R và thụ thể Glucagon. Theo một phương án, hợp chất có hoạt tính với thời gian hoạt động kéo dài ở thụ thể GIP mong muốn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit amin” có nghĩa là cả axit amin xuất hiện trong tự nhiên lẫn axit amin không có trong tự nhiên. Các axit amin thường được biểu thị bằng cách sử dụng các mã gồm một chữ cái tiêu chuẩn (ví dụ, L = leuxin), cũng như các gốc được thế alpha-metyl của các axit amin tự nhiên (ví dụ, α -metyl leuxin, hoặc α MeL và

α -methyl phenylalanin, hoặc α MeF) và các axit amin không có trong tự nhiên khác nhất định, như axit alpha amino isobutyric, hoặc “Aib,” “4Pal,” “Orn,” và tương tự. Cấu trúc của các axit amin này xuất hiện dưới đây:

Như được sử dụng ở đây “Orn” có nghĩa là L-ornithin. Như được sử dụng ở đây “4Pal” có nghĩa là 3-(4-Pyridyl)-L-alanin. Như được sử dụng ở đây “ α MeF(2F)” có nghĩa là alpha-methyl 2-flo-phenylalanin. Như được sử dụng ở đây, “ α MeY” và “ α MeL” lần lượt có nghĩa là alpha-methyl-L-tyrosin và alpha-methyl-L-leuxin. Như được sử dụng ở đây, “e” và “D-Glu” có nghĩa là axit D-glutamic. Như được sử dụng ở đây, mỗi “D-Tyr” và “y” có nghĩa là D-tyrosin. Như được sử dụng ở đây, mỗi “D-Ala” và “a” có nghĩa là D-alanin. Như được sử dụng ở đây, “ α MeF” có nghĩa là alpha-methyl-F và alpha-methyl-Phe. Như được sử dụng ở đây “Iva” có nghĩa là L-isovalin.

Theo một phương án, sự liên hợp là axyl hóa. Theo một phương án, sự liên hợp là với nhóm epsilon-amino của chuỗi bên K. Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, gốc axit béo được liên hợp, thông qua phân tử liên kết, với K ở vị trí 17. Theo một phương án của hợp chất theo sáng chế, gốc axit béo được liên hợp, thông qua phân tử liên kết, với K ở vị trí 26.

Theo một phương án, q được chọn từ nhóm bao gồm 16 và 18. Theo một phương án, q là 16. Theo một phương án, q là 18.

Khi được sử dụng ở đây để viện dẫn tới thụ thể GIP, thì các thuật ngữ “hoạt tính,” “hoạt động” “làm hoạt động” và các thuật ngữ tương tự dùng để chỉ khả năng của hợp chất hoặc muối được dụng của nó để gắn kết với và tạo ra đáp ứng ở (các) thụ thể, như được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, như các thử nghiệm in vitro được mô tả dưới đây.

Ái lực của hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, đối với thụ thể GIP có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết để đo mức độ gắn kết với thụ thể trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ, các kỹ thuật được mô tả trong phần ví dụ dưới đây, và thường được biểu thị dưới dạng giá trị K_i . Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế ở thụ thể GIP cũng có thể đo được bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, thử nghiệm hoạt tính in vitro được mô tả sau đây, và thường được biểu thị bằng giá trị EC50, là nồng độ của hợp chất gây ra sự kích thích bán tối đa trong đường cong đáp ứng liều.

Ngoài ra, dữ liệu được cung cấp đối với mỗi hoạt chất về hoạt tính và dữ liệu ở các

thụ thể GLP-1 và glucagon, để chứng tỏ mức độ chọn lọc của hợp chất theo sáng chế đối với GIPR.

Theo một phương án, dược phẩm của hợp chất có Công thức I là thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, dưới da, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong cơ, hoặc qua da). Một số dược phẩm và quy trình bào chế dược phẩm cũng đã biết trong lĩnh vực này. (Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)).

Các hợp chất theo sáng chế có thể phản ứng với loại bất kỳ trong số nhiều axit/bazơ vô cơ và hữu cơ để tạo thành muối cộng axit/bazơ dược dụng. Các muối dược dụng và các phương pháp thông thường để điều chế chúng là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. (Xem, ví dụ, P. Stahl, *et al.* Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011)). Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối natri, trifloaxetat, hydroclorua, amoni, và axetat. Các muối dược dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các muối natri, trifloaxetat, hydroclorua, amoni, và axetat.

Sáng chế cũng bao gồm các chất trung gian mới và các quy trình hữu dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng. Các chất trung gian và các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều quy trình đã biết trong lĩnh vực. Cụ thể là, các Ví dụ dưới đây mô tả quy trình sử dụng để tổng hợp hóa học. Các bước tổng hợp cụ thể đối với mỗi con đường được mô tả có thể được kết hợp theo các cách khác nhau để điều chế các hợp chất theo sáng chế. Các chất phản ứng và nguyên liệu ban đầu đều dễ dàng kiếm được đối với người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng có hiệu quả” để chỉ lượng hoặc liều của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó mà, khi cho bệnh nhân sử dụng một hoặc nhiều liều, tạo ra tác dụng mong muốn ở bệnh nhân được chẩn đoán hoặc điều trị. Lượng có hiệu quả có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết và bằng cách quan sát các kết quả thu được trong các hoàn cảnh tương tự. Khi xác định lượng có hiệu quả cho đối tượng, nhiều yếu tố được cân nhắc bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi: loài động vật có vú; kích thước, tuổi tác và sức khỏe chung của bệnh nhân; bệnh hoặc rối loạn cụ thể liên quan; mức độ hoặc sự liên quan hoặc mức trầm trọng của bệnh hoặc rối loạn; đáp ứng của từng bệnh nhân; hợp chất cụ thể được sử dụng; phương thức sử dụng; các đặc trưng sinh khả

dụng của chế phẩm được sử dụng; phác đồ liều lượng lựa chọn; việc sử dụng thuốc đồng thời; và các yếu tố liên quan khác.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng cần điều trị” để chỉ động vật có vú, tốt hơn là người, bị bệnh hoặc tình trạng bệnh cần điều trị hoặc trị liệu, bao gồm, ví dụ các loại được liệt kê trong các đoạn trên đây.

Như được sử dụng ở đây, “EDTA” nghĩa là axit etylenđiamintetraaxetic. Như được sử dụng ở đây, “DMSO” nghĩa là dimetyl sulfoxit. Như được sử dụng ở đây, “CPM” nghĩa là số lượng trên mỗi phút. Như được sử dụng ở đây “IBMX” có nghĩa là 3-isobutyl-1-metylaxanthin. Như được sử dụng ở đây, “LC/MS” nghĩa là sắc ký lỏng/khối phổ. Như được sử dụng ở đây “HTRF” có nghĩa là huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất. Như được sử dụng ở đây, “DMF” có nghĩa là *N,N*-dimetylformamit. Như được sử dụng ở đây, “DCM” có nghĩa là diclometan. Như được sử dụng ở đây, “TFA” có nghĩa là axit trifloaxetic. Như được sử dụng ở đây, “muối TFA” có nghĩa là muối trifloaxetat. Như được sử dụng ở đây, “RP-HPLC” có nghĩa là sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

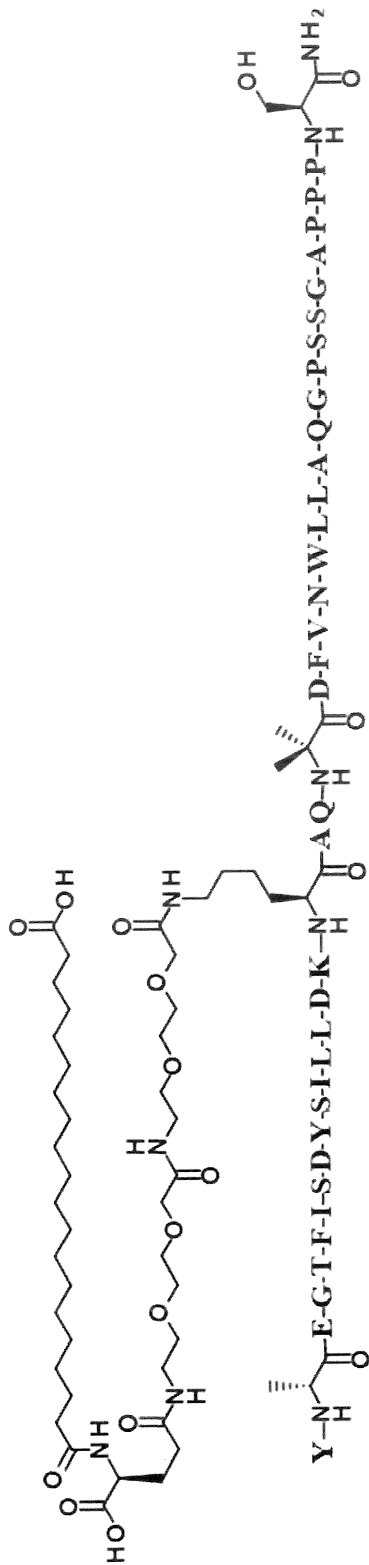
Sáng chế được minh họa tiếp bằng các ví dụ sau đây, các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Tổng hợp peptit

Ví dụ 1

Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-DFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:5)

Cấu trúc của SEQ ID NO:5 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc D-Ala₂, K₁₇, Aib₂₀, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:



Khung peptit của Ví dụ 1 được tổng hợp bằng cách sử dụng hóa học florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc)/tert-Butyl (t-Bu) trên máy tổng hợp peptit Symphony multiplex (Gyros Protein Technologies, Tucson, AZ; 3.3.0.1), phiên bản phần mềm 3.3.0.

Nhựa bao gồm aminometyl polystyren được chức hóa với phần tử liên kết Rink Amide (polystyren AM RAM, RAPP polymeric GmbH, H40023, 200-400 mesh) ở mức độ thế 0,8 mmol/g. Các nhóm bảo vệ mạch bên tiêu chuẩn được sử dụng với các ngoại lệ sau: Fmoc-Lys(Mtt)-OH, trong đó Mtt là 4-metyltrityl, được sử dụng cho lysin ở vị trí 17 và Boc-Tyr(t-Bu)-OH được sử dụng cho tyrosin ở vị trí 1. Các nhóm Fmoc được loại bỏ trước mỗi bước kết hợp (2 x 10 phút) bằng cách sử dụng piperidin 20% trong DMF. Tất cả các sự ghép cặp axit amin chuẩn được thực hiện bằng cách sử dụng tỉ lệ mol bằng nhau của axit amin Fmoc (0,3 M trong DMF), diisopropylcarbodiimide (0,9 M trong DCM) và Oxyma (0,9 M trong DMF), ở tải lượng mol vượt quá 9 lần so với tải lượng peptit lý thuyết. Việc kết hợp được phép tiến hành trong 1,5 giờ, với các ngoại lệ sau: kết hợp valin, 3 giờ; kết hợp axit amin được C α -metyl hóa, 6 giờ; kết hợp với axit amin được C α -metyl hóa, 6-10 giờ. Sau khi hoàn thành việc tổng hợp khung peptit, nhựa được rửa kỹ bằng DCM để loại bỏ DMF còn lại. Nhóm bảo vệ Mtt trên lysin ở vị trí số 17 được loại bỏ một cách có chọn lọc khỏi nhựa peptit bằng ba lần xử lý bằng hexafluoroisopropanol 30% (Oakwood Chemicals) trong DCM (3 lần xử lý 20 phút mỗi lần), và nhựa được rửa kỹ bằng DCM và DMF.

Việc gắn sau đó của gốc axit béo-phần tử liên kết được thực hiện bằng cách liên hợp axit 2-[2-(2-Fmoc-amino-etoxy)-etoxy]-axetic (Fmoc-AEEA-OH, ChemPep, Inc.) và α -t-butyl este của axit Fmoc-glutamic (Fmoc-Glu-OtBu, Ark Pharm, Inc.) sau đó quy trình đã mô tả ở trên đối với các phản ứng kết hợp và khử bảo vệ tiêu chuẩn. Sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc cuối cùng, axit mono-OtBu-eicosandioic (WuXi AppTec, Shanghai, China) được kết hợp trong 1 giờ bằng cách sử dụng lượng dư gấp 4 lần của diaxit, PyBOP, và diisopropyletylamin (1: 1 :1 mol/mol/mol) trong 1:1 DCM/DMF.

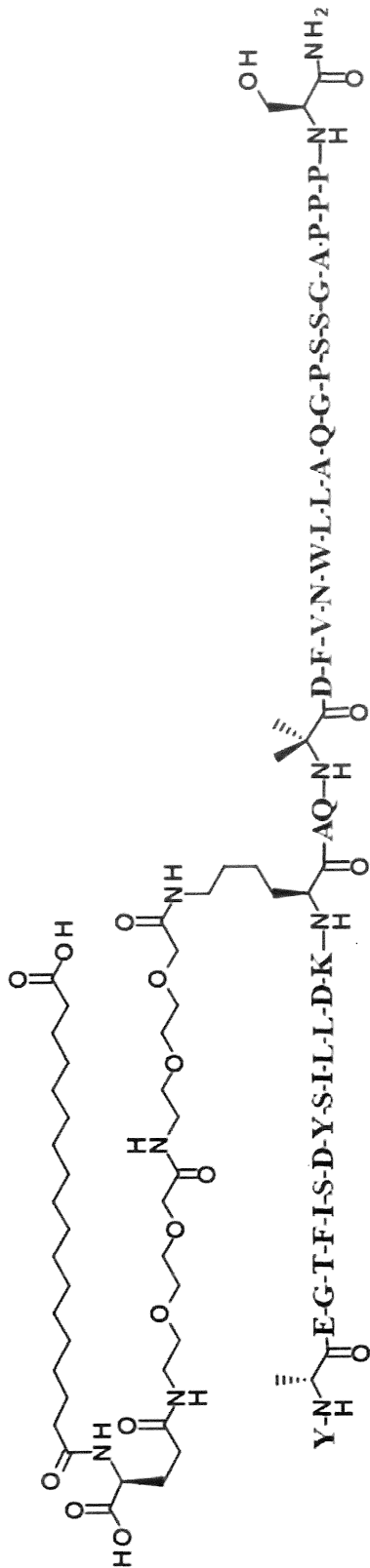
Sau khi hoàn thành việc tổng hợp, nhựa peptit được rửa bằng DCM, và sau đó làm khô kỹ trong chân không. Nhựa peptit khô được xử lý bằng hỗn hợp cocktail phân cắt (10 mL TFA, 0,5 mL triisopropylsilan, 0,5 mL nước, và 0,5 mL 1,2-ethanedithiol) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch peptit nhựa được lọc vào ống ly tâm hình nón dung tích 50 mL và được xử lý bằng lượng dư diethyl ete lạnh (-20°C) dư gấp 5 lần để kết tủa peptit thô. Huyền phù peptit/ete được ly tâm ở 3000 rcf trong 1,5 phút để tạo thành viên

rắn và dịch nổi được gạn. Viên này được rửa thêm hai lần bằng ete dietyl lạnh, ly tâm trong 1 phút mỗi lần, sau đó làm khô trong chân không. Peptit thô được hòa tan trong 20% axit axetic/80% nước và được tinh chế bằng RP-HPLC trên cột điều chế SymmetryPrep 7 μ m C18 (18 x 300 mm, Waters) với gradien tuyến tính 100% axetonitril và 0,1% hệ đệm TFA/nước (25-45% axetonitril trong 65 phút). Độ tinh khiết của peptit được đánh giá bằng cách sử dụng RP-HPLC phân tích và tiêu chuẩn góp chung là >95%. Độ tinh khiết của phần góp chung chính của hợp chất theo ví dụ 1 được phát hiện là 96,8%. Quá trình đông khô sau đó của phần góp chung sản phẩm chính cuối cùng tạo ra muối peptit TFA đã đông khô. Khối lượng phân tử được xác định bằng LC- MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1638,4$; tính toán $[M+3H]^{3+}=1638,53$; MW phát hiện (trung bình)=4912,2; MW tính toán (trung bình): 4912,58).

Ví dụ 2

Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)AQ-Aib-DFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:6)

Cấu trúc của SEQ ID NO:6 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin từ đơn chuẩn ngoại trừ các gốc D-Ala₂, K₁₇, Aib₂₀, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:

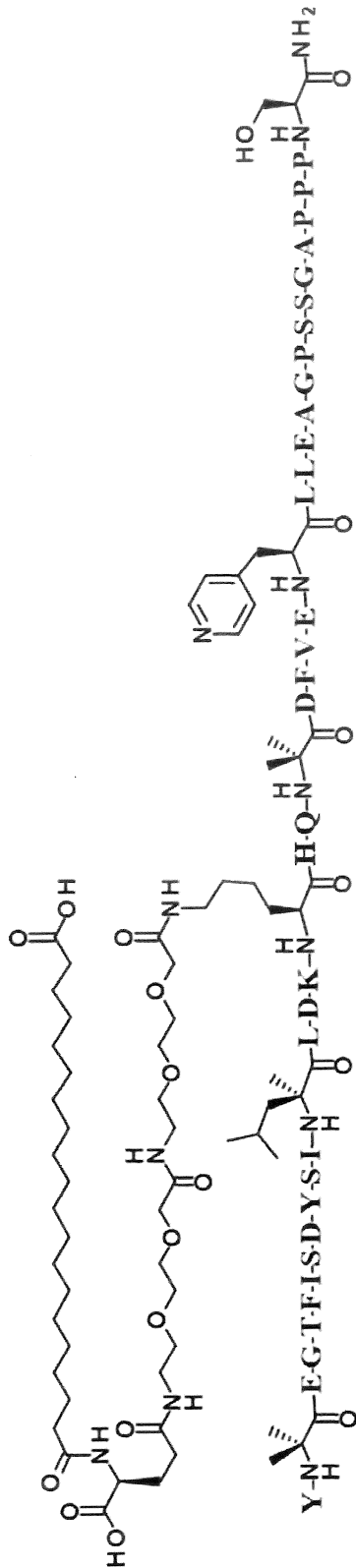


Hợp chất theo SEQ ID NO:6 được điều chế về cơ bản như được minh họa bởi các quy trình của Ví dụ 1, trong đó thay vì diaxit được bảo vệ là axit mono-OtBu-octadecandioic (WuXi AppTec, Shanghai, China). Khối lượng phân tử được xác định bằng LC-MS (được quan sát: $[M+3H]^3+=1629,15$; Tính toán $[M+3H]^3+=1629.18$; MW phát hiện (trung bình)=4884,45; Tính toán MW (trung bình)=4884.53).

Ví dụ 3

**Y-Aib-EGTFISDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)HQ-Aib-DFVE-4-Pal-LLEAGPSSGAPPPS-NH₂
(SEQ ID NO:7)**

Cấu trúc của SEQ ID NO:7 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc Aib₂, α MeL₁₃, Aib₂₀, 4-Pal₂₅, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:

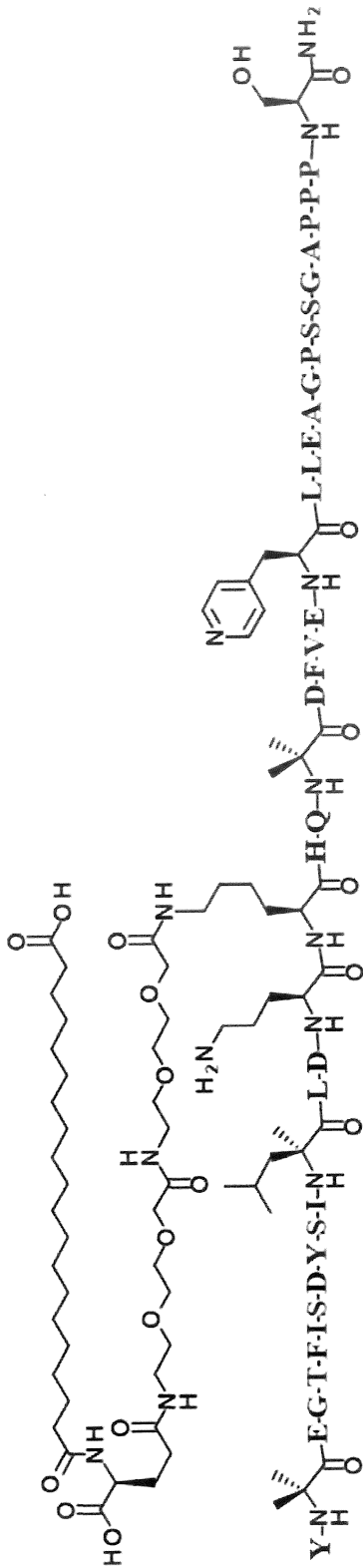


Hợp chất theo SEQ ID NO:7 được điều chế về cơ bản như được minh họa bởi các quy trình của Ví dụ 1. Khối lượng phân tử được xác định bằng LC- MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1662,52$; Tính toán $[M+3H]^{3+}=1662,55$; MW phát hiện (trung bình)=4984,55; Tính toán MW (trung bình)=4984.64).

Ví dụ 4

Y-Aib-EGTFISDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)HQ-Aib-DFVE-4-Pal-LLEAGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:8)

Cấu trúc của SEQ ID NO:8 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc Aib2, α MeL13, Orn16, K17, Aib20, 4-Pal25, và Ser39, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:

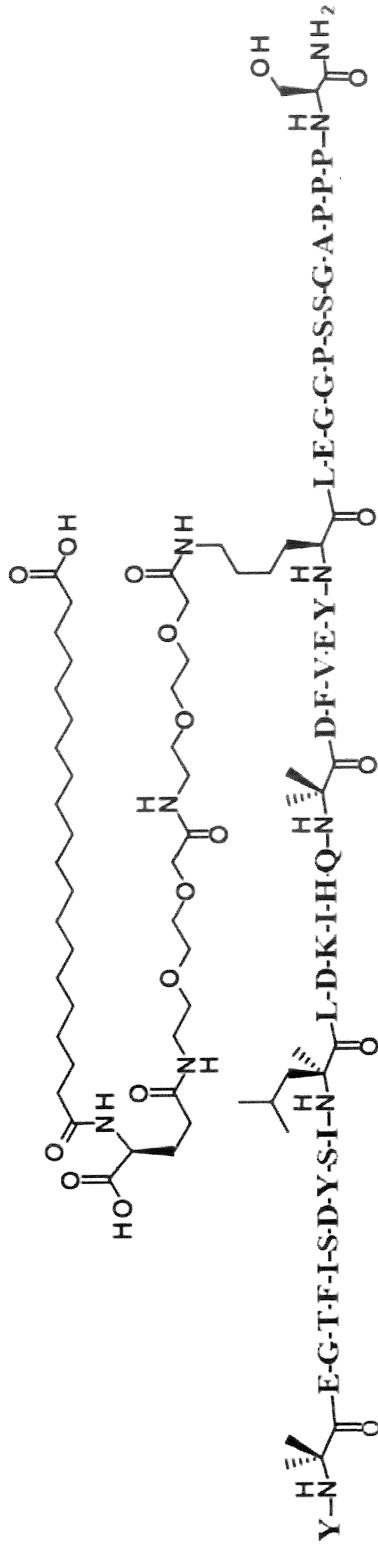


Hợp chất theo SEQ ID NO:8 được điều chế về cơ bản như được minh họa bởi các quy trình của Ví dụ 1. Khối lượng phân tử được xác định bằng LC- MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1657,82$; Tính toán $[M+3H]^{3+}=1657.87$; MW phát hiện (trung bình)=4970,46; Tính toán MW (trung bình)=4970.62).

Ví dụ 5

Y-Aib-EGTFISDYSI- α MeL-LDKIHQ-Aib-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)LEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:9)

Cấu trúc của SEQ ID NO:9 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc Aib₂, α MeL₁₃, Aib₂₀, K₂₆, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:

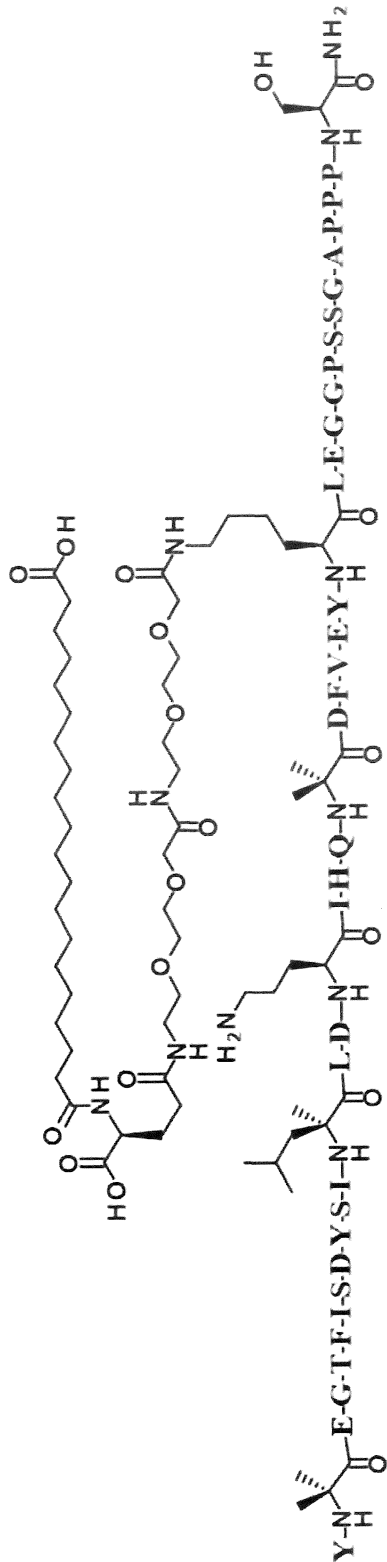


Hợp chất theo SEQ ID NO:9 về cơ bản được điều chế như được mô tả bằng quy trình của Ví dụ 1, trong đó Fmoc-Lys(Mtt)-OH được sử dụng cho ở vị trí 26 thay vì ở vị trí 17. Khối lượng phân tử được xác định bằng LC- MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1662,8$; Tính toán $[M+3H]^{3+}=1662,88$; MW phát hiện (trung bình)=4985,4; Tính toán MW (trung bình)=4985,63).

Ví dụ 6

Y-Aib-EGTFISDYSI- α MeL-LD-Orn-IHQ-Aib-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)LEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:10)

Cấu trúc của SEQ ID NO:10 được mô tả dưới đây sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc Aib₂, α MeL₁₃, Orn₁₆, Aib₂₀, K₂₆, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:

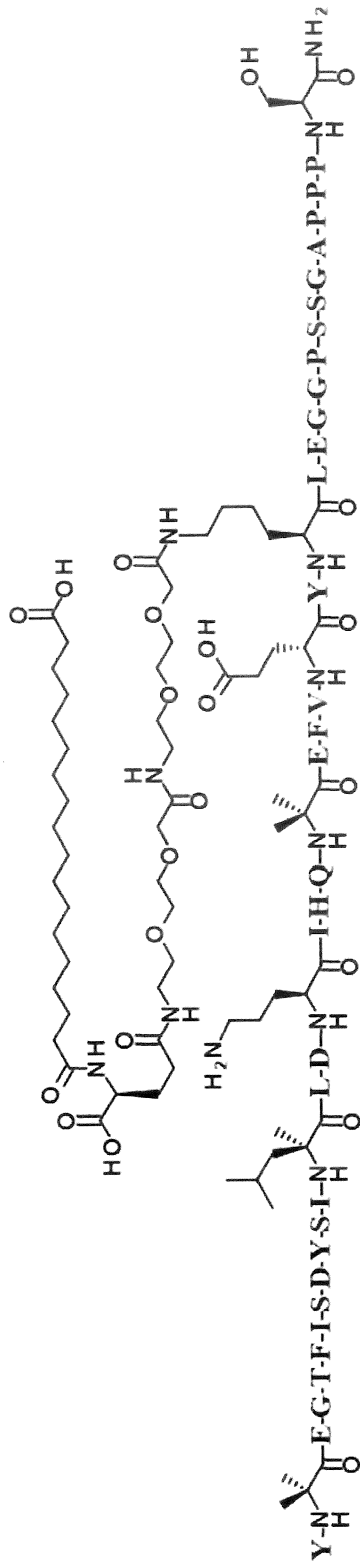


Hợp chất theo SEQ ID NO:10 về cơ bản được điều chế như được mô tả bằng quy trình của Ví dụ 1, trong đó Fmoc-Lys(Mtt)-OH được sử dụng cho ở vị trí 26 thay vì ở vị trí 17. Khối lượng phân tử được xác định bằng LC-MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1658,1$; Tính toán $[M+3H]^{3+}=1658,20$; MW phát hiện (trung bình)=4971,3; Tính toán MW (trung bình)=4971,6).

Ví dụ 7

Y-Aib-EGTFISDYSI- α MeL-LD-Orn-IHQ-Aib-EFV-(D-Glu)-YK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO₂H)LEGGPSSGAPPPS-NH₂ (SEQ ID NO:11)

Cấu trúc của SEQ ID NO:11 được mô tả dưới đây bằng cách sử dụng các mã axit amin một ký tự chuẩn ngoại trừ các gốc Aib₂, α MeL₁₃, Orn₁₆, Aib₂₀, D-Glu₂₄, K₂₆, và Ser₃₉, mà cấu trúc của các gốc axit amin này đã được mở rộng:



Hợp chất theo SEQ ID NO:11 về cơ bản được điều chế như được mô tả bằng quy trình của Ví dụ 1, trong đó Fmoc-Lys(Mtt)-OH được sử dụng cho ở vị trí 26 thay vì ở vị trí 17 và dixit được bảo vệ là axit mono-OtBu-octadecandioic (WuXi AppTec, Shanghai, China). Khối lượng phân tử được xác định bằng LC-MS (được quan sát: $[M+3H]^{3+}=1653,4$; Tính toán $[M+3H]^{3+}=1653,52$; MW phát hiện (trung bình)=4957,2; Tính toán MW (trung bình)=4957.57).

Các hợp chất theo Ví dụ 8 (SEQ ID NO:12) đến Ví dụ 122 (SEQ ID NO:126) được điều chế về cơ bản như được mô tả bởi các quy trình của Ví dụ 1.

Ví dụ	SEQ ID NO	Tên hợp chất	Khối lượng phân tử	Khối lượng phân tử
8	12	Y-(Aib)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4926,61	4926,6
9	13	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-	4978,64	4978,4
10	14	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQQDFVNWLLAGGPSSGAPP	4950,59	4950,4
11	15	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQDFVNWLLAQGPSSGAPP PS- NH ₂	4955,61	4955,2
12	16	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQQDFVNWLLAGGPSSGAPP PS- NH ₂	4884,53	4884,4
13	17	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-mino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQQEFVNWLLAQGPSSGAPPP S- NH ₂	5035,7	5035,2
14	18	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQQDFVEWLLAQGPSSGAPPP S- NH ₂	5036,68	5036,8

15	19	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQQDFVNYLLAQGPSSGAPPPS- NH ₂	4998,63	4998,4
16	20	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVEWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4899,54	4899,3
17	21	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4942,56	4941,9
18	22	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVN-(4-Pal)-LLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4846,48	4846,5
19	23	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4813,45	4813,2
20	24	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-EFVNWLLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4898,55	4898,4
21	25	Y-(Aib)-EGTFISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)- CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4- Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4828,42	4827,9
22	26	Y-(Aib)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)- CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4- Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4870,5	4870,5
23	27	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4842,45	4842,3

24	28	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(Aib)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4842,45	4842,3
25	29	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4907,56	4907,1
26	30	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4925,56	4925,4
27	31	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-EFVQWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4841,5	4841,4
28	32	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-EFVNWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4885,51	4885,2
29	33	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-EFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4842,49	4842,45
30	34	axetyl-(D-Tyr)-AEGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVNYLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4902,47	4902,0
31	35	Y-(Aib)-EGTFISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVNYLLAAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4884,53	4884,6
32	36	Y-(D-Ala)-EGTLISDYSILLDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-(Aib)-DFVNWLLAAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4850,51	4850,4

33	37	axetyl-(D-Tyr)-AEGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)- EFVNYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4988,56	4988,1
34	38	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)- EFVNYLLATGPSSGAPPPS-NH ₂	4946,57	4946,4
35	39	Y-(Aib)-EGT-(α MeL)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ - Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-	4894,56	4894,2
36	40	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)- DFVEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5005,59	5005,8
37	41	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)- DFVEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4961,54	4961,4
38	42	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4- Pal)- LLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4990,58	4990,2
39	43	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4- Pal)- LLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4946,53	4946,4
40	44	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino- etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)- DFVEWLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5028,63	5028,6
41	45	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)- ISDYSIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)- etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4972,59	4972,5

42	46	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)- ISDYIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)- etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEQGPSSGAPPPS-NH ₂	4999,61	4999,8
43	47	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)- ISDYIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)- etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4942,56	4942,2
44	48	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)- ISDYIALDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)- etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HO-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-	4928,54	4928,1
45	49	Y-(Aib)-EGTFISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5014,67	5014,65
46	50	Y-(Aib)-EGTFISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5041,69	5041,35
47	51	Y-(Aib)-EGTFISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4970,62	4970,4
48	52	Y-(Aib)-EGTFISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4912,58	4912,8
49	53	Y-(Aib)-EGTFISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)16- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4884,51	4884,6
50	54	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYISI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLAGGPSSGAPPPS- NH ₂	4926,61	4926,9

51	55	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS- NH ₂	4944,6	4944,6
52	56	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4926,61	4926,3
53	57	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVEYLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4927,59	4927,5
54	58	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVEWLLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4950,63	4950,6
55	59	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS- NH ₂	4864,54	4864,8
56	60	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-D-(α MeF)-VE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS- NH ₂	4926,61	4926,6
57	61	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4997,69	4997,5
58	62	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLATGPSSGAPPPS-NH ₂	4970,66	4970,4
59	63	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLAAGPSSGAPPPS-NH ₂	4940,63	4940,4

60	64	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLAQPSSGAPPPS- NH ₂	5011,71	5011,5
61	65	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLATGPSSGAPPPS- NH ₂	4984,69	4984,8
62	66	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-LLAAGPSSGAPPPS- NH ₂	4954,66	4954,2
63	67	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVEYLLEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5070,73	5070,9
64	68	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5043,71	5043,9
65	69	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-EFVEYLLEAGPSSGAPPPS-NH ₂	5013,68	5013,9
66	70	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5029,68	5029,2
67	71	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVEYLLEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5056,71	5056,8
68	72	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18-CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVEYLLEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4999,65	4999,2

69	73	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)- DFVEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4985,63	4985,7
70	74	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLATGPSSGAPPPS-NH ₂	4956,63	4956,3
71	75	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)- DFVEWLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5052,72	5052,6
72	76	Y-(Aib)-EGTLISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)- EFVEYLLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5009,69	5009,7
73	77	Y-(Aib)-EGTLISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)- EFVEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4965,64	4965,3
74	78	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4922,57	4922,4
75	79	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)- LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLETGPSSGAPPPS-NH ₂	4966,63	4966,8
76	80	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)-LD- (Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ- (Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4908,55	4908,6
77	81	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)-LD- (Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂)18- CO ₂ H)HQ- (Aib)-DFVE-(4-Pal)- LLETGPSSGAPPPS- NH ₂	4952,6	4952,4

78	82	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAAGPSSGAPPPS-NH ₂	4926,61	4926,3
79	83	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4983,66	4983,3
80	84	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLETGPSSGAPPPS-NH ₂	5000,64	5000,4
81	85	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5027,67	5027,7
82	86	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4956,59	4956,45
83	87	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDEK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLATGPSSGAPPPS-NH ₂	4957,57	4957,8
84	88	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDEK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4984,6	4984,2
85	89	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDEK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAAGPSSGAPPPS-NH ₂	4927,55	4927,2
86	90	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDEK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4913,52	4913,1

87	91	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLEAGPSSGAPPPS- NH ₂	4942,56	4942,8
88	92	Y-(Aib)-EGT-(Iva)-ISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLEAGPSSGAPPPS- NH ₂	4936,6	4936,2
89	93	Y-(Aib)-EGTLISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-LLEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4950,63	4950,6
90	94	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(α MeY)-LLEAGPSSGAPPPS-NH ₂	5013,64	5013,6
91	95	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)HQ-(Aib)-DFVE-(α MeY)-LLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4999,61	4999,5
92	96	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKIHQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5056,71	5057,1
93	97	Y-(D-Ala)-EGTFISDYSILLDKIAQ-(Aib)-DFVNWK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)LAQGPSSGAPPPS-NH ₂	4884,53	4884,3
94	98	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-EFVNYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)LAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4874,46	4874,4
95	99	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-EFVNYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4960,55	4960,8

96	100	Y-(Aib)-EGTFISDYSIALDKIHQ-(Aib)-EFVNYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4870,5	4870,2
97	101	Y-(Aib)-EGT-(α MeF)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-EFVNYK ((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4884,53	4884,6
98	102	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-EFVNYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LAGGPSSGAPPPS-NH ₂	4902,52	4902,15
99	103	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4961,54	4961,4
100	104	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKIHQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4984,64	4984,2
101	105	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IHQ-(Aib)-DFV-(D-Glu)-YK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4971,6	4971,75
102	106	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IHQ-(Aib)-EFV-(D-Glu)-YK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4985,63	4985,1
103	107	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IHQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4943,55	4943,4
104	108	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IHQ-(Aib)-EFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4999,65	4999,2

105	109	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD (Orn)-IHQ-(Aib)-EFVEYK((2-[2-(2- Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)- CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LETGPSSGAPPPS- NH ₂	5029,68	5029,2
106	110	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD- (Orn)-IHQ-(Aib)-EFVEYK((2-[2-(2- Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)- CO-(CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H)LEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5056,71	5056,8
107	111	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD- (Orn)-IHQ-(Aib)-EFVEYK((2-[2-(2- Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)- CO-(CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4985,63	4985,4
108	112	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD (Orn)-IHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2- (2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ - Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4956,59	4956,3
109	113	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)- LDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2- (2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ - Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ - CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4970,62	4970,4
110	114	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)- LDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2- (2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ - Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ - CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4942,56	4942,2
111	115	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD- (Orn)-IHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2- (2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ - Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H) LEGGPSSGAPPPS- NH ₂	4928,54	4928,4
112	116	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)- ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4- Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]- axetyl)2-(γ -Glu)-CO- (CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4946,53	4946,4

113	117	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) LEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4960,55	4960,8
114	118	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSIALDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H) LEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5017,6	5017,2
115	119	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKIRQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	5004,63	5004,6
116	120	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IRQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4990,61	4990,2
117	121	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKIHQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEAGPSSGAPPPS-NH ₂	4999,65	4999,8
118	122	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LDKIRQ-(Aib)-DFVEYK((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEAGPSSGAPPPS-NH ₂	5018,66	5018,4
119	123	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSILLDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEGGPSSGAPPPS-NH ₂	4988,57	4988,4
120	124	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSILLDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEAGPSSGAPPPS-NH ₂	5002,59	5002,5

121	125	Y-(Aib)-EGT- α MeF(2F)-ISDYSILLDKIHQ-(Aib)-DFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEQGPSSGAPPPS-NH ₂	5059,64	5059,8
122	126	Y-(Aib)-EGTFISDYSI-(α MeL)-LD-(Orn)-IHQ-(Aib)-EFVE-(4-Pal)-K((2-[2-(2-Amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(γ -Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LEAGPSSGAPPPS- NH ₂	4984,64	4984,80

Thử nghiệm gắn kết

Glucagon (được dùng để chỉ Gcg hoặc hGcg) là chất chuẩn tham chiếu được tạo ra tại Eli Lilly and Company. GLP-1 (7-36)-NH₂; (được đề cập đến là GLP-1 hoặc hGLP-1) thu được từ CPC Scientific (Sunnyvale, CA, độ tinh khiết 97,2%, các phần phân ước 100 μ M trong 100% DMSO). GIP (1-42)-HN₂ (được đề cập đến là GIP) được tạo ra tại Lilly Research Laboratories sử dụng quy trình tổng hợp peptit và sắc ký HPLC như được mô tả trên đây (độ tinh khiết >80%, các phần phân ước 100 μ M trong 100% DMSO). Gcg được đánh dấu phóng xạ [125I], GLP-1, hoặc GIP được điều chế bằng cách sử dụng [125I]-lactoperoxidaza và thu được từ Perkin Elmer (Boston, MA).

Các dòng tế bào được chuyển nhiễm ổn định được tạo ra bằng cách tách dòng phụ cADN thụ thể vào trong plasmid biểu hiện pcADN3 và được chuyển nhiễm vào trong các tế bào thận phôi người (HEK) 293 (hGcgR và hGLP-1R) hoặc buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (CHO) (hGIPR) sau đó chọn lọc bằng Geneticin (hGLP-1R và hGIPR) hoặc hygromycin B (hGcgR).

Hai phương pháp được sử dụng để điều chế các màng tế bào thô.

Phương pháp 1: Các viên kết tế bào đông lạnh được dung giải trên đá trong đệm nhược trương chứa 50 mM Tris HCl, độ pH=7,5, và các chất ức chế proteaza Roche Complete™ với EDTA. Huyền phù tế bào được phá vỡ bằng cách sử dụng máy đồng nhất hóa Potter-Elvehjem thủy tinh được làm khít với chày Teflon® trong 25 lần đập. Chất đồng nhất hóa được ly tâm tại 4°C với tốc độ 1100 x g trong 10 phút. Dịch nổi được thu gom và được bảo quản trên đá trong khi các viên kết được tái huyền phù trong đệm đồng nhất hóa và được tái đồng nhất hóa như được mô tả trên đây. Chất đồng nhất hóa được ly tâm với tốc độ 1100 x g trong 10 phút. Dịch nổi thứ hai được kết hợp với dịch nổi thứ nhất và được ly tâm ở tốc độ 35000 x g trong 1 giờ tại 4°C. Viên kết màng

tạo thành được tái huyền phù trong đệm đồng nhất hóa chứa các chất ức chế proteaza ở khoảng từ 1 đến 3 mg/mL, được làm đông lạnh nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản dưới dạng các phần phân ước trong tủ lạnh -80°C tới khi sử dụng.

Phương pháp 2: Các viên kết tế bào đông lạnh được dung giải trên đá trong đệm nhuộc trương chứa 50 mM Tris HCl, độ pH=7,5, 1 mM MgCl₂, Roche Complete™ chất ức chế proteaza không chứa EDTA và 25 đơn vị/ml ADNaza I (Invitrogen). Huyền phù tế bào được phá vỡ bằng cách sử dụng máy đồng nhất hóa Potter-Elvehjem thủy tinh được làm khít với chày Teflon® trong từ 20 đến 25 lần đập. Chất đồng nhất hóa được ly tâm tại 4°C tại 1800 x g trong 15 phút. Dịch nổi được thu gom và được bảo quản trên đá trong khi các viên kết được tái tạo huyền phù trong đệm đồng nhất hóa (mà không có ADNaza I) và được tái đồng nhất hóa như được mô tả trên đây. Chất đồng nhất hóa được ly tâm với tốc độ 1800 x g trong 15 phút. Dịch nổi thứ hai được kết hợp với dịch nổi thứ nhất và được ly tâm thêm một lần nữa tại 1800 x g trong 15 phút. Dịch nổi tổng thể này sau đó được ly tâm tại 25000 x g trong 30 phút tại 4°C. Viên kết màng thu được được tái tạo huyền phù trong đệm đồng nhất hóa (mà không có ADNaza I) chứa các chất ức chế proteaza tại khoảng từ 1 đến 3 mg/mL và được bảo quản dưới dạng các phần phân ước tủ lạnh -80°C tới khi sử dụng.

Các phương pháp xác định gắn kết

Các hằng số cân bằng phân ly liên kết (K_d) đối với các tương tác thụ thể/phối tử phóng xạ khác nhau được xác định từ phân tích liên kết cạnh tranh đồng nhất thay vì liên kết bão hòa do hàm lượng propanol cao trong nguyên liệu gốc [125I]. Các giá trị K_d được xác định đối với các chế phẩm thụ thể như sau: hGcgR (3,9 nM), hGLP-1R (1,2 nM) và hGIPR (0,14 nM).

Liên kết [125I]-Glucagon

Thử nghiệm liên kết thụ thể Gcg người được thực hiện bằng cách sử dụng định dạng Thử nghiệm cận nhập nháy (Scintillation Proximity Assay - SPA) với các hạt agglutinin mầm lúa mì (WGA) (Perkin Elmer). Đệm liên kết chứa 25 mM axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic (HEPES), độ pH=7,4, 2,5 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0,1% (khối lượng/thể tích) bacitracin (Research Products), 0,003% (khối lượng/thể tích) Polyoxyetylsorbítan monolaurat (TWEEN®-20), và các chất ức chế proteaza Roche Complete™ mà không có EDTA. Peptit và Gcg được làm tan và được pha loãng theo bậc 3 lần trong 100% DMSO (các đường cong đáp ứng nồng độ 10

điểm). Tiếp theo, 5 μL hợp chất được pha loãng theo dãy hoặc DMSO được chuyển vào các đĩa phân tích đáy trong Corning® 3632 chứa 45 μL đệm liên kết thử nghiệm hoặc đối chứng Gcg không được đánh dấu (liên kết không đặc hiệu hoặc NSB, tại nồng độ cuối 1 μM). Sau đó, 50 μL [^{125}I]-Gcg (nồng độ cuối 0,15 nM), 50 μL màng GcgR người (1,5 μg /giếng) và 50 μL hạt WGA SPA (80 đến 150 μg /giếng) được bổ sung với máy phân phối Biotek Multiflo. Các đĩa được bịt kín và được trộn trên máy lắc đĩa (sự thiết lập 6) trong 1 phút và được đọc với máy đếm nhấp nháy PerkinElmer Trilux MicroBeta® sau 12 giờ ủ/thời gian thiết lập tại nhiệt độ phòng. Các dải nồng độ thử nghiệm cuối cùng đối với peptit được thử nghiệm ở các đường cong đáp ứng thường là từ 1150 nM đến 0,058 nM và đối với đối chứng Gcg từ 1000 nM đến 0,05 nM.

Liên kết [^{125}I]-GLP-1

Thử nghiệm liên kết thụ thể GLP-1 người được thực hiện bằng cách sử dụng định dạng SPA với các hạt WGA. Đệm liên kết chứa 25 mM HEPES, pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 0,1% (khối lượng/thể tích) bacitracin, 0,003% (khối lượng/thể tích) TWEEN®-20, và các chất ức chế proteaza Roche Complete™ không có EDTA. Các peptit và GLP-1 được làm tan và được pha loãng theo bậc 3 lần trong 100% DMSO (các đường cong đáp ứng nồng độ 10 điểm). Tiếp theo, 5 μL hợp chất được pha loãng theo dãy hoặc DMSO được chuyển vào các đĩa phân tích đáy trong Corning® 3632 chứa 45 μL đệm liên kết thử nghiệm hoặc đối chứng GLP-1 không được đánh dấu (liên kết không đặc hiệu hoặc NSB, tại nồng độ 0,25 μM). Sau đó, 50 μL [^{125}I]-GLP-1 (nồng độ cuối 0,15 nM), 50 μL màng GLP-1R người (0,5 μg /giếng) và 50 μL hạt WGA SPA (từ 100 đến 150 μg /giếng) được bổ sung với máy phân phối Biotek Multiflo. Các đĩa được bịt kín và được trộn trên máy lắc đĩa (sự thiết lập 6) trong 1 phút và được đọc với máy đếm nhấp nháy PerkinElmer Trilux MicroBeta® sau từ 5 đến 12 giờ ủ/thời gian thiết lập tại nhiệt độ phòng. Các dải nồng độ thử nghiệm cuối cùng đối với peptit được thử nghiệm ở các đường cong đáp ứng thường là từ 1150 nM đến 0,058 nM và đối với đối chứng GLP-1, từ 250 nM đến 0,013 nM.

Liên kết [^{125}I]-GLP-1

Thử nghiệm liên kết thụ thể GIP người được thực hiện bằng cách sử dụng định dạng SPA với các hạt WGA. Đệm liên kết chứa 25 mM HEPES, pH 7,4, 2,5 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 0,1% (khối lượng/thể tích) bacitracin, 0,003% (khối lượng/thể tích) TWEEN®-20, và các chất ức chế proteaza Roche Complete™ không có EDTA. Peptit

và GIP được làm tan và được pha loãng theo bậc 3 lần trong 100% DMSO (các đường cong đáp ứng nồng độ 10 điểm). Tiếp theo, 5 μ L hợp chất được pha loãng theo dãy hoặc DMSO được chuyển vào các đĩa phân tích đáy trong Corning® 3632 chứa 45 μ L đệm liên kết thử nghiệm hoặc đối chứng GIP không được đánh dấu (liên kết không đặc hiệu hoặc NSB, tại nồng độ 0,25 μ M). Sau đó, 50 μ L [¹²⁵I]-GIP (nồng độ cuối 0,075-0,15 nM), 50 μ L màng GIPR người (3 μ g/giếng) và 50 μ L hạt WGA SPA (từ 100 đến 150 μ g/giếng) được bổ sung với máy phân phối Biotek Multiflo. Các đĩa được bịt kín và được trộn trên máy lắc đĩa (sự thiết lập 6) trong 1 phút và được đọc với máy đếm nhấp nháy PerkinElmer Trilux MicroBeta® sau từ 2,5 đến 12 giờ ủ/thời gian thiết lập tại nhiệt độ phòng. Các dải nồng độ thử nghiệm cuối đối với peptit được thử nghiệm trong các đường cong đáp ứng thường là từ 1150 đến 0,058 nM hoặc từ 115 nM đến 0,0058 nM và đối với đối chứng GIP, từ 250 nM đến 0,013 nM.

Phân tích số liệu thử nghiệm liên kết

Số liệu CPM thô đối với các đường cong nồng độ của peptit, Gcg, GLP-1, hoặc GIP được chuyển hóa thành phần trăm ức chế bằng cách trừ liên kết không đặc hiệu (liên kết khi có mặt dư lần lượt Gcg, GLP-1, hoặc GIP không được đánh dấu) khỏi các giá trị CPM riêng rẽ và chia cho tổng tín hiệu liên kết, cũng được hiệu chỉnh bằng cách trừ đi liên kết không đặc hiệu. Số liệu được phân tích bằng cách sử dụng các phương trình hồi quy không tuyến tính bốn tham số (tối đa của đường cong, tối thiểu của đường cong, IC50, độ dốc Hill) (Genedata Screener, phiên bản 12.0.4, Genedata AG, Basal, Switzerland). Hằng số ái lực (K_i) được tính toán từ giá trị IC50 tuyệt đối dựa trên đẳng thức $K_i = IC_{50}/(1 + D/K_d)$ trong đó D = nồng độ của phối tử phóng xạ sử dụng trong thử nghiệm, IC50 là nồng độ làm ức chế gắn kết 50% và K_d là hằng số phân ly liên kết cân bằng của phối tử phóng xạ (được mô tả trên đây). Các giá trị đối với K_i được báo cáo dưới dạng trung bình hình học, với sai số được biểu diễn dưới dạng sai số chuẩn của trung bình (SEM) và n là bằng với số lần lặp độc lập (được xác định trong các thử nghiệm được thực hiện vào các ngày khác nhau). Các trung bình hình học được tính như sau:

Trung bình hình học = $10^{(\text{Trung bình số học của các giá trị Log } K_i)}$

$n = y/x$ nghĩa là chỉ một tập con của các lần lặp lại (y) trong số tổng số lần lặp lại (x) được sử dụng để biểu thị giá trị trung bình. SEM chỉ được tính khi $y=2$ hoặc lớn hơn. Các giá trị trung bình được thể hiện là các giá trị trung bình hình học với sai

số chuẩn của giá trị trung bình (SEM) và số lần lặp (n) thể hiện trong ngoặc đơn.

Bảng 1. Ái lực liên kết (Ki) in vitro của các ví dụ được chỉ định và các phân tử so sánh đối với GcgR, GIPR, và GLP-1R người với sự có mặt của 0,1% bacitracin.

Ví dụ hoặc ví dụ so sánh	hGcgR Ki (nM) (SEM, n)	hGIPR Ki (nM) (SEM, n)	hGLP1R Ki (nM) (SEM, n)
hGIP-NH ₂	1150 (18,3, n=4)	0,125 (0,00511, n=319)	1100 (143, n=4)
hGlucagon	3,05 (0,120, n=457)	>2420 (n=3)	>4940 (n=5)
hGLP-1 (7-36) NH ₂	>4590 (n=5)	>2300 (n=3)	0,785 (0,0252, n=489)
1	228 (46,6, n=5)	0,0667 (0,0566, n=5)	57,8 (16,7, n=5)
2	379 (218, n=3)	0,0373 (0,000430, n=3)	77,9 (20,2, n=3)
3	338 (220, n=8)	0,0525 (0,0215, n=8)	381 (226, n=8)
4	431 (253, n=6)	0,0620 (0,0259, n=6)	423 (235, n=6)
5	619 (140, n=9)	0,0771 (0,0342, n=9)	>913 (n=9)
6	453 (125, n=7)	0,104 (0,0866, n=7)	571 (368, n=7)
7	>961 (n=5)	0,193 (0,157, n=5)	>913 (n=5)
8	101	0,027	38,1
9	>230	0,110	168
10	>230	0,159	60,7
11	163	0,0584	85,9
12	134	0,0876	46,8
13	>230	0,237	>213
14	>230	0,460	>213
15	>254	0,471	>236
16	549	0,0438	99,2
17	274	0,0571	106
18	463	0,0331	158
19	335	0,0469	15,2
20	216	0,0477	79,8
21	>1530	1,46	801

22	>1380	0,219	388
23	323	0,0341	251
24	>960	0,254	729
25	101	0,0417	15,8
26	74,1	0,045	16,5
27	401	0,0354	23,2
28	86,8	0,0732	6,46
29	133	0,0569	22,7
30	407	0,037	26,5
31	>959	0,0473	266
32	>959	0,0343	85,2
33	63,5	0,0369	31,2
34	143	0,034	201
35	>960	0,0351	177
36	201	0,0683	393
37	51,4	0,026	83,9
38	182 (59,8, n=2)	0,0588 (0,0112, n=2)	776 (134, n=2)
39	76,0 (19,3, n=2)	0,0444 (0,00439, n=2)	235 (8,34, n=2)
40	50,9	0,0594	302
41	758	0,143	>906
42	99,1	0,0392	563
43	285 (121, n=2)	0,0366	605
44	50	0,059	209
45	660 (257, n=3)	0,0663 (0,0241, n=3)	>909 (n=3)
46	435 (89,6, n=3)	0,0319 (0,00724, n=3)	744 (58,2, n=3)
47	175 (69,7, n=3)	0,0452 (0,0127, n=3)	320 (77,8, n=3)
48	267	0,0498	211
49	>960	0,0512	596
50	23,4	0,0501	34,9
51	26,7	0,0386	54,1
52	114	0,0372	128
53	152	0,0184	62,9
54	386	0,0326	49,9
55	>960	0,0331	262
56	193	0,0487	530
57	422	0,0154	280
58	418 (1,17, n=2)	0,0324 (0,00694, n=2)	459 (68,3, n=2)
59	230	0,0148	109

60	26,2	0,0390	51,4
61	80,4	0,0665	135
62	31,3	0,0414	47,6
63	185	0,0248	327
64	196	0,022	477
65	279	0,0316	305
66	279	0,0866	326
68	290	0,0948	421
69	114	0,0406	144
70	857	0,0421	570
71	102	0,0422	347
72	837	0,0594	437
73	292	0,036	117
74	511	0,0287	395
75	>958	0,0626	>902
76	358	0,0293	263
77	>958 (n=2)	0,0841 (0,0207, n=2)	>905 (n=2)
78	505	0,0236	394
79	888	0,0229	486
80	>958 (n=2)	0,0828 (0,0284, n=2)	>906 (n=2)
81	699 (35,4, n=2)	0,0374 (0,0106, n=2)	714 (39,8, n=2)
82	305 (112, n=2)	0,0617 (0,00946, n=2)	388 (140, n=2)
83	>958	0,116	452
84	>958	0,0584	325
85	800	0,0529	220
86	462	0,0533	108
87	576	0,0538	849
88	788	0,0830	261
89	611 (n=3)	0,0720 (0,0169, n=4)	294 (72,9, n=4)
90	112	0,129	102
91	54,4	0,122	37,4
92	>958	0,0331	>902
93	>959	0,0430	>909
94	114	0,0310	>909
95	85,0	0,0255	832
96	>960	0,232	>908
97	77,5	0,0249	570
98	38,4	0,0195	311
99	174	0,0341	>901
100	572	0,0674	>913

	(182, n=4)	(0,0265, n=3)	(n=3)
101	>961 (n=2)	0,139 (0,0585, n=2)	>913 (n=2)
102	>961 (n=3)	0,164 (0,113, n=3)	>913 (n=3)
103	>960	0,0405	>913
104	>960	0,134	>910
105	>960	0,174	>910
106	304	0,0918	>910
107	347	0,0722	>911
108	>960	0,134	>910
109	>960	0,117	>908
110	>960	0,339	>908
111	>960	0,0871	>908
112	257	0,0742	>908
113	821 (3,12, n=4)	0,108 (0,0287, n=5)	>921 (n=5)
114	>971 (n=3)	0,121 (0,0496, n=4)	>921 (n=4)
115	373 (n=2)	0,0997 (0,0472, n=2)	>912 (n=2)
116	178 (n=2)	0,166 (0,0753, n=2)	>912 (n=2)
117	685	0,0722	591
118	Không thực hiện	0,0696	>920
119	68,8 (n=2)	0,129 (0,0552, n=2)	723 (119, n=2)
120	575 (n=2)	0,171 (0,231, n=2)	>912 (n=2)
121	94,9 (n=2)	0,103 (0,0473, n=2)	>912 (n=2)
122	957	0,0311	>913

Như được chứng tỏ trong bảng 1, các ví dụ của sáng chế là các chất gắn kết rất công hiệu của GIPR người, và có ái lực thấp hơn đối với GLP-1R và GcgR.

Thử nghiệm chức năng được lý cAMP khi có mặt 0,1% casein

Bộ thử nghiệm cAMP được thực hiện trên các tế bào HEK293 biểu hiện thụ thể GLP-1 người (GLP-1R), thụ thể peptit tiết insulin phụ thuộc glucoza (GIPR), hoặc thụ thể Glucagon (GcgR). Mỗi dòng tế bào biểu hiện quá mức thụ thể (20 μ l) được xử lý với Peptit thử nghiệm trong DMEM (Gibco Cat# 31053) được bổ sung 0,1% Casein (Sigma Cat# C4765), 250 μ M IBMX, 1X GlutaMAXTM (Gibco Cat# 35050), và 20 mM HEPES (HyClone Cat# SH30237.01) trong thể tích thử nghiệm 20 μ l. Sau khi ủ trong 60 phút ở nhiệt độ phòng, mức gia tăng cAMP nội bào thu được được định lượng bằng cách sử

dụng kit thử nghiệm CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF (62AM4PEJ). Dung dịch đệm phân giải chứa thể tiếp hợp cAMP-d2 (20 μ l) và kháng thể kháng cAMP-Eu3+-Cryptat (20 μ l) sau đó được bổ sung vào để xác định nồng độ cAMP. Sau khi ủ 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, tín hiệu HTRF được phát hiện bằng thiết bị đọc đĩa Envision 2104 (PerkinElmer). Việc phát huỳnh quang ở 620 nm và ở 665 nm được đo và tỷ lệ giữa 620 nm và ở 665 nm được tính toán và sau đó được chuyển hóa thành nM cAMP trong mỗi lỗ bằng cách sử dụng đường cong tiêu chuẩn cAMP. Các đường cong đáp ứng liều của các hợp chất được xây dựng đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm kích thích đã chuẩn hóa so với các trị số tối thiểu (chỉ có đệm) và tối đa (nồng độ tối đa của ứng phối tử đối chứng) và phân tích bằng các sử dụng phương pháp khớp hồi quy phi tuyến tính bốn thông số với độ dốc thay đổi (Genedata Screener 13). EC50 là nồng độ của hợp chất làm kích thích một nửa giá trị tối đa ở đường cong đáp ứng liều. Giá trị EC₅₀ tương đối thu được bằng cách phân tích hồi quy phi tuyến tính có sử dụng tỷ lệ phần trăm đáp ứng cực đại theo nồng độ của peptit được bổ sung, được khớp vào phương trình logic bốn thông số.

Bằng cách sử dụng phương pháp huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất, các thử nghiệm được tiến hành để xác định hiệu lực bên trong của các phân tử ví dụ và so sánh được tiến hành khi có mặt casein (thay vì albumin huyết thanh) làm chất phong bế không đặc hiệu, mà không tương tác với các gốc axit béo của các phân tử được phân tích.

Mức cAMP nội bào được xác định bằng cách ngoại suy từ đường cong chuẩn. Các đường cong đáp ứng liều của các hợp chất được xây dựng đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm kích thích đã chuẩn hóa so với các trị số tối thiểu (chỉ có đệm) và tối đa (nồng độ tối đa của ứng phối tử đối chứng) và phân tích bằng các sử dụng phương pháp khớp hồi quy phi tuyến tính bốn thông số với độ dốc thay đổi (Genedata Screener 13). EC50 là nồng độ hợp chất gây ra mức kích thích bán tối đa trong đường cong đáp ứng liều. Mỗi giá trị EC50 tương đối để tính toán trung bình hình học được xác định từ việc tích hợp đường cong.

Các đường cong đáp ứng nồng độ của các hợp chất được xây dựng đồ thị dưới dạng tỷ lệ phần trăm kích thích đã chuẩn hóa so với các trị số tối thiểu (chỉ có đệm) và tối đa (nồng độ tối đa của ứng phối tử đối chứng) và phân tích bằng các sử dụng phương pháp khớp hồi quy phi tuyến tính bốn thông số với độ dốc thay đổi (Genedata Screener 13). EC50 là nồng độ của hợp chất làm kích thích một nửa giá trị tối đa ở đường cong

đáp ứng liều. Thống kê tóm tắt EC50 được biểu thị trên máy tính như sau: Trung bình hình học:

$GM = 10(\text{trung bình số học của các giá trị EC50 được biến đổi log10})$. Sai số chuẩn của giá trị trung bình được thông báo:

$SEM = \text{trung bình hình học} \times (\text{độ lệch chuẩn của giá trị EC50 được biến đổi log10/ căn bậc hai của } \# \text{ lần tiến hành}) \times \log_e \text{ của } 10$.

Việc chuyển đổi log tính toán đối với các giá trị EC50 nằm trong phạm vi cấp số nhân, chứ không phải phạm vi số học.

Mỗi lần thử nghiệm được tiến hành, peptit thử nghiệm được hoạt động cộng với các phối tử tự nhiên GIP và GLP-1, và glucagon và chỉ có dung dịch đệm làm đường nền (tối thiểu), và nồng độ cao nhất của các GIP, GLP-1 và glucagon chuẩn tương ứng được dùng làm giá trị tối đa để tính toán. Để minh họa, như được thể hiện bởi ví dụ 1, peptit được thử nghiệm trong 8 lần tiến hành thử nghiệm hGIPR cAMP. Để tránh nghi ngờ, hGIP amit, hGLP-1 amit và glucagon EC50 trong Bảng 2 là minh họa cho các giá trị trung bình hình học từ chuỗi 18 giá trị xét nghiệm và các giá trị sẽ thay đổi mỗi ngày so với dung dịch đệm bằng không. Theo đó, mỗi ví dụ sẽ sử dụng giá trị trung bình hình học của các giá trị đó để chuẩn hóa các lần chạy thử nghiệm ví dụ.

Bảng 2. Hoạt hóa chức năng của hGcgR, hGIPR, và hGLP-1R với sự có mặt của 0,1% casein.

Ví dụ hoặc ví dụ so sánh	hGcgR cAMP Rel EC50 nM (SEM, n)	hGIPR cAMP Rel EC50 nM (SEM, n)	hGLP1R cAMP Rel EC50 nM (SEM, n)
hGIP-NH ₂	>5000 (n=5)	0,122 (0,00449, n=494)	>500 (n=3)
hGlucagon	0,0116 (0,000315, n=306)		9,79 (1,83, n=3)
hGLP-1(7-36) NH ₂	>500 (n=4)		0,0549 (0,00149, n=490)
1	575 (369, n=4)	0,0476 (0,0253, n=8)	>5000 (n=5)
2	608 (n=11)	0,0123 (0,00751, n=15)	>5000 (n=11)
3	1250 (398, n=6)	0,0178 (0,00680, n=9)	>5000 (n=6)
4	1690 (n=5)	0,0182 (0,00783, n=5)	>5000 (n=5)

5	>5000 (n=5)	0,0148 (0,00434, n=5)	>5000 (n=5)
6	>5000 (n=4)	0,0176 (0,00714, n=14)	>5000 (n=4)
7	>5000 (n=2)	0,0219 (0,00294, n=2)	>5000 (n=2)
8	295 (62,9, n=2)	0,0268 (0,000153, n=3)	>5000 (n=2)
9	>5000	0,165	>100
10	>5000	0,611	>100
11	445	0,0738	>100
12	>5000	0,0911	>100
13	>5000	0,129	>100
14	>5000	0,340	>100
15	>5000	0,282	>100
16	>5000 (n=2)	0,00937 (0,00210, n=2)	>5000 (n=2)
17	>5000 (n=2)	0,0135 (0,00227, n=2)	>5000 (n=2)
18	>5000 (n=2)	0,00656 (0,00228, n=2)	>5000 (n=2)
19	>5000 (n=2)	0,00992 (0,00148, n=3)	>5000 (n=2)
20	>5000 (n=2)	0,00933 (0,00112, n=3)	>5000 (n=2)
21	>5000 (n=3)	0,291 (0,0766, n=4)	>5000 (n=3)
22	1250 (487, n=3)	0,0345 (0,00839, n=4)	>5000 (n=3)
23	>5000 (n=5)	0,0192 (0,00529, n=4)	206 (13,8, n=4)
24	>5000 (n=2)	0,0699 (0,0155, n=3)	>5000 (n=2)
25	>5000 (n=2)	0,0155 (0,00237, n=3)	8,39 (2,46, n=4)
26	>5000 (n=2)	0,00991 (0,00277, n=2)	5,69 (2,48, n=4)
27	>5000 (n=2)	0,0132 (0,000266, n=2)	>5000 (n=2)
28	>5000 (n=2)	0,0118 (0,00124, n=2)	>5000 (n=2)
29	>5000 (n=4)	0,00679 (0,00193, n=4)	>5000 (n=4)
30	>5000 (n=4)	0,00572 (0,00160, n=4)	>5000 (n=4)
31	1750 (886, n=3)	0,0148 (0,00426, n=3)	>5000 (n=3)

32	>5000 (n=2)	0,00469 (0,00199, n=3)	>5000 (n=2)
33	>5000	0,0551	>5000
34	913 (586, n=2)	0,0177 (0,00478, n=2)	462 (321, n=2)
35	>5000	0,0125	>5000
36	>5000	0,0543	1080
37	>5000	0,0360	61,1
38	>5000	0,0368	1390
39	>5000	0,0112	3330
40	>5000	0,0330	2330
41	>5000	0,0281	1800
42	>5000	0,0091	815
43	>5000	0,0154	1020
44	>5000	0,0084	1180
45	1690 (n=2)	0,0490 (0,000420, n=2)	>5000 (n=2)
46	863 (n=2)	0,0294 (0,0166, n=2)	>5000 (n=2)
47	757 (492, n=2)	0,0234 (0,00230, n=2)	>5000 (n=2)
48	1360	0,0166	>5000
49	2860 (620, n=6)	0,0156 (0,00569, n=7)	>5000 (n=6)
50	371,0	0,0212	41,0
51	308,0	0,0166	24,7
52	337,0	0,0194	>5000
53	344 (136, n=2)	0,0194 (0,00603, n=3)	>5000 (n=2)
54	>5000	0,0540	>5000
55	>5000	0,0170	>5000 (n=2)
56	>5000	0,0169	>5000 (n=2)
57	886 (430, n=2)	0,0177 (0,00819, n=3)	>5000 (n=2)
58	>5000	0,0183 (0,00544, n=2)	>5000
59	>5000	0,0202	>5000
60	>5000	0,0369	71
61	>5000	0,0167	192
62	>5000	0,0116	58,2
63	1170	0,0398	>5000
64	3070	0,0448	>5000
65	850	0,0346	>5000
66	>5000	0,0786	>5000

67	>5000	0,0627	>5000
68	3030 (n=2)	0,0768	>5000 (n=2)
69	803 (237, n=2)	0,0302 (0,00976, n=2)	>5000
70	3560	0,0254	>5000
71	581	0,0721	>5000
72	>5000	0,0182	>5000
73	>5000	0,0151	>5000
74	627	0,0167	>5000
75	2170	0,0182	>5000
76	1200	0,0154	>5000
77	2660	0,0265	>5000
78	3000 (n=2)	0,0125 (0,00185, n=2)	>5000 (n=2)
79	>5000	0,0316	>5000
80	>5000 (n=2)	0,0777 (0,0223, n=2)	>5000 (n=2)
81	>5000 (n=2)	0,0282 (0,00791, n=2)	>5000 (n=2)
82	3790 (n=2)	0,0391 (0,00658, n=2)	>5000 (n=2)
83	>5000	0,0432	>5000
84	>5000	0,0340	>5000
85	>5000	0,0359	>5000
86	>5000	0,0300	>5000
87	>5000	0,0107	>5000
88	1670	0,0031	>5000
89	>5000 (n=2)	0,00687 (0,00245, n=2)	>5000 (n=2)
90	>5000	0,0272	>5000
91	289	0,0321	530
92	>5000 (n=2)	0,0191 (0,00110, n=2)	>5000 (n=2)
93	>5000 (n=2)	0,00482 (0,000315, n=2)	884 (n=2)
94	>5000 (n=4)	0,00436 (0,00186, n=4)	1090 (442, n=4)
95	>5000	0,0272 (0,0110, n=2)	>5000
96	>5000	0,0251	>5000
97	>5000	0,0090	2510
98	>5000 (n=2)	0,00718 (0,00331, n=3)	649 (369, n=2)
99	>5000	0,00454 (0,000120, n=2)	>5000

100	>5000	0,0224	>5000
101	>5000 (n=2)	0,0396 (0,00639, n=2)	>5000 (n=2)
102	>5000 (n=2)	0,0166 (0,00337, n=2)	>5000 (n=2)
103	>5000 (n=2)	0,0129 (0,00901, n=2)	>5000 (n=2)
104	>5000	0,0165	>5000
105	>5000	0,0179	>5000
106	>5000	0,0140	>5000
107	>5000	0,0199	>5000
108	>5000	0,0088	>5000
109	>5000	0,0113	>5000
110	>5000	0,0071	>5000
111	>5000	0,0065	>5000
112	>5000	0,0041	>5000
113	>5000 (n=3)	0,0142 (0,0108, n=3)	>5000 (n=3)
114	>5000	0,0075	>5000
115	>5000	0,0372	>5000
116	>5000	0,0280	>5000
117	>5000	0,0617	>5000
118	>5000	0,0611	>5000
119	>5000	0,0220	>5000
120	>5000	0,0228	>5000
121	>5000	0,0196	>5000
122	>5000	0,0100	>5000

Như được chứng minh bằng dữ liệu trong Bảng 2, các hợp chất ví dụ của sáng chế là cAMP kích thích rất mạnh từ GIPR của người với sự hiện diện của 0,1% casein.

Nghiên cứu in vivo

Dược động học ở khỉ cynomolgus đực

Dược động học của các ví dụ được chọn được đánh giá sau khi sử dụng liều đơn 50 nmol/kg dưới da cho khỉ cynomolgus đực. Mẫu máu được thu thập trong vòng 504 giờ, và các nồng độ huyết tương riêng rẽ thu được được sử dụng để tính toán các thông số dược động học. Nồng độ peptit trong huyết tương (K3 EDTA) được xác định bằng phương pháp LC/MS định tính mà đo khối lượng nguyên vẹn của các hợp chất. Mỗi peptit và chất tương tự là chất nội chuẩn được chiết từ 100% huyết tương khỉ cynomolgus bằng cách sử dụng phương pháp kết tủa protein. Các thiết bị được kết hợp để phát hiện LC/MS. Các thông số dược động học trung bình được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3: Các thông số dược động học trung bình của các peptit sau khi sử dụng liều đơn 50

nmol/kg dưới da cho khỉ cynomolgus đực.

Ví dụ	T1/2 (giờ)	Tmax (giờ)	Cmax/Liều (kg*nmol/L/nmol)	AUCInf/Liều (giờ*kg*nmol/L/nmol)	CL/F (ml/giờ/kg)
1	71,1	24	7,20	786	1,27
2	51,8	6	6,92	624	1,61
3	88,8	60	12,1	1764	0,57
4	124	6	8,71	1387	0,72
5	128	120	12,0	2262	0,44
6	129	6	7,83	1382	0,77
7	109	9	10,1	1603	0,63

Các chữ viết tắt: T1/2 = thời gian bán thải, Tmax = thời gian đạt nồng độ tối đa, Cmax = nồng độ tối đa trong huyết tương được chia cho liều, AUCInf/Dose = AUCinf chia cho liều, CL/F = độ thanh thải/độ sinh khả dụng. Lưu ý: Dữ liệu đưa ra là giá trị trung bình, trong đó n=2/nhóm.

Như được quan sát trong bảng 3, kết quả từ thử nghiệm này đối với các peptit Ví dụ được thử nghiệm phù hợp với profin được động học kéo dài.

Dược động học ở chuột cống Sprague Dawley đực sau khi sử dụng dưới da

Dược động học của các chất ví dụ được chọn được đánh giá sau khi sử dụng liều đơn 100 nM/kg dưới da cho chuột cống Sprague Dawley đực. Các mẫu máu được thu thập trong 168 giờ sau khi sử dụng dưới da. Các thông số dược động học được tính bằng cách sử dụng các nồng độ huyết tương riêng rẽ. Phương pháp LC/MS đủ tiêu chuẩn đo khối lượng nguyên vẹn của Ví dụ được sử dụng để xác định nồng độ trong huyết tương (K3 EDTA). Mỗi peptit và chất tương tự là chất nội chuẩn được chiết từ 100% huyết tương chuột bằng cách sử dụng phương pháp kết tủa protein. Các thiết bị được kết hợp để phát hiện LC/MS. Các thông số dược động học trung bình của các ví dụ được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4: Các thông số dược động học trung bình (+/- SD) của các peptit sau khi sử dụng liều đơn 100 nmol/kg dưới da cho chuột cống Sprague Dawley đực.

Ví dụ	T1/2 (giờ)	Tmax (giờ)	Cmax/Liều (kg*nmol/L/nmol)	AUCInf/Liều (giờ*kg*nmol/L/nmol)	CL/F (ml/giờ/kg)
1	37,4	24	3,62	280	3,57
2	26,9	12	5,47	304	3,30
3	24,9	12	3,03	130	7,67
5	27,1	24	4,61	239	4,20

6	34,8	24	4,07	271	3,69
---	------	----	------	-----	------

Các chữ viết tắt: $T_{1/2}$ = thời gian bán thải, T_{max} = thời gian đạt nồng độ tối đa, C_{max} = nồng độ tối đa trong huyết tương được chia cho liều, $AUC_{Inf}/Dose$ = AUC_{inf} chia cho liều, CL/F = độ thanh thải/độ sinh khả dụng. Lưu ý: Dữ liệu đưa ra là giá trị trung bình, trong đó $n=3$ /nhóm, ngoại trừ Ví dụ 3, trong đó dữ liệu là từ $n=1$ động vật.

Như được quan sát trong bảng 4, kết quả từ thử nghiệm này bằng cách sử dụng các peptit ví dụ này phù hợp với profin được động học kéo dài.

Hiệu quả *in vivo* đến sự tiết insulin ở chuột cống Wistar đực:

Chuột Wistar đực có ống thông động mạch đuôi và tĩnh mạch đuôi (Envigo, Indianapolis, IN) (280-320 gam) được nuôi đơn lẻ trong lồng polycarbonat có đầu lọc. Chuột được duy trì theo chu kỳ sáng-tối 12 giờ 12 giờ (bật sáng lúc 6 giờ sáng) ở 21°C và nhận thức ăn và nước khử ion tùy thích. Các chuột được chia ngẫu nhiên theo thể trọng và cho dùng liều 1,5 mL/kg dưới da (s.c.) ở các liều 0,3, 1,0, 3, 10, 30, và 100 nmol/kg 16 giờ trước khi sử dụng glucoza sau đó cho nhịn đói. Các con vật được cân và gây mê bằng liều natri pentobarbital trong màng bụng (i.p.) (65 mg/kg, 30 mg/mL). Mẫu máu ở thời điểm 0 được thu thập vào các ống EDTA sau đó glucoza được dùng trong tĩnh mạch (i.v.). (0,5 mg/kg, 5 mL/kg). Các mẫu máu được thu thập để xác định mức glucoza và insulin ở thời điểm 2, 4, 6, 10, 20, và 30 phút sau khi dùng glucoza trong tĩnh mạch. Mức glucoza trong huyết tương được xác định bằng cách sử dụng máy phân tích hóa học lâm sàng. Mức insulin trong huyết tương được xác định bằng thử nghiệm điện hóa phát quang (Meso Scale, Gaithersburg, MD). AUC của glucoza và insulin được kiểm tra so với đối chứng chất dẫn thuốc với $n = 5$ con vật mỗi nhóm. Các kết quả được trình bày (SEM)(N).

Bảng 5: Ảnh hưởng của hợp chất Ví dụ đối với việc tiết insulin trong thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường tĩnh mạch.

Liều (nmol/kg, dưới da)							
Ví dụ	0,0	0,3	1,0	3,0	10	30	100
3	38,3 (8,8)(5)	43,3 (0,8)(5)	45,1 (8,8)(5)	53,3 (6,5)(5)	64,9 (9,3)(5)	116,3 (28,6)(4)	133,6 (16,1)(5)
5	35,9 (7,5)(5)	36,2 (4,4)(5)	45,3 (6,1)(5)	80,6 (6,4)(5)	122,0 (5,9)(5)	144 (16,4)(5)	212,7 (19,4)(5)
6	39,5 (2,2)(5)	34,7 (3,6)(5)	54,2 (6,8)(5)	75,8 (10,3)(5)	100,2 (15,6)(5)	135,4 (22,9)(5)	166,5 (21,6)(5)

Dữ liệu được cung cấp trong bảng 5 cho thấy sự gia tăng tiết insulin phụ thuộc vào liều lượng.

Bảng 6: Mức tiết ivGTT Insulin được thể hiện bằng dữ liệu dưới đây:

Tiết insulin (ivGTT)	
Ví dụ	(ED50, nmol/kg) (SEM, n)
3	17,1 (n = 1)
5	18,4 (n = 1)
6	12,9 (n = 1)

Dữ liệu được cung cấp trong bảng 6 cho thấy sự gia tăng tiết insulin phụ thuộc vào liều lượng.

Đánh giá khả năng sinh miễn dịch của các hợp chất của các ví dụ 1, 2, 3, 5, và 6

Mục đích của nghiên cứu này là xác định tiềm năng tương đối về khả năng sinh miễn dịch lâm sàng của các hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 5, và 6.

Phương pháp:

Thử nghiệm tế bào CD4⁺ T: Thử nghiệm tế bào CD4⁺ T được sử dụng để so sánh các hợp chất ví dụ 1, 2, 3, 5, và 6 về tiềm năng gây đáp ứng miễn dịch in vivo theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực (*xem, ví dụ, Jones et al. (2004) J. Interferon Cytokine Res. 24:560-572; and Jones et al. (2005) J. Thromb. Haemost. 3:991-1000*), trong đó việc đánh giá các kháng thể đơn dòng và peptit đã được thử nghiệm lâm sàng cho thấy một số mức độ tương quan giữa sự tăng sinh tế bào T được quan sát trong ống nghiệm và khả năng sinh miễn dịch trong lâm sàng. Các liệu pháp protein gây ra ít hơn 30% phản ứng dương tính trong xét nghiệm tăng sinh tế bào CD4⁺ T có liên quan đến nguy cơ sinh miễn dịch thấp. Tóm lại, để đánh giá xu hướng đáp ứng sinh miễn dịch lâm sàng đối với các hợp chất của Ví dụ 1, 2, 3, 5 và 6, tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi suy giảm tế bào CD8⁺T (PBMC) được chuẩn bị và đánh dấu bằng carboxyfluorescein diacetat succinimidyl este (CFSE ; Invitrogen) từ một nhóm 10 người hiến tặng khỏe mạnh với các kiểu gen đơn bội đa dạng về kháng nguyên bạch cầu ở người (HLA) loại II. Mỗi người hiến tặng được kiểm tra ba lần với môi trường đối chứng 2,0 mL, hemoxyanin limpet lỗ khóa (KLH; 0,33 μ M) và các hợp chất của Ví dụ 1, 2, 3, 5, và 6 (0,33 μ M). Môi trường nuôi cấy được ủ trong 7 ngày ở 37°C với 5% CO₂. Vào ngày thứ 7, các mẫu được phân tích bằng phương pháp đo tế bào dòng chảy sử dụng BD LSR II Fortessa (Becton Dickinson; Franklin Lakes, NJ), được trang bị bộ lấy mẫu thông lượng cao (HTS). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo® (FlowJo,

LLC/TreeStar; Ashland, OR).

Kết quả và thảo luận

Tất cả người cho đều tạo ra đáp ứng tế bào T dương tính với bệnh KLH (100%). Phân tích tần số và cường độ của đáp ứng tế bào CD4+ T đối với các hợp chất ví dụ được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7: Đáp ứng tế bào CD4+ T đối với các hợp chất ví dụ và đối chứng dương tính (KLH).

Ví dụ hoặc ví dụ so sánh	% đáp ứng của người cho (n=10)	Cường độ đáp ứng trung bình ở các người cho dương tính (CDI)
KLH	100%	164,285 (n=10)
Ví dụ 1	0%	NA (n=0)
Ví dụ 2	10%	2,69 (n=1)
Ví dụ 3	0%	NA (n=0)
Ví dụ 5	0%	NA (n=0)
Ví dụ 6	0%	NA (n=0)

Chỉ số phân chia tế bào ("CDI"): tỷ lệ tế bào CD4+ T được chia trên tổng số tế bào CD4+ T trong các mẫu được kích thích và không được kích thích.

Những dữ liệu này cho thấy tần suất đáp ứng của tế bào CD4+ T dương tính ($CDI > 2,5$) là thấp đối với các hợp chất ví dụ được thử nghiệm và mức độ phản ứng ở một người cho dương tính từ nhóm ví dụ 2 là thấp ($CDI < 3$). Do đó, dựa trên thử nghiệm này, các hợp chất này có nguy cơ sinh miễn dịch thấp.

Trình tự axit amin

SEQ ID NO:1

GIP 1-42 (người)

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ

SEQ ID NO:2

Amit GLP-1 (7-36) (người)

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

SEQ ID NO:3

Glucagon (người) HSQGTFTSDYSKYLDSRRAQDFVQWLMNT

SEQ ID NO:4

Z1X1X2EGTX6ISDYSIX13LDX16X17X18QX20X21X22VX24X25X26LX28X

29 GPSSGAPPPSZ2

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, bao gồm SEQ ID NO:7 hoặc SEQ ID NO:10.
2. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm SEQ ID NO:7.
3. Hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này bao gồm SEQ ID NO:10.
4. Dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, hoặc 3, và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Eli Lilly và Company

<120> Hợp chất chủ vận GIPR

<130> X21836

<150> US 62/881,685

<151> 2019-08-01

<160> 126

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> AMIT HÓA

<400> 1

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln

35 40

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIT HÓA

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

<210> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Đầu tận N của Xaa ở vị trí 1 được cải biến bằng Z1, trong đó
 việc cải biến được chọn từ nhóm bao gồm axetyl
 và vắng mặt.
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là Y hoặc D-Tyr
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là A, Aib, hoặc D-Ala
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là F, alpha-methyl-Phe, Iva, L,
 alpha-methyl-Leu, hoặc alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu, A, L hoặc Aib
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là K, E, hoặc Orn
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa ở vị trí 17 là I hoặc K
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Khi Xaa ở vị trí 17 là K, sau đó K là được cải biến hóa học bằng
 việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-}\gamma\text{-Glu-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$
 , trong đó q=16 hoặc 18
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (17)..(26)
 <223> trong đó một và chỉ một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm
 X17 và X26 là
 $K(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-}\gamma\text{-Glu-CO}-(\text{CH}_2)_q\text{-CO}_2\text{H}$
 2H
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa ở vị trí 18 là H, A hoặc R
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib hoặc Q
 <220>

<221> BIẾN THỂ
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa ở vị trí 21 là D hoặc E
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa ở vị trí 22 là F hoặc alpha-metyl-Phe
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa ở vị trí 24 là E, N, Q hoặc D-Glu
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là Y, 4-Pal, W hoặc alpha-metyl-Tyr
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (26)..(26)
 <223> Xaa ở vị trí 26 là K hoặc L
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Khi Xaa ở vị trí 26 là K, sau đó K là được cải biến hóa học bằng
 việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-gamma-Glu-CO-(CH₂)_q-CO₂H
 , trong đó q=16 hoặc 18
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa ở vị trí 28 là E hoặc A
 <220>
 <221> BIẾN THỂ
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa ở vị trí 29 là A, G, Q hoặc T
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Đầu tận C của Xaa ở vị trí 39 được cải biến bằng Z2, trong đó
 Z2 vắng mặt hoặc việc cải biến là amit hóa.
 <400> 4
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Gln Xaa Xaa Val Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 5
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)18-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 5

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 6
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)16-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 6
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 7
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>

<223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 7
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 8
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (20)..(20)
<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (25)..(25)
<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
<400> 8
Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15
Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
<210> 9
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp
<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (13)..(13)
<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (20)..(20)
<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
<400> 9
Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15
Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35
<210> 10

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 10
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 11
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa ở vị trí 24 là D-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 11
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Xaa Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 12
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 12
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 13

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 13
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 14
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 14
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35
 <210> 15
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 15
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 16
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 16
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys Ala Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 17
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Gln Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 18
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15
 Lys His Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 19
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 19

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Gln Asp Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 20
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 20
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 $(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-(}\gamma\text{-Glu)-CO-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CO}$
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 21
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 22

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Xaa Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 23

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 24

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 25
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 26
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 26
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 27
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 27
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 28
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 28
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 29
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 29

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 30
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 31
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (20)..(20)
<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
<400> 31

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 32
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 32

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 33

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 34
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là D-Tyr
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Đầu tận N của Xaa ở vị trí 1 được axetyl hóa
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 34
 Xaa Ala Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 35
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 35

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 36

Tyr Xaa Glu Gly Thr Leu Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 37
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa ở vị trí 1 là D-Tyr
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> Đầu tận N của Xaa ở vị trí 1 được axetyl hóa
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 37
 Xaa Ala Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 38
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 38
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 39
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 39
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (2)..(2)
<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (6)..(6)
<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (20)..(20)
<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
<400> 40

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 41
<211> 39
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 41
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 42
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 42

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 43

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 43

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 44
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 44
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 45
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 45
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 46
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 46
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 47
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 47
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 48
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 48
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 49
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 49
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 50
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 50

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 51

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 51

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 52
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 52
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 53
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 53
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 54
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 54
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 55
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 55

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 56

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 56

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 57

<211> 39

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 57
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 58
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
₂H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 58
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 59
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là Iva
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 ₂H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 59

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 60

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (22)..(22)

<223> Xaa ở vị trí 22 là alpha-methyl-Phe

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 60

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Xaa Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 61
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 61
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 62
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 62

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 63

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 64

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 64

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 65

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 65

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 66

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 66

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 67

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 67
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 68
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 68
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 69

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 69

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 70

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 70
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 71
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 71

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 72

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 72

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 73

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 73
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 74
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 74

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 75

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 75

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 76
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 76
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Leu Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 77
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 77

Tyr Xaa Glu Gly Thr Leu Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 78
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là Iva
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 78

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 79

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là Iva

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 79

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 80

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là Iva

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (16)..(16)

<223> Xaa ở vị trí 16 là Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 80

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1

5

10

15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 81

<211> 39

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là Iva
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 81
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 82
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 82
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 83
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 83
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 84
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 84

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 85

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (16)..(16)

<223> Xaa ở vị trí 16 là Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 85

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 86
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 86
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 87
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 87
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 88
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 88

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Ala Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 89

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 89

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 91
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 92
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là Iva
 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 92
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 93
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 93

Tyr Xaa Glu Gly Thr Leu Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 94

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là alpha-metyl-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 94

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 95

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys ở vị trí 17 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 $(2-[2-(2\text{-amino-etoxy})\text{-etoxy}]\text{-axetyl})2\text{-(}\gamma\text{-Glu)-CO-(CH}_2\text{)}_{18}\text{-CO}$
 2H

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là alpha-metyl-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 95

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1

5

10

15

Lys His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 96

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 96
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gln Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 97
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là D-Ala
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 97
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Asp Phe Val Asn Trp Lys Leu Ala Gln Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 98

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 98

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Lys Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 99

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 99
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 100
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 100
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Lys Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 101

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 101

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Lys Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 102

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 102
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Asn Tyr Lys Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 103
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 103

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 104

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 104

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 105

<211> 39

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa ở vị trí 24 là D-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 105
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Xaa Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 106
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa ở vị trí 24 là D-Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 106
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Xaa Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 107
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 107

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 108

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (16)..(16)

<223> Xaa ở vị trí 16 là Orn

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 108

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1 5 10 15
 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 109
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-methyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 109

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 110
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 110
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gln Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 111
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 112
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 112

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 113

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của

nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO

2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 113

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 114
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 114
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 115
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 115
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 116
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 116

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 117

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 117

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 118

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 118

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gln Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 119

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 119
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile Arg Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 120
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 120

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Ile Arg Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 121

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (13)..(13)

<223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 121

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 122
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 122
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 Ile Arg Gln Xaa Asp Phe Val Glu Tyr Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 123
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-F(2F)
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 29 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 123

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 124

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-metyl-Phe(2F)

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 124

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 125

<211> 39

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (2)..(2)

<223> Xaa ở vị trí 2 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (6)..(6)

<223> Xaa ở vị trí 6 là alpha-methyl-Phe(2F)

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (20)..(20)

<223> Xaa ở vị trí 20 là Aib

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM MISC

<222> (25)..(25)

<223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO 2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa

<400> 125

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

Ile His Gln Xaa Asp Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Gln Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 126

<211> 39

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa ở vị trí 2 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa ở vị trí 13 là alpha-metyl-Leu
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa ở vị trí 16 là Orn
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa ở vị trí 20 là Aib
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM MISC
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa ở vị trí 25 là 4-Pal
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys ở vị trí 26 là được cải biến hóa học bằng việc liên hợp của
 nhóm epsilon-amino của chuỗi bên Lys bằng
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-axetyl)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser ở vị trí 39 được amit hóa
 <400> 126
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

 Ile His Gln Xaa Glu Phe Val Glu Xaa Lys Leu Glu Ala Gly Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35