УКРАЇНА

(19) UA **(11) 131105** **(13) C2**

(51) МПК
C07K 14/585 (2006.01)
A61K 38/23 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ "УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2021 01240**

(22) Дата подання заявки: **22.08.2019**

(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **13.08.2026**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **1813678.8**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **22.08.2018**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **GB**

(41) Публікація відомостей про заявку: **23.06.2021, Бюл.№ 25**

(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **12.08.2026, Бюл.№ 32**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/EP2019/072533, 22.08.2019**

(72) Винахідник(и):
Андреассен Кім В. (DK),
Хенріксен Кім (DK),
Сонне Ніна (DK),
Карсдал Мортен Ассер (DK)

(73) Володілець (володільці):
КІЙБАЙОСАЙЄНС СА,
Via Francesco Soave 6, 6900 Lugano, Switzerland (CH)

(74) Представник:
Шляховецький Ілля Олександрович, реєстр. №190

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
EP 3095484 A1, 23.11.2016
WO 2016/110525 A1, 14.07.2016
Acylation of salmon calcitonin modulates in vitro intestinal peptide flux through membrane permeability enhancement / S. TRIER et al. // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2015. Vol. 96. P. 329-337

UA 131105 C2

(54) МІМЕТИК КАЛЬЦИТОНІНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується міметика кальцитоніну та його застосування як лікарського засобу для лікування різних захворювань та розладів, включаючи діабет, надмірну масу тіла, надмірне споживання їжі та метаболічний синдром, НАСГ, алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки, регуляцію рівнів глюкози в крові, регуляцію реакції на тести толерантності до глюкози, регуляцію споживання їжі, та для лікування остеопорозу та остеоартриту.

Даний винахід відноситься до ацильованих міметиків кальцитоніну і поширюється на їх використання в якості лікарських засобів при лікуванні різних захворювань та розладів, включаючи, але не обмежуючись наведеним, діабет (тип I та тип II), надмірну масу тіла, надмірне споживання їжі та метаболічний синдром, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), алкогольну та неалкогольну жирову хворобу печінки, регулювання рівнів глюкози в крові, регулювання відповіді на тести толерантності до глюкози, регулювання споживання їжі, лікування остеопорозу та лікування остеоартриту.

У всьому світі налічується приблизно 250 мільйонів хворих на цукровий діабет, і, за прогнозами, ця кількість подвоїться протягом наступних двох десятиліть. Понад 90% від цієї популяції страждає на цукровий діабет 2 типу (ЦД2Т). Підраховано, що в даний час діагностується лише 50-60% осіб, які страждають на ЦД2Т або знаходяться на етапах, що передують явному ЦД2Т.

ЦД2Т - гетерогенна хвороба, що характеризується порушеннями вуглеводного та жирового обміну. Причини ЦД2Т є багатофакторними і включають як генетичні, так і елементи середовища, які впливають на функцію β-клітин та чутливість до інсуліну в таких тканинах, як м'язи, печінка, підшлункова залоза та адипозна тканина. Як наслідок, спостерігається порушення секреції інсуліну, паралельно з прогресивним зниженням функції β-клітин та хронічною резистентністю до інсуліну.

Нездатність ендокринної підшлункової залози компенсувати периферичну резистентність до інсуліну призводить до гіперглікемії та початку клінічного діабету. Резистентність тканин до опосередкованого інсуліном поглинання глюкози в даний час визнана головним патофізіологічним фактором, що визначає ЦД2Т.

Критерієм успіху для оптимального втручання у ЦД2Т є зниження рівня глюкози в крові, що може бути як хронічним зниженням рівня глюкози в крові, так і підвищеною здатністю переносити високий рівень глюкози після споживання їжі, що описується більш низьким піковим рівнем глюкози та більш швидким кліренсом. Обидві ці ситуації мають менше навантаження на вироблення та функцію β-клітин інсуліну.

Діабет I типу характеризується втратою здатності виробляти інсулін у відповідь на споживання їжі, а отже, нездатністю регулювати рівень глюкози в крові до нормального фізіологічного рівня.

Фізична структура кістки може бути порушена різними факторами, включаючи захворювання та травми. Одним з найпоширеніших захворювань кісток є остеопороз, який характеризується низькою кістковою масою та структурним погіршенням стану кісткової тканини, що призводить до крихкості кісток та підвищеної сприйнятливості до переломів, особливо стегна, хребта та зап'ястя. Остеопороз розвивається при дисбалансі, коли швидкість резорбції кісток перевищує швидкість формування кісток. Показано, що введення ефективної кількості антирезорбтивного агента, такого як кальцитонін, запобігає резорбції кісток.

Запальні або дегенеративні захворювання, включаючи захворювання суглобів, наприклад, остеоартрит (ОА), ревматоїдний артрит (РА) або ювенільний ревматоїдний артрит (ЮРА), включаючи запалення, що виникають в результаті аутоімунної відповіді, наприклад вовчак, анкілозуючий спондиліт (АС) або розсіяний склероз (РС), можуть призвести до значної втрати рухливості через біль та руйнування суглобів. Хрящ, який покриває і амортизує кістку в суглобах, може з часом руйнуватися, що небажаним чином дозволяє безпосередній контакт двох кісток, та може обмежити рух однієї кістки відносно іншої та/або викликати пошкодження однієї кістки іншою під час руху суглоба.

Субхондральна кістка безпосередньо під хрящем також може руйнуватися. Введення ефективної кількості антирезорбтивного агента, такого як кальцитонін, може запобігти резорбції кісток.

Кальцитоніни є висококонсервативними в широкому діапазоні видів. Повнорозмірний природний кальцитонін має довжину у 32 амінокислоти. Послідовності прикладів природних кальцитонінів наведені нижче:

Лосось CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSGTP
Вугор CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTDVGAGTP
Курка CASLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTDVGAGTP
Миша CGNLSTCMLGTYTQDLNKFHTFPQTSIGVEAP
Щур CGNLSTCMLGTYTQDLNKFHTFPQTSIGVGAP
Кінь CSNLSTCVLGTYTQDLNKFHTFPQTAIGVGAP
Собака-1 CSNLSTCVLGTYSKDLNNFHTFSGIGFGAETP
Собака-2 CSNLSTCVLGTYTQDLNKFHTFPQTAIGVGAP
Свиня CSNLSTCVLSAYWRNLNNFHRFSGMGFGPETP

Людина CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP

Синтетичні варіанти природних кальцитонінів, що мають модифіковані амінокислотні послідовності, які призначені для забезпечення поліпшених властивостей, розкриті в [WO2013/067357 та WO 2015/071229].

Однак пептиди, такі як кальцитонін та міметики кальцитоніну, як правило, мають погані властивості абсорбції, розподілу, метаболізму та екскреції, з швидким кліренсом та коротким періодом напіввиведення. Відповідно, пептидні препарати зазвичай потребують щоденного парентерального введення. Щоденне введення ліків за допомогою підшкірних ін'єкцій (п.і.) не є на даний час оптимальним способом введення, оскільки створює незручності для окремих пацієнтів і може спричинити недотримання плану лікування для уникнення дискомфорту, пов'язаного зі щоденними ін'єкціями. Таким чином, один раз на тиждень препарат із застосуванням підшкірних ін'єкцій покращить якість життя пацієнтів та надалі сприятиме дотриманню плану лікування.

У цій галузі техніки відомо безліч підходів до спроб поліпшити період напіввиведення пептидних препаратів in vivo. Такі підходи включають збільшення протеолітичної стабільності (шляхом, наприклад, захисту N- і C-кінців, заміщення амінокислот на D-амінокислоти або неприродні амінокислоти, циклізацію пептиду тощо) і зменшення ниркового кліренсу (шляхом, наприклад, кон'югації пептиду до макромолекул, таких як великі полімери, альбумін, імуноглобуліни тощо). Однак з рівня техніки також відомо, що введення таких модифікацій до лікарських пептидів може бути шкідливим з точки зору, наприклад, зниження ефективності лікарського засобу та непередбачуваних побічних реакцій, таких як сенсибілізація до лікарських засобів. Таким чином, неможливо передбачити, чи обов'язково такі модифікації покращать терапевтичний профіль пептидного препарату.

Відповідно, розробка пептидних препаратів, які потребують приймання лише раз на тиждень, є складною перспективою.

Одним із підходів до покращення фармакокінетичних та фармакодинамічних властивостей пептидних препаратів є ацилювання пептиду.[Trier et al (PhD thesis, 2016, "Acylation of Therapeutic Peptides", DTU; доступна для завантаження за адресою http : //orbit.dtu.dk/files/127682557/PhD_thesis_Sofie_Trier.pdf)] було досліджено ефект ацилювання двох терапевтичних пептидів, а саме глюкагоноподібного пептиду 2 (ГПП-2) та кальцитоніну лосося (sCT), з ацильними групами різної довжини (C_8 -C_{16}). Хоча було виявлено, що ефекти ацилюючого ГПП-2 є в основному передбачуваними на основі попередніх спостережень щодо подібних пептидів, ефекти, що спостерігаються при ацилюванні sCT, виявились непередбачуваними. Наприклад, Trier et al виявили, що ацилюючий sCT (у різних положеннях на пептидному каркасі) постійно спричиняв значні втрати ефективності рецепторів (60-80% втрат), тоді як ефективність рецепторів зберігалася для ГПП-2 після ацилювання. Відповідно, тоді як Trier et al виявили деякі корисні властивості, пов'язані з ацилюванням sCT (особливо щодо короткого ланцюга (C_8) ацилювань), також було очевидно, що існують численні непередбачувані та суттєво несприятливі ефекти, пов'язані з ацилюванням sCT, особливо, значна втрата потенційної здатності рецепторів. Додатковим моментом, який варто зазначити, є те, що дослідження Trier et al сфокусовані на ацилюванні 18 положення (Lys18) кальцитоніну лосося. Це пояснюється тим, що попередні дослідження, спрямовані на збільшення ефективності кальцитоніну лосося, визначили положення 18 як вище положення для модифікації (у цьому випадку за допомогою ПЕГілювання, а не ацилювання). У цих дослідженнях було встановлено, що ПЕГілювання положення Lys18 sCT призводило до кращої ефективності, ніж аналогічні пептиди, модифіковані в положеннях Cysl або Lys11 [Youn et al, J. Control. Release, 2006, 334-342].

Стислий опис винаходу

Авторами даного винаходу було виявлено, що ацилюючі міметики кальцитоніну на залишку лізину, розташованому в положенні 11 міметиків кальцитоніну, або на залишку лізину, розташованому в положенні 19 міметиків кальцитоніну, зокрема з певними специфічними ацильними частинами, призводять до неочікуваного збільшення ефективності пептиду відносно еквівалентного неацильованого пептиду, а також збільшення тривалості дії пептиду. Подібним чином було встановлено, що найбільше покращення ефективності міметику кальцитоніну відповідало ацилюванню в положенні 11 або 19, тоді як ацилювання положення 18 дало гірший результат, всупереч висновкам Youn et al. Таким чином, авторами даного винаходу було розроблено потужні нові ацильовані міметики кальцитоніну, які, можливо, потрібно вводити лише раз на тиждень, а не один раз на день.

Відповідно, в одному аспекті даний винахід забезпечує міметик кальцитоніну, який ацилюється в залишку лізину, розташованому в положенні 11 міметика кальцитоніну, та/або

який ацилюється в залишку лізину, розташованому в положенні 19 міметику кальцитоніну. ε-аміногрупа бічного ланцюга, зазначеного залишку лізину, ацилюється ацильною групою, вибраною з будь-якого з наступного: C16 або довша жирна кислота з необов'язковим лінкером; або C16 або довша жирна дикислота з необов'язковим лінкером.

Застосовуваний у цій заявці термін "міметик кальцитоніну" означає пептид, який активує рецептор кальцитоніну (тобто агоніст рецептора кальцитоніну), а переважно також активує рецептор аміліну (тобто подвійний агоніст рецептора аміліну та кальцитоніну).

У деяких кращих варіантах втілення винаходу міметик кальцитоніну має довжину від 32 до 37 амінокислот. Найбільш переважно міметик кальцитоніну має довжину 32 амінокислоти.

В одному переважному аспекті, в якому міметик кальцитоніну ацилюється в залишку лізину, розташованому в положенні 11, даний винахід відноситься до міметику кальцитоніну формули (I) (a):

$CX_2X_3LSTCX_8LG\mathbf{K_{Ac}}...$

де

X_2 = A, G або S

X_3 = N або S

X_8 = M, V або α-аміноізомасляна кислота (AiB)

і де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якої з наступних:

C_{16} або довшої жирної кислоти з необов'язковим лінкером, або C_{16} або довшої жирної дикислоти з необов'язковим лінкером.

В іншому переважному аспекті, в якому міметик кальцитоніну ацилюється у залишку лізину, розташованому в положенні 19, даний винахід відноситься до міметику кальцитоніну формули (I) (b):

$CX_2X_3LSTCX_8LGX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}\mathbf{K_{Ac}}...$

де

X_2 = A, G або S

X_3 = N або S

X_8 = M, V або α-аміноізомасляна кислота (AiB)

X_{11} = R, K, T, A або K_{Ac} (переважно R, K або K_{Ac}, найбільш переважно R або K)

X_{12} = L або Y (найбільш переважно L)

X_{13} = S, T, W або Y (переважно T, S або Y)

X_{14} = Q, K, R або A (переважно Q або A, найбільш переважно Q)

X_{15} = D, E або N (бажано D або E)

X_{16} = L або F (найбільш переважно L)

X_{17} = H або N

X_{18} = R, K або N (переважно R або K)

і де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якої з наступних:

C_{16} або довшої жирної кислоти з необов'язковим лінкером, або C_{16} або довшої жирної дикислоти з необов'язковим лінкером.

Переважно, щоб міметик кальцитоніну формули (I)(a) або (I)(b) мав довжину від 32 до 37 амінокислот, переважно 32, 33, 35, 36 або 37 амінокислот. Найбільш переважно, щоб міметик кальцитоніну формули (I)(a) або (I)(b) мав довжину 32 амінокислоти.

У переважному аспекті винаходу міметик кальцитоніну є 32-mer міметиком кальцитоніну формули (II):

$CX_2X_3LSTCX_8LGX_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}X_{18}X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}GX_{29}X_{30}X_{31}P$

де

X_2 = A, G або S

X_3 = N або S

X_8 = M, V або α-аміноізомасляна кислота (AiB)

X_{11} = K_{Ac} , R, K, T або A (найбільш переважно K_{Ac} , R або K)

X_{12} = L або Y

X_{13} = S, T, W або Y

X_{14} = Q, K, R або A

X_{15} = D, E або N

X_{16} = L або F

X_{17} = H або N

X_{18} = R, K або N

X_{19} = K_{Ac} , L, F або K (найбільш переважно K_{Ac} , L або F)
X_{20} = Q, H або A
X_{21} = T або R
X_{22} = Y або F
X_{23} = S або P
X_{24} = G, K, Q або R
X_{25} = T, I або M
X_{26} = S, N, D, G або A
X_{27} = T, V, F або I
X_{29} = S, A, P або V
X_{30} = N, G або E
X_{31} = A, T або S (найбільш переважно A або T)

де або X_{11} являє собою K_{Ac} та/або X_{19} являє собою K_{Ac} (таким чином, що або X_{11} являє собою $K_{Ac,}$ і X_{19} являє собою L, F або K, переважно L або F; або X_{11} являє собою R, K, T або A, переважно R або K, і X_{19} являє собою K_{Ac}; або X_{11} являє собою K_{Ac} і X_{19} являє собою K_{Ac}),

і де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якого з наступних:

C_{16} або довшої жирної кислоти,
C_{16} або довшої жирної дикислоти,
лінкер-C_{16} або довшої жирної кислоти, або
лінкер-C_{16} або довшої жирної дикислоти.

Переважно, щоб 32-mer міметик кальцитоніну формули (II) являв собою:

$CX_2X_3LSTCX_8LGX_{11}LX_{13}X_{14}X_{15}LX_{17}X_{18}X_{19}X_{20}TX_{22}PX_{24}TDVGANAP$

де
X_2 = A, G або S
X_3 = N або S
X_8 = M, V або AiB
X_{11} = K_{Ac} , R, K, T або A (найбільш переважно K_{Ac} , R або K)
X_{13} = T, S або Y
X_{14} = Q або A (найбільш переважно Q)
X_{15} = D або E
X_{17} = H або N
X_{18} = R або K
X_{19} = K_{Ac} , L, F або K (найбільш переважно K_{Ac} , L або F)
X_{20} = Q, H або A
X_{22} = Y або F
X_{24} = K, Q або R

де X_{11} являє собою K_{Ac} та/або X_{19} являє собою K_{Ac} ,

і де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якої з наступних:

C_{16} або довшої жирної кислоти,
C_{16} або довшої жирної дикислоти,
лінкер-C_{16} або довшої жирної кислоти, або
лінкер-C_{16} або довшої жирної дикислоти.

Переважно, X_2 являє собою S, а X_3 являє собою N; або X_2 являє собою G і X_3 являє собою N; або X_2 являє собою A і X_3 являє собою S.

Переважно, X_{13} являє собою S або T, найбільш переважно S.

Переважно, X_{24} є R або K.

У кращому варіанті втілення

- X_{11} являє собою K_{Ac} , X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K, X_{19} являє собою L і X_{20} являє собою Q або A; або
- X_{11} являє собою K_{Ac}, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою R, X_{19} являє собою L і X_{20} являє собою Q або A; або
- X_{11} являє собою K_{Ac} , X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою K, X_{19} являє собою F і X_{20} являє собою H або A; або
- X_{11} являє собою K_{Ac}, X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою R, X_{19} являє собою F і X_{20} являє собою H або A; або
- X_{11} являє собою R або K, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K, X_{19} являє собою K_{Ac} і X_{20} являє собою Q або A; або
- X_{11} являє собою R або K, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою R, X_{19} являє собою K_{Ac} і

X_{20} являє собою Q або A; або

- X_{11} являє собою R або K, X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою K, X_{19} являє собою K_{Ac} і X_{20} являє собою H або A; або

- X_{11} являє собою R або K, X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою R, X_{19} являє собою K_{Ac} і X_{20} являє собою H або A.

У кращому варіанті втілення X_2 являє собою S, X_3 являє собою N, X_{11} являє собою K_{Ac}, X_{13} являє собою S, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою L, X_{20} являє собою Q або A і X_{22} являє собою Y; або X_2 являє собою S, X_3 являє собою N, X_{11} являє собою R або K, X_{13} являє собою S, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою K_{Ac}, X_{20} являє собою Q або A, та X_{22} являє собою Y. У кращому варіанті втілення X_2 являє собою A, X_3 являє собою S, X_{11} являє собою K_{Ac}, X_{13} являє собою S, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою L, X_{20} являє собою Q або A і X_{22} являє собою F; або X_2 являє собою A, X_3 являє собою S, X_{11} являє собою R або K, X_{13} являє собою S, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою K_{Ac}, X_{20} являє собою Q або A і X_{22} являє собою F. У кращому варіанті втілення X_2 являє собою G, X_3 являє собою N, X_{11} являє собою K_{Ac}, X_{13} являє собою T, X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою F, X_{20} являє собою H або A, та X_{22} являє собою F; або X_2 являє собою G, X_3 являє собою N, X_{11} являє собою R або K, X_{13} являє собою T, X_{17} являє собою N, X_{18} являє собою K або R, X_{19} являє собою K_{Ac}, X_{20} являє собою H або A, а X_{22} являє собою F.

В іншому переважному аспекті винахід відноситься до міметика кальцитоніну, де міметик кальцитоніну являє собою 33-mer пептид відповідно до формули (III):

$$CSNLSTCX_6LGX_7LSQDLHRX_8QTYPKX_1TX_5VGANAP \quad (III)$$

або де міметик кальцитоніну є 35-mer пептидом у відповідності з формулою (IV):

$$CSNLSTCX_6LGX_7LSQDLHRX_8QTYPKX_1X_2X_3TX_5VGANAP \quad (IV)$$

або де міметик кальцитоніну являє собою 36-mer пептид у відповідності з формулою (V):

$$CSNLSTCX_6LGX_7LSQDLHRX_8QTYPKX_1X_2X_3X_4TX_5VGANAP \quad (V)$$

або де міметик кальцитоніну являє собою 37-mer пептид у відповідності з формулою (VI):

$$CSNLSTCX_6LG\mathbf{K_{Ac}}LZX_1X_2X_3X_4TX_5VGANAP \quad (VI)$$

де кожен з X_1 - X_4 є будь-якою амінокислотою, за умови, що щонайменше один із X_1 - X_4 є основним амінокислотним залишком, та/або щонайменше два з X_1 - X_4 є незалежно полярним амінокислотним залишком або основним амінокислотним залишком, та/або щонайменше один із X_1 - X_4 є залишком Gly, і де жоден з X_1 - X_4 не є кислотним залишком;

де X_5 являє собою D або N;

де X_6 являє собою AiB або M;

де або X_7 являє собою K_{Ac} і X_8 являє собою L, або X_7 являє собою R або K і X_8 являє собою K_{Ac},

де Z обраний із SQDLHRLSNNFGA, SQDLHRLQTYGAI або ANFLVHSSNNFGA; і

де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якої з наступних:

C_{16} або довша жирна кислота,

C_{16} або довша жирна дикислота,

лінкер-C_{16} або довша жирна кислота, або

лінкер-C_{16} або довша жирна дикислота.

Переважно, щонайменше, один з X_1 або X_4 формул (III) - (VI) є основним амінокислотним залишком. Переважно, щонайменше, один із X_1 або X_4 є основним амінокислотним залишком, і щонайменше ще один із X_1 - X_4 є незалежно полярним амінокислотним залишком або основним амінокислотним залишком, і жоден із X_1 - X_4 не являє собою кислий залишок. Ще переважно, щонайменше три з X_1 - X_4 є незалежно полярними амінокислотними залишками або основними амінокислотними залишками, і жоден із X_1 - X_4 не є кислотним залишком. Більш переважно, всі X_1 - X_4 є незалежно полярним амінокислотним залишком або основним амінокислотним залишком, і жоден із X_1 - X_4 не є кислотним залишком. Найбільш бажано, щоб усі X_1 - X_4 незалежно являли собою полярний амінокислотний залишок або основний амінокислотний залишок, щонайменше три з X_1 - X_4 були основними амінокислотними залишками, і жоден з X_1 - X_4 не був кислотним залишком.

Основними амінокислотними залишками можуть бути будь-які природні або неприродні залишки амінокислот з основними бічними ланцюгами, і вони можуть бути вибрані з, але не обмежуючись наведеним, Arg, His або Lys.

Полярні амінокислотні залишки можуть бути будь-якими природними або неприродними

амінокислотними залишками з полярними незарядженими бічними ланцюгами і можуть бути вибрані з, але не обмежуючись наведеним, Ser, Thr, Asn, Gln або Cys. Використовуваний у цій заявці термін "кислотний залишок" відноситься до будь-якого природного або неприродного амінокислотного залишку, який має кислотний бічний ланцюг, такий як, наприклад, Glu або Asp.

У кращому варіанті втілення винаходу X_1 вибирають з Asn, Phe, Val, Gly, Ile, Leu, Lys, His або Arg;

X_2 вибирають з Ala, Asn, His, Leu, Ser, Thr, Gly або Lys;

X_3 вибирають з Ala, Phe, Ile, Ser, Pro, Thr, Gly або Lys; та/або

X_4 вибирають з Ile, Leu, Gly, His, Arg, Asn, Ser, Lys, Thr або Gln;

за умови, що щонайменше один із X_1 або X_4 є основним амінокислотним залишком, та/або, щонайменше, два із X_1 - X_4 є незалежно полярними амінокислотними залишками та/або основними амінокислотними залишками, та/або щонайменше один із X_1 - X_4 є залишком Gly.

У кращому варіанті втілення X_1 вибирають з Asn, Gly, Ile, His або Arg;

X_2 вибирають з Asn, Leu, Thr, Gly або Lys;

X_3 вибирають з Phe, Pro, Ile, Ser, Thr, Gly або Lys; та/або

X_4 вибирають з Gly, His, Asn, Ser, Lys, Thr або Gln; за умови, що щонайменше один із X_1 або X_4 є основним амінокислотним залишком, та/або щонайменше два із X_1 - X_4 є незалежно полярними амінокислотними залишками та/або основними амінокислотними залишками, та/або щонайменше один із X_1 - X_4 є залишком Gly.

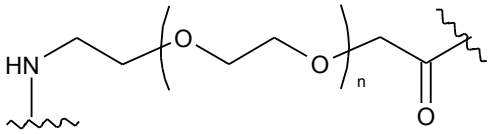
Пептиди за даним винаходом у відповідності з формулами (III) - (V) вище, можуть містити одне або більше з наступних консервативних заміщень:

- залишок Asp в положенні 15 пептиду заміщений на Glu;
- залишок Arg в положенні 18 пептиду заміщений на Lys; та/або
- залишок Lys в положенні 24 пептиду заміщений на Arg.

Пептиди за даним винаходом згідно з формулами (VI) вище, де Z-компонентом пептиду формули (VI) є SQDLHRLSNNFGA або SQDLHRLQTYGAI, можуть містити одне або більше з наступних консервативних заміщень:

- залишок Asp в положенні 15 пептиду заміщений на Glu; та/або
- залишок Arg у положенні 18 пептиду заміщений на Lys.

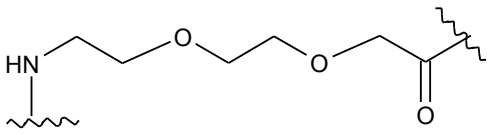
У всіх аспектах винаходу лінкер переважно містить залишок глутамінової кислоти та/або амінокислотний лінкер олігоетиленгліколю (OEG), що містить одну амінокислоту OEG або дві або більше амінокислоти OEG, зв'язані між собою, де зазначена амінокислота OEG являє собою:



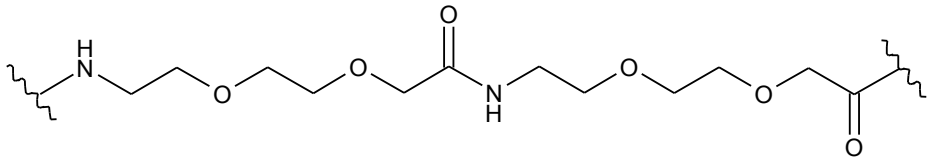
і де n дорівнює від 1 до 10, переважно від 1 до 5, переважно від 1 до 3, переважно від 1 до 2, і найбільш переважно 1.

Амінокислотний лінкер OEG може переважно містити одну амінокислоту OEG або від двох до шести амінокислот OEG, зв'язаних між собою. Більш переважно, амінокислотний лінкер OEG містить одну амінокислоту OEG або від двох до трьох амінокислот OEG, зв'язаних між собою.

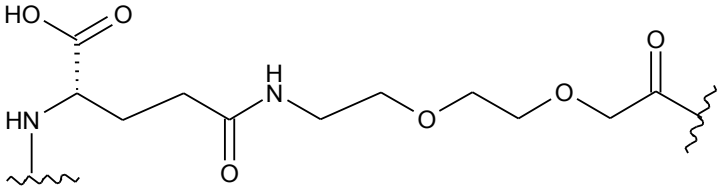
Найбільш переважно, амінокислотний лінкер OEG містить дві амінокислоти OEG, зв'язаних між собою. Амінокислотний лінкер OEG може додатково містити один або більше залишків глутамінової кислоти, зв'язаних з амінокінцем або з карбоксильним кінцем амінокислотного лінкера OEG. Переважно, амінокислотний лінкер OEG вибирають з будь-якого з наступних:



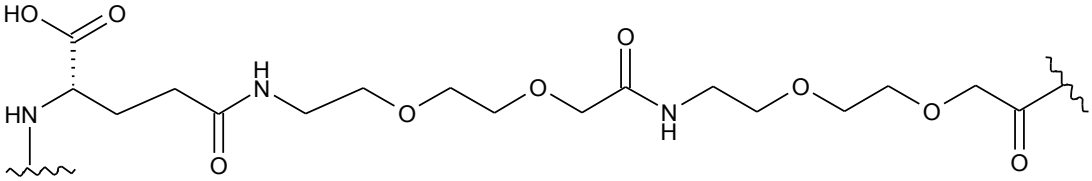
,



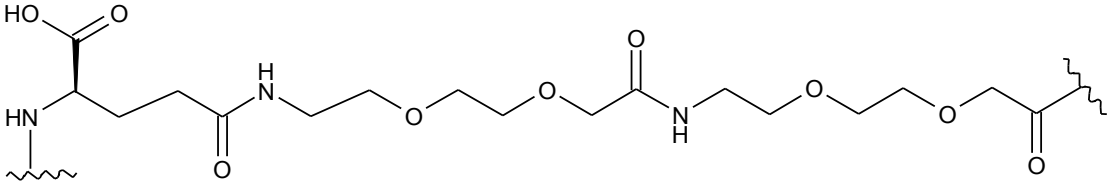
,



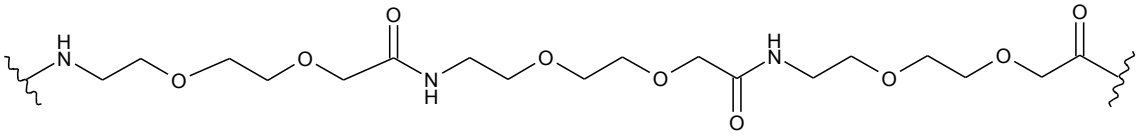
,

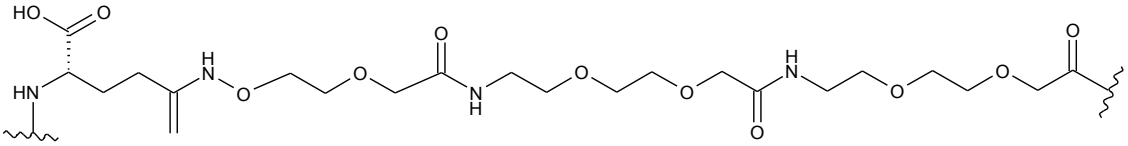


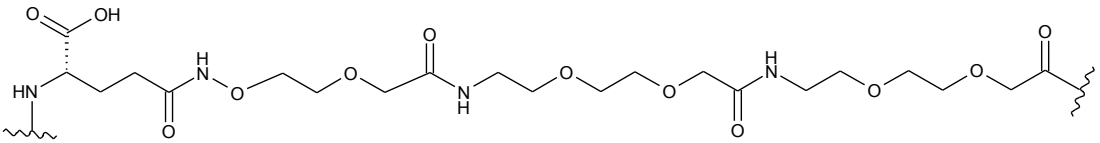
,

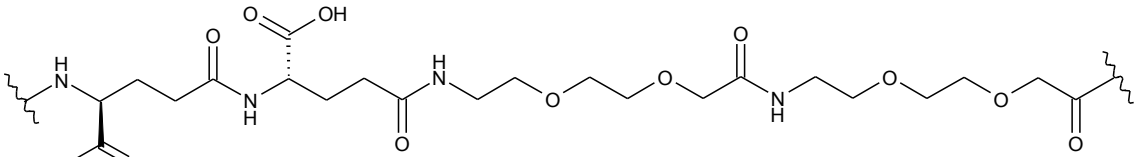


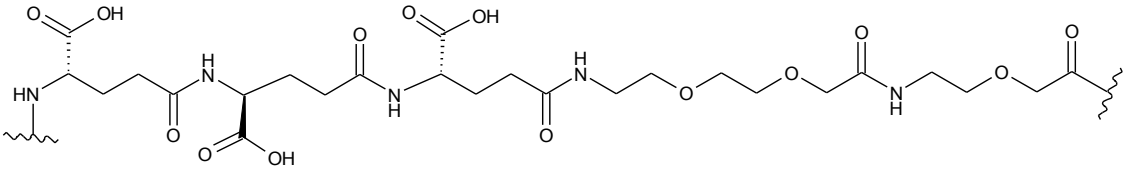
,



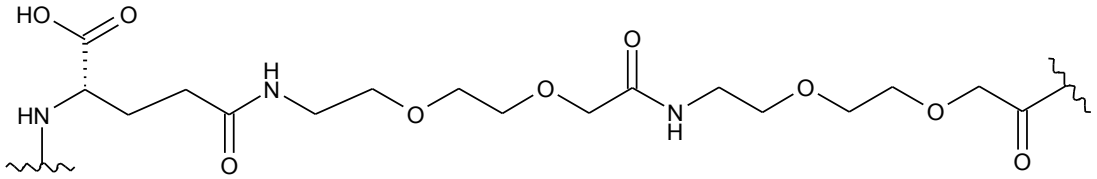






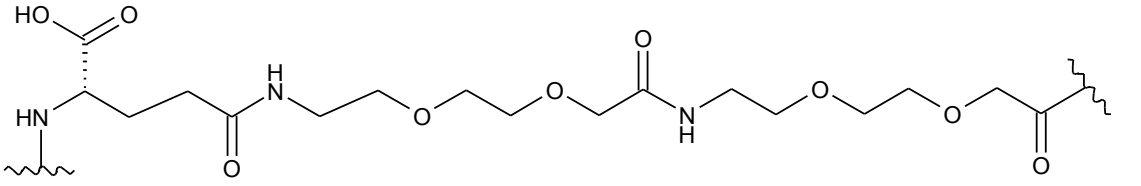


Переважно, амінокислотний лінкер OEG являє собою:



У кращому варіанті втілення винаходу ацильна група обрана з C_{18} або довшої жирної кислоти, C_{18} або довшої жирної дикислоти, лінкер-C_{18} або довшої жирної кислоти, або лінкер-C_{18} або довшої жирної дикислоти. Переважно, ацильну групу вибирають з будь-якого з наступних: C_{18} -C_{30} жирної кислоти, переважно C_{18} -C_{22} жирної кислоти, C_{18} - C_{30} жирної дикислоти, переважно C_{18} - C_{22} жирної дикислоти, лінкер-C_{18} - C_{30} жирної кислоти, переважно лінкер-C_{18} -C_{22} жирної кислоти, або лінкер-C_{18} - C_{30} жирної дикислоти, переважно лінкер-C_{18} - C_{22} жирної кислоти.

Переважно, щоб жирна дикислота C_{18} являла собою октадекандіоєву кислоту (CAS № 871-70-5). У кращому варіанті втілення, K_{Ac} ацилюють з лінкер-жирною дикислотою, де жирна дикислота являє собою C_{18} -C_{22} жирну дикислоту і лінкер являє собою



.

Переважно, щоб жирна дикислота C_{18} являла собою октадекандіоєву кислоту.

Переважно, міметик кальцитоніну за винаходом вибирають з будь-якого з наступних:

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQELHRLQTYPKTDVGANAP

CSNLSTCVLG**K$_{Ac}$**LSQELHKLQTYPRTDVGANAP

CASLSTCVLG**K$_{Ac}$**LSQDLHKLQTFPKTDVGANAP

CGNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLNKFHTFPQTDVGANAP

CSNLSTC(AiB)LG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKTDVGANAP

CGNLSTC(AiB)LG**K$_{Ac}$**LTQDLNKFHTFPKTDVGANAP

CSNLSTC(AiB)LG**K$_{Ac}$**LANFLVHSSNNFGAILPKTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHSSTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHSSNTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLSNNFGAILSSTNVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYGAILSPKTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LANFLVHSSNNFGAILPKTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKILSSTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKGLITTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKNNFGTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKRTTQTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHTTNTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHGGQTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHKKNTDVGANAP

CSNLSTCMLG**K$_{Ac}$**LSQDLHRLQTYPKHKKHTDVGANAP

CSNLSTC(AiB)LGRLSQDLHRK_{Ac}QTYPKTDVGANAP

CSNLSTCMLGRLSQELHRK_{Ac}QTYPKTDVGANAP

де K_{Ac} є таким, як визначено вище. Амінокислотний залишок у положенні 8 вищезазначених пептидів, де це ще не є так, необов'язково заміщений на AiB.

Переважно, міметик кальцитоніну за даним винаходом вибирають з будь-якого з наступних:

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTC(AiB)LGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKTDVGANAP-NH_2

AcCGNLSTC(AiB)LGK_{Ac}LTQDLNKFHTFPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCVLGK_{Ac}LSQELHKLQTYPRTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQELHRLQTYPKTDVGANAP-NH_2

AcCASLSTCVLGK_{Ac}LSQDLHKLQTFPKTDVGANAP-NH_2

AcCGNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLNKFHTFPQTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHSSTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHSSNTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLSNNFGAILSSTNVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYGAILSPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LANFLVHSSNNFGAILPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKILSSTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKGLITTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKNNFGTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKRTTQTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHTTNTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHGGQTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHKKNTDVGANAP-NH_2

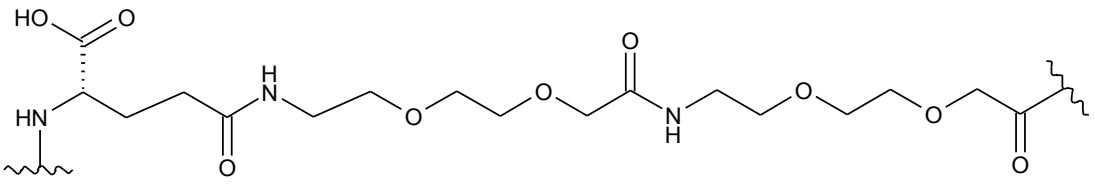
AcCSNLSTCMLGK_{Ac}LSQDLHRLQTYPKHKKHTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTC(AiB)LGK_{Ac}LANFLVHSSNNFGAILPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTC(AiB)LGRLSQDLHRK_{Ac}QTYPKTDVGANAP-NH_2

AcCSNLSTCMLGRLSQELHRK_{Ac}QTYPKTDVGANAP-NH_2

де K_{Ac} ацильований лінкером-жирною дикислотою, і де жирна дикислота являє собою жирну дикислоту від C_{18} до C_{22} і лінкер являє собою



.

Переважно, щоб жирна дикислота C_{18} являла собою октадекандіоєву кислоту. Амінокислотний залишок у положенні 8 вищезазначених пептидів, де це ще не є так, необов'язково заміщений на AiB. У вищевказаних пептидах "Ac" означає, що N-кінець пептиду ацетильований, а "-NH_2 " означає, що C-кінець пептиду амідований.

Міметик кальцитоніну за даним винаходом може бути складений у композицію для ентерального введення. Наприклад, міметик кальцитоніну може бути складений у

фармацевтичну композицію для перорального введення, що містить покриті частинки лимонної кислоти, і де покриті частинки лимонної кислоти збільшують пероральну біодоступність пептиду.

Альтернативно, або додатково, міметик кальцитоніну може бути складений у композицію з носієм для перорального введення. Ілюстративний носій може містити 5-CNAC, SNAD або SNAC. Міметик кальцитоніну за даним винаходом також може бути складений у композицію для парентерального введення. Наприклад, міметик кальцитоніну може бути складений у композицію для ін'єкцій.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить міметик кальцитоніну, як описано вище.

Даний винахід також стосується міметика кальцитоніну, як описано вище, для використання в якості лікарського засобу. У зв'язку з цим міметик кальцитоніну може бути призначений для використання при лікуванні діабету (типу I та/або типу II), надмірної маси тіла, надмірного споживання їжі, метаболічного синдрому, ревматоїдного артриту, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної жирової хвороби печінки, остеопорозу або остеоартриту, погано регульованих рівнів глюкози в крові, погано регульованої реакції на тести на толерантність до глюкози або поганої регуляції споживання їжі. Міметик кальцитоніну також можна вводити разом з метформіном або іншим сенсибілізатором інсуліну.

Пептиди за даним винаходом можуть бути ацильовані на своєму N-кінці або модифіковані іншим чином для зменшення позитивного заряду першої амінокислоти і незалежно від цього можуть бути амідовані на своєму C-кінці.

Пептид може бути складений для введення у вигляді фармацевтичного препарату і може бути призначений для ентерального або парентерального введення. Кращі рецептури можна вводити у вигляді ін'єкцій, переважно для підшкірної ін'єкції, однак пептид може бути складений у композиції з носієм для перорального введення, і необов'язково носій збільшує пероральну біодоступність пептиду. Відповідні носії включають такі, які містять 5-CNAC, SNAD або SNAC.

Необов'язково, пептид складають у фармацевтичну композицію для перорального введення, що містить покриті частинки лимонної кислоти, і де покриті частинки лимонної кислоти збільшують пероральну біодоступність пептиду.

Даний винахід включає пептид за даним винаходом для використання в якості лікарського засобу. Пептид може бути використаний для лікування діабету (типу I та/або типу II), надмірної маси тіла, надмірного споживання їжі, метаболічного синдрому, ревматоїдного артриту, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної жирової хвороби печінки, остеопорозу або остеоартриту, погано регульованих рівнів глюкози у крові, погано регульованої реакції на тести на толерантність до глюкози або поганої регуляції споживання їжі. Зокрема, пептиди можуть бути використані для зниження небажано високого рівня глюкози в крові натщесерце, або для зниження небажано високого рівня HbA1c або для зменшення небажано високої реакції на тест на толерантність до глюкози. Пептиди згідно з даним винаходом можуть також використовуватися для зниження рівня тригліцеридів у печінці та/або для зменшення накопичення жиру в печінці суб'єкта.

Пептиди згідно з даним винаходом можуть бути отримані з використанням будь-якого відповідного способу, відомого в даній галузі техніки для отримання пептидів, таких як синтетичні (хімічні) та рекомбінантні технології. Переважно, щоб пептиди отримували із застосуванням синтетичного способу. Синтез синтетичного пептиду добре відомий в даній галузі техніки і включає (але не обмежується цим) твердофазний синтез пептидів із застосуванням різних стратегій захисних груп (наприклад, використання Fmoc, Boc, Bzl, tBu тощо).

В деяких варіантах втілення N-кінцевий бік міметиків кальцитоніну, що обговорюється вище, модифікують для зменшення позитивного заряду першої амінокислоти. Наприклад, ацетильна, пропіонільна або сукцинільна група може бути заміщена на цистеїн-1. Альтернативні способи зменшення позитивного заряду включають, але не обмежуються цим, ПЕГілювання на основі поліетиленгліколю або додавання іншої амінокислоти, такої як глутамінова кислота або аспарагінова кислота на N-кінці.

Альтернативно, інші амінокислоти можуть бути додані до N-кінця пептидів, що обговорюються вище, включаючи, але не обмежуючись наведеним, лізин, гліцин, формилгліцин, лейцин, аланін, ацетилаланін та діаланіл. Як оцінять фахівці в цій галузі техніки, пептиди, що мають декілька залишків цистеїну, часто утворюють дисульфідний місток між двома такими залишками цистеїну. Всі такі пептиди, викладені в цій заявці, визначаються як такі, що необов'язково включають один або більше таких дисульфідних містків, особливо в місцях розташування Cysl-Cys7. Імітуючи це, цистеїни в положеннях 1 і 7 можуть бути спільно

заміщені на зв'язок α-аміносуберинової кислоти. Хоча міметики кальцитоніну згідно з даним винаходом можуть існувати у формі вільної кислоти, переважно, щоб амінокислота на С-кінці була амідована. Заявники очікують, що таке амідування може сприяти ефективності та/або біодоступності пептиду. Для амідування С-кінцевої амінокислоти можуть застосовуватися синтетичні хімічні способи.

Інша методика виробництва амідованих версій міметиків кальцитоніну за даним винаходом являє собою реакцію попередників (що мають гліцин замість С-кінцевої аміногрупи бажаного амідованого продукта) у присутності пептиділгліцин альфа-амідуючої монооксигенази відповідно до відомих методів, де попередники перетворюють на амідовані продукти у реакціях, описаних, наприклад, у [US4708934 та EP0308067 та EP0382403].

Виробництво амідованих продуктів також може бути здійснено за допомогою процесу та амідуючого ферменту, [Consalvo, et al in US7445911; Miller et al, US2006/0292672 ; Ray et al, 2002, Protein Expression and Purification, 26:249-259; та Mehta, 2004, Biopharm. International, July, pp . 44-46].

Виробництво кращих амідованих пептидів може відбуватися, наприклад, шляхом отримання попередника з подовженим гліцином у E. coli у вигляді розчинного злитого білка з глутатіон-S-трансферазою або шляхом прямої експресії попередника відповідно до техніки, описаної в US6103495. Такий розширений попередник гліцину має молекулярну структуру, ідентичну бажаному амідованому продукту, за винятком С-кінця (де продукт закінчується –X--NH_2, тоді як попередник закінчується --X-gly, X являє собою С -кінцевий амінокислотний залишок продукту). Альфа-амідуючий фермент, описаний у публікаціях вище, каталізує перетворення попередників на продукт. Цей фермент переважно продукується рекомбінантно, наприклад, у клітинах яєчників китайського хом'яка (CHO), як описано в [Biotechnology and Biopharm]. статтях, процитованих вище.

Вільні кислотні форми пептидних активних агентів за даним винаходом можуть бути отримані подібним чином, за винятком того, що не мають С-кінцевий гліцин на "попереднику", де попередник є натомість кінцевим пептидним продуктом і не вимагає стадії амідування.

За винятком випадків, коли зазначено інше, бажана доза міметиків кальцитоніну за даним винаходом ідентична як для терапевтичних, так і для профілактичних цілей. Бажані дозування обговорюються більш докладно нижче та відрізняються залежно від способу введення.

За винятком випадків, коли зазначено інше, або коли це очевидно з контексту, дозування в цій заявці відноситься до маси активних сполук (тобто міметиків кальцитоніну), на які не впливають фармацевтичні ексципієнти, розріджувачі, носії та інші інгредієнти або не враховуючи їх, хоча такі додаткові інгредієнти бажано включати. Будь-яка лікарська форма (капсула, таблетка, ін'єкція тощо), яка зазвичай використовується у фармацевтичній промисловості для доставки пептидних активних речовин, є придатною для використання в цій заявці, і терміни "ексципієнт", "розріджувач" або "носій" включають такі неактивні інгредієнти, що як правило, включені разом з активними інгредієнтами в таку лікарську форму в промисловості. Краща пероральна лікарська форма обговорюється більш докладно нижче, але це не слід розглядати як ексклюзивний спосіб введення активних агентів за даним винаходом.

Міметики кальцитоніну згідно з даним винаходом можуть бути введені пацієнту для лікування низки захворювань або розладів. Застосовуваний у цій заявці термін "пацієнт" означає будь-який організм, що належить до царини Animalia. У варіанті втілення термін "пацієнт" відноситься до хребетних, більш переважно, до ссавців, включаючи людей.

Відповідно, даний винахід включає використання пептидів у способі лікування діабету I типу, діабету II типу або метаболічного синдрому, ожиріння або пригнічення апетиту, або для пом'якшення інсулінорезистентності, або для зниження небажаного високого рівня глюкози в сироватці натщесерце, або для зниження небажаного високого пікового рівня глюкози в сироватці, або для зменшення небажаного високого пікового рівня інсуліну у сироватці або для зменшення небажаної високої реакції на тест на толерантність до глюкози, або для лікування остеопорозу, або для лікування остеоартриту, або для лікування неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), або для лікування алкогольної жирової хвороби печінки, або для зменшення рівнів тригліцеридів печінки або для зменшення накопичення жиру в печінці суб’єкта.

Існує низка визнаних у рівні техніки показників норми нормальної маси тіла з огляду на низку факторів, таких як стать, вік та зріст. Пацієнт, який потребує схем лікування або профілактики, викладених у цій заявці, включає пацієнтів, маса тіла яких перевищує загальноприйняті норми або які через спадковість, фактори навколишнього середовища або інший визнаний фактор ризику мають більш високий ризик, ніж загальна популяція, що мають зайву масу тіла або ожиріння. Відповідно до цього винаходу передбачається, що міметики кальцитоніну можуть

бути використані для лікування діабету, де контроль маси є аспектом лікування.

У варіанті втілення спосіб включає ентеральне введення пацієнту, який цього потребує, для лікування зазначеного стану, фармацевтично ефективної кількості будь-якого з описаних у цій заявці пептидів.

У варіанті втілення спосіб включає парентеральне введення пацієнту, який цього потребує, для лікування зазначеного стану, фармацевтично ефективної кількості будь-якого з описаних у цій заявці пептидів. Для парентерального введення (включаючи внутрішньочеревне, підшкірне, внутрішньовенне, внутрішньошкірне або внутрішньом'язове введення) можуть застосовуватися, наприклад, розчини пептиду за даним винаходом в кунжутному або арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини, якщо це необхідно, слід відповідним чином забуферувати, а рідкий розчинник спочатку зробити ізотонічним. Ці водні розчини придатні для внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини підходять для внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Приготування всіх цих розчинів у стерильних умовах легко здійснюється стандартними фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям в даній галузі техніки. Для парентерального застосування приклади відповідних препаратів включають розчини, переважно масляні або водні розчини, а також суспензії, емульсії або імпланти, включаючи супозиторії. Пептиди можуть бути складені у композиції у стерильній формі у форматах із багато- або одинарними дозами, наприклад диспергуванням у рідкому носії, такому як стерильний фізіологічний розчин або 5% сольові розчини декстрози, які зазвичай використовуються з ін'єкційними препаратами.

Зазначений спосіб може включати попередній етап визначення, чи страждає пацієнт на згаданий стан, та/або наступний етап визначення, наскільки зазначене лікування є ефективним для покращення стану зазначеного пацієнта, наприклад, у кожному випадку, проведення перорального тесту на толерантність до глюкози або вимірювання рівня цукру в крові натщесерце.

Пероральні ентеральні композиції призначені для перорального приймання шляхом ковтання для подальшого вивільнення в кишечник нижче шлунка, а отже, доставки через ворітну вену до печінки, на відміну від препаратів, які потрібно тримати в роті, щоб забезпечити перенесення в кров через сублінгвальний або букальний маршрути.

Відповідні лікарські форми для використання в даному винаході включають таблетки, міні-таблетки, капсули, гранули, пелети, порошки, шипучі тверді речовини та жувальні тверді препарати. Такі композиції можуть містити желатин, який переважно є гідролізованим желатином, або желатином з низькою молекулярною масою. Такі композиції можуть бути отримані шляхом сублімаційної сушки гомогенного водного розчину, що містить міметичний кальцитонін і гідролізований желатин або низькомолекулярний желатин, і подальшою переробкою отриманої твердої речовини у зазначену пероральну фармацевтичну композицію, причому желатин може мати середню молекулярну масу від 1000 до 15000 дальтон.

Такі композиції можуть включати захисну сполуку-носій, таку як 5-CNAC або інші, як розкрито в цій заявці.

Хоча пероральні композиції, такі як таблетки та капсули, є кращими, композиції для використання у даному винаході можуть мати форму сиропів, еліксирів та подібних ним або супозиторіїв тощо. Пероральна доставка, як правило, є обраним способом доставки, оскільки вона зручна, порівняно легка і, як правило, безболісна, що призводить до більшої комплаєнтності пацієнта щодо інших способів доставки. Однак біологічні, хімічні та фізичні бар'єри, такі як зміна pH у шлунково-кишковому тракті, потужні травні ферменти та непроникні шлунково-кишкові мембрани активного агента, роблять пероральну доставку кальцитоніноподібних пептидів ссавцям проблематичною, наприклад, пероральна доставка кальцитонінів, які є довголанцюговими поліпептидними гормонами, що виділяються парафолікулярними клітинами щитовидної залози у ссавців та ультимобранхіальною залозою птахів та риб, спочатку виявилася важкою, щонайменше частково, через недостатню стабільність кальцитоніну в шлунково-кишковому тракті, а також нездатністю кальцитоніну легко транспортуватися через стінки кишечника в кровотік.

Придатні пероральні композиції, проте, описані нижче.

Лікування пацієнтів

У варіанті втілення, міметик кальцитоніну згідно з цим винаходом, вводять у достатній дозі для підтримки рівня міметику в сироватці у пацієнтів від 5 пікограм до 1000 нанограм на мілілітр, переважно від 50 пікограм до 500 нанограм, наприклад, від 1 до 300 нанограм на мілілітр. Рівні сироватки можуть бути виміряні будь-якими відповідними способами, відомими в цій галузі техніки, такими як радіоімуноаналіз або мас-спектрометрія. Лікуючий лікар може контролювати реакцію пацієнта, а потім може дещо змінити дозування з урахуванням індивідуального

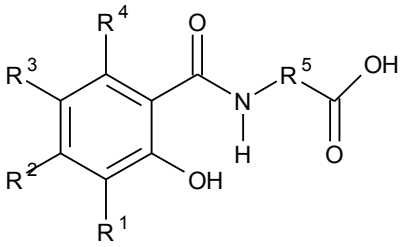
метаболізму та реакції пацієнта. Майже одночасного вивільнення найкраще досягти шляхом введення всіх компонентів цього винаходу у вигляді однієї таблетки або капсули. Однак винахід також включає, наприклад, розподіл необхідної кількості міметику кальцитоніну між двома або більше таблетками або капсулами, які можна вводити разом, таким чином, що вони разом забезпечують необхідну кількість усіх інгредієнтів. Термін "фармацевтична композиція", що використовується у цій заявці, включає, але не обмежується наведеним, повне дозування, відповідне певному введенню пацієнту, незалежно від того, чи одна або більше таблеток або капсул (або інші лікарські форми) рекомендовані при певному введенні.

Міметик кальцитоніну за даним винаходом може бути складений у композицію для перорального введення з використанням способів, що застосовуються у продуктах Unigene Enterіpep®. Вони можуть включати способи, описані в [патенті США №5912014, патенті США №6086918, патенті США №6673574, патенті США 7316819, патенті США № 8093207 та патентній публікації США № 2009/0317462]. Зокрема, це може включати використання кон'югації сполуки з мембранним транслокатором, таким як домен трансдукції білка HIV TAT, спільної композиції з одним або більше інгібіторами протеази та/або засобом, що знижує pH, який може бути покритим та/або кислотостійким захисним носієм та/або підсилювачем поглинання, який може бути поверхнево-активною речовиною.

У варіанті втілення, міметик кальцитоніну згідно з цим винаходом переважно складають у композиції для пероральної доставки способом, відомим з патентної публікації [США № 2009/0317462].

У варіанті втілення, міметик кальцитоніну за даним винаходом може бути складений у композиції для ентерального, особливо перорального введення, в суміші з відповідною сполукою-носієм. Відповідні сполуки-носії включають сполуки, описані в [патенті США № 5773647 та патенті США № 5866536], і серед них особливо ефективною є 5-CNAC (N- (5-хлорсаліцилоїл)-8-амінокаприлова кислота, зазвичай у вигляді її динатрієвої солі). Іншими переважними носіями або агентами доставки є SNAD (натрієва сіль 10-(2-гідроксибензамідо)деканоєва кислота) і SNAC (натрієва сіль N- (8- [2-гідроксибензоїл] аміно)каприлова кислота). У варіанті втілення фармацевтична композиція за цим винаходом містить ефективну для доставки кількість носія, такого як 5-CNAC, тобто кількість, достатню для доставки сполуки для отримання бажаного ефекту. Як правило, носій, такий як 5-CNAC, присутній у кількості від 2,5% до 99,4% за масою, більш переважно від 25% до 50% за масою від загальної композиції.

Додатково, WO 00/059863 розкриває динатрієві солі формули I



де

R^1, R^2, R^3 і R^4 є незалежно воднем, -OH, $-NR^6R^7$, галогеном, C_1 -C_4 алкілом або C_1 -C_4 алкокси;

R^5 являє собою заміщений або незаміщений C_2 -C_{16} алкілен, заміщений або незаміщений C_2 -C_{16} алкенилен, заміщений або незаміщений C_1 -C_{12} алкіл (арилен), або заміщений або незаміщений арил (C_1 -C_{12} алкілен) ; і R^6 і R^7 є незалежно воднем, киснем або C_1 -C_4 алкілом;

і їх гідрати та сольвати, як особливо ефективні для пероральної доставки активних речовин, таких як кальцитоніни, наприклад кальцитонін лосося, і вони можуть бути використані в даному винаході.

Кращі ентеросолюбільні композиції з використанням необов'язково мікронізованого 5-CNAC можуть бути загалом такими, як [описано в WO2005/014031].

Сполуку може бути складено у композиції для перорального приймання із застосуванням способів, що застосовуються для препарату Capsitonin фірми Bone Medical Limited. Це може включати способи, введені у рецептури Axcess. Більш конкретно, активний інгредієнт може бути капсульований у кишковорозчинну капсулу, здатну протистояти транзиту через шлунок. Він може містити активну сполуку разом з гідрофільним ароматичним спиртовим підсилювачем всмоктування, наприклад, як [описано в WO02/028436]. Відомим способом, кишковорозчинне

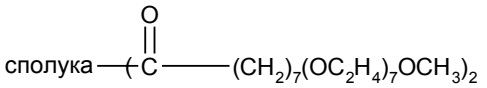
покриття може стати проникненим у спосіб чутливий до pH, наприклад, при pH від 3 до 7. [WO 2004/091584] також описує відповідні способи рецептури з використанням ароматичних спиртових підсилювачів всмоктування.

Сполуку може бути складено у композиції із застосуванням способів, розглянутих у продуктах Oramed, які можуть включати композиції з омега-3 жирною кислотою, як це [описано у WO2007/029238 або як описано в US 5102666].

Як правило, можуть бути використані фармацевтично прийнятні солі (особливо солі моно- або ді-натрію), сольвати (наприклад, спиртові сольвати) та гідрати цих носіїв або агенти доставки.

Пероральне введення фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом може здійснюватися регулярно, наприклад, однократно або більше щодня або щотижня; періодично, наприклад, нерегулярно протягом дня або тижня; або циклічно, наприклад, регулярно протягом днів або тижнів, за яким слідує період без введення. Стандартна лікарська форма фармацевтичних композицій, розкритих у даних варіантах втілення, може бути будь-якою відомою формою, наприклад рідкими або твердими стандартними лікарськими формами. Рідкі лікарські форми включають розчинні емульсії, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активної сполуки та носія, такого як 5-CNAC, рідкі склади можуть також містити інертні ексципієнти, які зазвичай використовуються в цій галузі техніки, такі як солюбілізуючі агенти, наприклад, етанол; олії, такі як олії насіння бавовни, рицини та кунжуту; змочувальні агенти; емульгуючі агенти; суспендуючі агенти; підсолоджувачі; ароматизатори; та розчинники, такі як вода. Тверді лікарські форми включають капсули, м'які гелеві капсули, таблетки, каплети, порошки, гранули або інші тверді пероральні лікарські форми, всі вони можуть бути отримані способами, добре відомими в даній галузі техніки. Фармацевтичні композиції можуть додатково містити добавки у звичайних кількостях, включаючи, але не обмежуючись наведеним, регулятор pH, консервант, ароматизатор, маскуючий смак засіб, ароматизатор, зволожувач, тонік, барвник, поверхнево-активну речовину, пластифікатор, змащувальну речовину, таку як стеарат магнію, агент для підвищення текучості, засіб для пресування, солюбілізатор, ексципієнт, розріджувач, такий як мікрокристалічна целюлоза, наприклад Avicel PH 102, що постачається корпорацією FMC, або будь-яку їх комбінацію. Інші добавки можуть включати фосфатні буферні солі, лимонну кислоту, гліколі та інші диспергуючі агенти. Композиція може також містити один або більше інгібіторів ферментів, таких як актинонін або епіактинонін та їх похідні; апротинін, трасилол та інгібітор Боумена-Бірка. Додатково, інгібітор транспорту, тобто [rho]-глікопротеїн, такий як кетопрофін, може бути присутнім у композиціях цього винаходу. Тверді фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути одержані звичайними способами, наприклад шляхом змішування суміші активної сполуки, носія, такого як 5-CNAC, та будь-яких інших інгредієнтів, замішування та заповнення в капсули або замість заповнення в капсули, формування з подальшим таблетуванням або литтям під тиском з одержанням таблеток. Додатково, тверда дисперсія може бути одержана відомими способами з подальшою обробкою з утворенням таблетки або капсули. Переважно, інгредієнти фармацевтичної композиції за даним винаходом однорідно або рівномірно змішують у тверду лікарську форму.

Альтернативно, активна сполука може бути складена у вигляді кон'югату із зазначеним носієм, який може бути олігомером, як [описано в US2003/0069170], наприклад



Такі кон'югати можна вводити в поєднанні з жирною кислотою та сіллю жовчної кислоти, як там описано.

Можуть використовуватися кон'югати з поліетиленгліколем (ПЕГ), як описано, наприклад, у Mansoor et al.

Альтернативно, активні сполуки можна змішувати з нітрозо-N-ацетил-D,L-пеніциламіном (SNAP) та розчином карбополу або з таурохолатом та розчином карбаполу, з утворенням мукоадгезивної емульсії.

Активна сполука може бути складена шляхом завантаження в нанокапсули хітозану, як описано у Prego et al (необов'язково ПЕГ, модифікований як у Prego Prego C, Torres D, Fernandez-Megia E, Novoa-Carballal R, Quihoa E, Alonso MJ.) або у хітозан або наночастинки ліпідів, покритих ПЕГ, як описано у Garcia-Fuentes et al. Наночастинки хітозану для цього можуть бути модифікованими імінотіоланами, як описано в Guggi et al. Вони можуть бути отримані у вигляді емульсій вода/масло/вода, як описано у Dogru et al. Біодоступність активних

сполук може бути збільшена шляхом використання тауродезоксихолату або лауроїл карнітину, як описано у Sinko et al або Song et al.

Як правило, відповідні наночастинки в якості носіїв обговорюються в de la Fuente et al і можуть бути використані в цьому винаході. Інші відповідні стратегії для перорального приймання включають використання системи перехідного підсилювача проникності (TPE), як [описано в WO2005/094785, Chiasma Ltd. TPE] використовує маслянисту суспензію твердих гідрофільних частинок у гідрофобному середовищі для захисту молекули препарату від інактивації несприятливим середовищем шлунково-кишкового тракту (ШКТ) й одночасно діє на стінку шлунково-кишкового тракту, викликаючи проникнення його завантажених молекул лікарського засобу.

Додатково охоплено використання глутатіону або сполук, що містять декілька тіолових груп, як описано в US2008/0200563, для пригнічення дії ефлюксних насосів на слизову оболонку. Практичні приклади таких методів [описані також у Caliceti, P. Salmaso, S., Walker, G. та Bernkop-Schnurch, A. (2004) 'Development and in vivo evaluation of an oral insulin-PEG delivery system.' Eur. J. Pharm. Sci., 22, 315-323, in Guggi, D., Krauland, A.H., та Bernkop-Schnurch, A. (2003) 'Systemic peptide delivery via the stomach: in vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin'. J. Control. Rel. 92,125-135, і в Bernkop-Schnurch, A., Pinter, Y., Guggi, D., Kahlbacher, H., Schoffmann, G., Schuh, M., Schmerold, I., Del Curto, M.D., D'Antonio, M., Esposito, P. and Huck, Ch. (2005) 'The use of thiolated polymers as carrier matrix in oral peptide delivery' - Proof of concept. J. Control. Release, 106, 26-33].

Активна сполука може бути складена у композиції у безшовних мікросферах, як [описано в WO 2004/084870], де активний фармацевтичний інгредієнт солюбілізований у вигляді емульсії, мікроемульсії або суспензії, складених у міні-сфери; та із змінним покриттям або за допомогою звичайних, або нових технологій нанесення покриттів. Результат являє собою інкапсульований препарат у «попередньо солюбілізованій» формі, який при пероральному введенні забезпечує попередньо визначене миттєве або тривале вивільнення активного лікарського засобу у певні положення та з певною швидкістю уздовж шлунково-кишкового тракту. По суті, попередня солюбілізація препарату покращує передбачуваність його кінетичного профілю, одночасно підвищуючи проникність та стабільність препарату.

Можна використовувати нанокапсули з покриттям хітозаном, як [описано в US2009/0074824]. Активна молекула, що вводиться за цією технологією, захищена всередині нанокапсул, оскільки вони стійкі проти дії шлункової рідини. Крім того, мукоадгезивні властивості системи збільшують час адгезії до стінок кишечника (було перевірено, що існує затримка шлунково-кишкового транзиту цих систем), що сприяє більш ефективному всмоктуванню активної молекули.

Можуть використовуватися способи, розроблені компанією TSR1 Inc. Сюди входить Технологія гідрофільної солюбілізації (HST), при якій желатин, природний похідний екстракт колагену, що містить як позитивні, так і негативні заряди, покриває частинки активного інгредієнта, що містяться в міцелах лецитину, і запобігає їх агрегації або агломерації. Це призводить до підвищення змочуваності гідрофобних частинок лікарського засобу за рахунок полярних взаємодій. Крім того, амфіфільний лецитин зменшує поверхневий натяг між рідиною для розчинення та поверхнею частинок.

Активний інгредієнт може бути складений з кукурбутурилами як допоміжними речовинами. В якості альтернативи можна використовувати технологію GIPET компанії Merrion Pharmaceuticals для виготовлення таблеток, покритих кишковорозчинною оболонкою, що містять активний інгредієнт з підсилювачем всмоктування, який може бути жирною кислотою із середнім ланцюгом або похідним жирної кислоти із середнім ланцюгом , як [описано в US2007/0238707], або мембранним транслокуючим пептидом, як [описано в US7268214].

Можна застосувати технологію GIRES™, яка складається з лікарської форми з контрольованим вивільненням всередині надувного мішечка, який поміщається в лікарську капсулу для перорального приймання. Після розчинення капсули газогенеруюча система надуває мішечок у шлунку. В ході клінічних випробувань було показано, що пакетик зберігається в шлунку протягом 16-24 годин.

В якості альтернативи активний засіб може бути кон’югований із захисним модифікатором, який дозволяє йому протистояти ферментативному розпаду в шлунку та полегшувати його абсорбцію.

Активна речовина може бути кон’югована ковалентно з монодисперсним коротколанцюговим похідним метоксиполіетиленгліколь гліколіпідів, який кристалізується та ліофілізується в сухий активний фармацевтичний інгредієнт після очищення. Такі способи [описані в US5438040 та на www.biocon.com].

Для активної доставки можна також використовувати печінково-спрямований пухирець (HDV). HDV може складатися з ліпосом (діаметр ≤150 нм), що інкапсулюють активний засіб, які також містять молекулу, націлену на гепатоцити, у своєму ліпідному бішарі. Націлююча молекула направляє доставку інкапсульованої активної речовини до клітин печінки, і тому для ефекту потрібні відносно незначні кількості активної речовини. Така технологія [описана в US2009 / 0087479 і додатково на www.diasome.com].

Активна речовина може бути включена у композицію, що містить додатково по суті неводну гідрофільну середу, що включає спирт і співрозчинник, у поєднанні з частковим гліцеридом із середнім ланцюгом, необов'язково у суміші з довголанцюговими видами ПЕГ, як [описано в US2002/0115592] відносно інсуліну. В якості альтернативи можна використовувати кишкові пластири, як [описано в Shen Z, Mitragotri S, Pharm Res. 2002 Apr; 19 (4) : 391-5 'Intestinal patches for oral drug delivery'].

Активний засіб може бути включений в подрібнювану матрицю, утворену з гідрогелю, змішаного з гідрофобним полімером, як описано в [патенті США № 7189414].

Відповідні рівні пероральної дози для дорослих людей, які підлягають лікуванню, можуть бути в діапазоні від 0,05 до 5 мг, переважно від близько 0,1 до 2,5 мг.

Частота дозового лікування пацієнтів може становити від одного до чотирьох разів на тиждень, переважно один-два рази на тиждень, а найбільш переважно один раз на тиждень. Лікування бажано підтримувати протягом тривалого періоду, щонайменше, 6 тижнів, бажано, щонайменше, 6 місяців, бажано, щонайменше рік та, необов'язково, протягом усього життя.

Комбіноване лікування відповідних станів може проводитися із застосуванням композиції згідно з цим винаходом та окремого введення одного або більше інших терапевтичних засобів. Альтернативно, композиції згідно з цим винаходом може містити один або більше інших терапевтичних засобів для комбінованого введення.

Комбінована терапія згідно з цим винаходом включає комбінації активної сполуки, як описано з інсуліном, ГПП-2, ГПП-1, GIP, або аміліном, або взагалі з іншими антидіабетичними засобами. Таким чином, комбінована терапія, що включає спільні рецептури, може бути виготовлена з сенсибілізаторами інсуліну, включаючи бігуаніди, такі як метформін, буформін та фенформін, TZD (PPAR), такі як балаглітазон, піоглітазон, ривоглітазон, розиглітазон і троглітазон, подвійні агоністи PPAR, такі як алеглітазар, мураглітазар і тесаглітазар, або секретагоги, включаючи сульфонілсечовини, такі як карбутамід, хлоропропамід, гліклазид, толбутамід, толазамід, гліпізід, глібенкламід, глібурид, клікуїдон, гліклопірамід та глімеприрід, меглітініди/глініди (K +), такі як натеглінід, репаглінід та мітіглінід, аналоги ГПП-1, такі як екзенатид, ліксисенатид, ліраглутид, семаглютид, дулаглутид та альбіглютид, інгібітори DPP-4, такі як алогліптин, лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин та вілдагліптин, аналоги інсуліну або спеціальні композиції такі як (швидкодіючий) інсулін ліспро, інсулін аспарт, інсулін глулізин, (тривалої дії) інсулін гларгін, інсулін детемір), інгаляційний інсулін - ексубра та інсулін NPH, та інші, включаючи інгібітори альфа-глюкозидази, такі як акарбоза, міглітол та воглібоза, аналоги аміліну, такі як прамлінтид, інгібітори SGLT2, такі як дапагліфлозин, емпагліфлозин, ремогліфлозин та сергліфлозин, а також інші, включаючи бенфлуорекс та толрестат.

Подальші комбінації включають спільне введення або сумісне введення з лептинами. Резистентність до лептину є добре встановленим компонентом діабету 2 типу; однак ін'єкції лептину досі не змогли покращити цей стан. На відміну від цього, є дані, що підтверджують, що амілін, а отже, молекули з аміліноподібними властивостями, як імітатори кальцитоніну лосося, здатні покращити чутливість до лептину. Комбінація амілін/лептин продемонструвала синергетичний ефект щодо маси тіла та споживання їжі, а також щодо резистентності до інсуліну [Kusakabe T et al].

Додаткова краща комбінована терапія включає спільну рецептуру або спільне введення пептидів за даним винаходом з одним або більше препаратами для схуднення. Такі препарати для схуднення включають, але не обмежуються цим, інгібітори ліпази (наприклад, інгібітори ліпази підшлункової залози, такі як орлістат), пригнічуючі апетит похідні амфетаміну (наприклад фентермін), топірамат, Qysmia® (комбінація фентермін/топірамат), агоністи 5-HT_{2C}-рецепторів (наприклад, локацерин), Contrave® (комбінація налтрексон/бупропіон), аналоги та похідні глюкагоноподібного пептиду-1 [ГПП-1] (наприклад, інгібітори ліраглутиду, семаглутиду), інгібітори сарко/ендоплазматичного ретикулуму (SR) Ca^{2+} АТФази (SERCA) (наприклад, сарколіпін), агоністи рецепторів фактора росту фібробластів 21 [FGF-21] (наприклад, аналоги FGF-21) та агоністи β_3 адренорецепторів (наприклад, мірабегрон). Такі комбінації можуть застосовуватися для лікування надмірної маси тіла, наприклад, ожиріння.

Опис Креслень

Фігура 1: Порівняння KBP346, KBP347, KBP349, KBP351, KBP352, KBP353 та KBP089 щодо споживання їжі та маси тіла. A) Споживання їжі, 0-4 години. B) Зміна маси тіла, 4 години. C) Споживання їжі, 4-24 години. D) Зміна маси тіла, 24 години. E) Споживання їжі, 24-49 годин. F) Зміна маси тіла, 48 годин.

Фігура 2: Тест на одну дозу KBP375, KBP376 та KBP377.

Одноразову дозу вводили при t=0, а вплив на споживання їжі та масу тіла однократної дози 36 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 168 годин і порівнювали шляхом прямого порівняння з неацильованим репером. A) Споживання їжі. B) Зміна маси тіла.

Фігура 3: Тест доза-відповідь KBP356, KB358, KBP362, KBP364, KB368 та KBP370. Одноразову дозу вводили при t = 0, а вплив на споживання їжі та масу тіла однократної дози 36 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 168 годин. A-B) Споживання їжі та маса тіла ацильованих варіантів KBP-066. C-D) Споживання їжі та маса тіла ацильованих варіантів KBP-062. E-F) Споживання їжі та маса тіла ацильованих варіантів KBP-110.

Фігура 4: Вплив однократної високої дози KBP372 та KBP356 на споживання їжі та масу тіла. A) Вплив KBP-042A11.03 (KBP372) на споживання їжі. B) Вплив KBP-042A11.03 (KBP372) на масу тіла. C) Вплив KBP-066A11.03 (KBP356) на споживання їжі. D) Вплив KBP-066A11.03 (KBP356) на масу тіла.

Фігура 5: 4-годинне дослідження споживання їжі для KBP350.

Фігура 6: Накопичене споживання їжі. A) Накопичене споживання їжі з часом. Споживання їжі контролюється один раз на день протягом перших 21 днів дослідження. n = 3-4 клітки. +/- SEM. B) Загальна площа під кривою даних, представлених на Фігурі 9A. n = 9-10. +/- SEM.

Фігура 7: ZDF Маса тіла під час дослідження. A) Маса тіла окремих щурів у грамах B) Маса тіла, нормалізована до носія у відсотках. Маса тіла реєструється щодня протягом перших 21 днів, потім двічі на тиждень, до тижня, до закінчення дослідження (день 62). Масу тіла групи KBP-066A11.03 контролювали щодня до тижня до закінчення дослідження (день 62). n = 9-10 щурів. +/- SEM.

Фігура 8: ZDF глюкоза в крові натщесерце. Глюкозу в крові натщесерце вимірюють через 6 годин голодування на 0, 14, 28, 42 та 62 день після початку дослідження. n=9-10. +/- SEM.

Фігура 9: Значення ZdF HbAlc. A) HbAlc на вихідному рівні. B) HbAlc в кінці дослідження. HbAlc вимірюють на день -3 від початку дослідження. HbAlc вимірюють в кінці дослідження, 62 день. n=9-10. +/- SEM.

Фігура 10: Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT). A) OGTT протягом 180 хв. у самців щурів ZDF. B) Загальна площа під кривою під час OGTT, показана на A). OGTT проводили після 8 тижнів лікування. Щурів голодували протягом 11 годин до часу -30 хвилин. Рівні глюкози в крові вимірювали в момент часу -30, 0, 15, 30, 60, 120 та 180 хвилин. Глюкозу вводили перорально в момент часу 0 хвилин. Значення глюкози в крові вище 33,3 ммоль*л $^{-1}$ були призначені з верхньою межею виявлення; 33,3 ммоль*л $^{-1}$. Щурам не вводили попередньо сольовий фізіологічний розчин або KBP-066 або KBP-066A у той самий день. n=9-10. +/- SEM.

Фігура 11: Тест однократної дози KBP-305, KBP-306, KBP-307, KBP-356, KBP-381, KBP-382 та KBP-383. Однократну дозу вводили при t=0, а вплив на споживання їжі та масу тіла однократної дози 3 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 96 годин і порівнювали шляхом прямого порівняння між собою та носієм для визначення оптимальної довжини ацилювання. A) Екстренне споживання їжі в грамах (г). B) Зміна маси тіла в грамах (г). n = 4 щури на групу. Дані, представлені як +/- SEM.

Фігура 12: Шість тижнів дослідження втрати маси тіла у щурів SD HFD із використанням сполук KBP-066A11 з різною довжиною ацилювання, 0,03, 0,04 та 0,05 ацилювання. Щурів обробляли KBP-066A11.03, KBP-066A11.04, KBP-066A11.05 або носієм і дозували кожний 3й день шляхом одноразової ін'єкції підшкірно 4 нмоль/кг сполуки. Масу тіла реєстрували щодня протягом усього дослідження. A) Щоденне споживання їжі в грамах (г) B) Втрата маси тіла окремих щурів у грамах (г). n = 6 щурів на групу. Дані, представлені як +/- SEM.

Фігура 13: Додаткові параметри дослідження втрати маси тіла на щурах SD HFD із використанням сполук KBP-066A11 з різною довжиною ацилювання, 0,03, 0,04 або 0,05. Щурів обробляли KBP-066A11.03, KBP-066A11.04, KBP-066A11.05 або носієм. Щурам вводили кожен 3-й день шляхом одноразової ін'єкції підшкірно 4 нмоль/кг сполуки. A) Пероральний тест на толерантність до глюкози. B) Інкрементальна площа під кривою OGTT. C) Маса епідидимальної WAT на кінець дослідження в грамах (г). D) Маса пахової WAT на кінці дослідження в грамах (г). E) Маса перинеальної WAT на кінець дослідження в грамах (г). F) Зміна маси тіла в кінці дослідження від вихідного рівня в грамах (г). Масу тіла реєстрували щодня протягом усього

дослідження. n = 6 щурів на групу. Дані як +/- SEM.

Фігура 14: Аналіз конкурентного зв'язування ліганду з використанням міченого радіо кальцитоніну лосося (^{125}I-sCT) як індикатора та введення 2% сироваткового альбуміну від двох різних видів, щурів (Rattus norvegicus) та людини (Homo sapiens). В якості індикатора використовували 0,25 нМ ^{125}I-sCT. A) Аналіз конкурентного зв'язування, проведений у 2% RSA. B) Аналіз конкурентного зв'язування, проведений у 2% HSA. Дані як +/- SEM.

Фігура 15: Тест однократної дози KBP-356, KBP-386, KBP-387, KBP-388, KBP-389 та KBP-390 для дослідження положення ацилювання каркаса KBP-066. Одноразову дозу вводили при t = 0, а вплив на споживання їжі та масу тіла однократної дози 3 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 96 годин і порівнювали шляхом прямого порівнювання між собою та носієм для визначення оптимального положення ацилювання. A) Екстренне споживання їжі в грамах (г). B) Зміна маси тіла в грамах (г). n = 4 щури на групу. Дані як +/- SEM.

Фігура 16: Тест однократної дози KBP-391, KBP-312, KBP-313, KBP-314, KBP-315, KBP-316, KBP-317 та KBP-318 для дослідження положення ацилювання каркаса KBP-021. Одноразову дозу вводили при t = 0, а вплив на споживання їжі та масу тіла однократної дози 3 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 96 годин і порівнювали шляхом прямого порівнювання один з одним або носієм, щоб визначити оптимальне положення ацилювання. A) Екстренне споживання їжі в грамах (г). B) Зміна маси тіла в грамах (г). n = 4 щури на групу. Дані як +/- SEM.

Фігура 17: Шеститижневе дослідження втрати маси тіла у щурів SD HFD із використанням сполук KBP-066 з однаковою довжиною ацилювання, 0,03, але різним положенням, A11 та A19. Щурам вводили кожний 3-й день одноразовою ін'єкцією підшкірно 4 нмоль сполуки/кг KBP-066A11.03 (KBP-356), KBP-066A19.03 (KBP-389) або носія. Масу тіла та споживання їжі реєстрували щодня протягом усього дослідження. A) Щоденне споживання їжі під час дослідження в грамах (г). B) Втрата маси тіла окремих щурів у грамах (г). n = 6 щурів на групу. Дані як +/- SEM.

Фігура 18: Додаткові параметри дослідження втрати маси тіла на щурах SD HFD із використанням сполук KBP-066A11 з різною довжиною ацилювання, 0,03, 0,04 та 0,05 ацилювання. Щурів обробляли KBP-066A11.03, або KBP-066A19.03 або носієм. Щурам вводили кожен 3-й день шляхом одноразової ін'єкції підшкірно 4 нмоль/кг сполуки. A) Пероральний тест на толерантність до глюкози. B) Інкрементальна площа під кривою OGTT. C) Маса епідидимальної WAT на кінець дослідження в грамах (г). D) Маса пахової WAT на кінець дослідження в грамах (г). E) Маса перинальної WAT на кінець дослідження в грамах (г). F) Зміна маси тіла на кінець дослідження від вихідного рівня в грамах (г). Маса тіла реєструється щодня протягом усього дослідження. n = 6 щурів на групу. Дані як +/- SEM.

Фігура 19: Дослідження лінкера ацилювання каркаса KBP-066 за допомогою тесту однократної дози KBP-356, KBP-384 та KBP-385. Однократну дозу вводили при t = 0, а вплив на масу тіла однократної дози 4 нмоль/кг кожної молекули контролювали протягом 96 годин і порівнювали шляхом прямого порівнювання одного з одним для визначення оптимального лінкера ацилювання A) Екстренне споживання їжі в грамах (г). B) Зміна маси тіла в грамах (г). n = 4 щури на групу. Дані як +/- SEM.

Приклади

Розкриті в даному описі варіанти втілення винаходу, описані в наступних Прикладах, які викладені, щоб допомогти зрозуміти винахід, не слід тлумачити як будь-яким чином обмежуючі обсяг даного винаходу, як визначено у формулі винаходу, яка наведена нижче. Наступні приклади наведено для того, щоб надати фахівцям у цій галузі техніки повне розкриття та опис того, як зробити та використовувати описані варіанти втілення винаходу, і вони не призначені для обмеження обсягу цього розкриття, а також не призначені для представлення того, що наведені нижче експерименти - це всі або єдині проведені експерименти. Були прикладені зусилля для забезпечення точності використовуваних цифр (наприклад, кількості, температури тощо), але слід враховувати деякі експериментальні помилки та відхилення. Якщо не вказано інше, частинами є масові частини, молекулярна маса - це середньомасова молекулярна маса, температура наведена в градусах Цельсія, а тиск дорівнює або близький до атмосферного. У наступних прикладах було використано такі матеріали та способи.

Клітини та клітинні лінії

Наступні клітинні лінії, що експресують рецептори кальцитоніну, аміліну та CGRP, були придбані та культивовані відповідно до інструкцій виробника.

1.Рецептор кальцитоніну (CTR): U20S-CALCR від DiscoveRx (Кат. №: 93-0566C3).

2. Рецептор аміліну (AMY-R): CHO-K1 CALCR + RAMP3 від DiscoveRx (кат. №: 93-0268C2).

Хімікати

Тіофлавін T (T3516, Sigma). Випробувальний вихідний продукт ThT готують у вигляді 10 мМ

розчину в 5 мМ фосфаті натрію, pH 7,2.

Аліквоти зберігають захищеними від світла, при -20 °С. Вихідний продукт ThT розморожують і розбавляють безпосередньо перед використанням.

Для випробуваних міметиків кальцитоніну (що тут надалі мають назву "ацильовані KBP" або просто "KBP") кінцеві буферні умови становлять 10 мМ Tris-HCl pH 7,5. Кінцева концентрація пептиду в лунках повинна бути 100-200 мМ, а кінцева концентрація ThT повинна бути 4 мМ. ThT додають останнім (10пл).

Тваринні моделі

У дослідженнях на моделях тварин 12-тижневі здорові щури Спрага Доулі (SD) використовувались для оцінки ефективності ацильованих KBP. У деяких прикладах їх годували нормальним кормом під час попередніх та під час тестів, тоді як в інших прикладах 12-тижневих здорових щурів SD годували кормом з високим вмістом жиру (HFD) протягом восьми тижнів перед проведенням тесту та під час тесту.

Ацильовані міметики кальцитоніну

У наступних Таблицях 1a та 1b викладені амінокислотні послідовності ацильованих міметиків кальцитоніну, які були протестовані. Як використано у Таблицях:

1 ацилювання означає K_{Ac} - (лінкер глутамінової кислоти) - (жирна кислота С16 [пальмітат]);

2 ацилювання означає K_{Ac} - (лінкер глутамінової кислоти) - (С18 дикислота [октадеканденова кислота]);

3 ацилювання означає K_{Ac} - (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С18 [октадеканденова кислота]).

4 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С20 [ейкозандіоєва кислота]).

5 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С22 [докозандіоева кислота]).

6 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С16 [гексадеканденова кислота]).

7 ацилювання означає KAc- (3xOEG амінокислоти, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С18 [октадеканденова кислота]).

8 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 1xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С18 [октадеканденова кислота]).

9 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С24 [тетракозандіоева кислота]).

10 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С26 [гексакозандіоева кислота]).

11 ацилювання означає KAc- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С14 [тетрадеканденова кислота]).

Випробувані міметики кальцитоніну базуються на наступних основних пептидних послідовностях перед модифікацією:

CSNLSTCMLGRLSQDLHRLQTYPKTDVGANAP (KBP089)

CSNLSTC(AiB)LGRLSQDLHRLQTYPKTDVGANAP (KBP066)

CGNLSTC(AiB)LGRLTQDLNKFHTFPKTDVGANAP (KBP062)

CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTDVGANAP (KBP042)

CSNLSTC(AiB)LGRLANFLVHSSNNFGAILPKTDVGANAP (KBP110)

CSNLSTCMLGRLSQELHRLQTYPKTDVGANAP (KBP021)

У Таблиці 1b також використовується наступна додаткова номенклатура:

Ацильована амінокислота	KBP Назва Модифікатор
01	A01
02	A02
03	A03
..	..
XX	AXX
..	..
31	A31
32	A32

Тип ацилювання	Назва додавання
C16	01
C18 дикислота	02
C18 дикислота 2* OEG	03
C20 дикислота 2* OEG	04
C22 дикислота 2* OEG	05
C16 дикислота 2* OEG	06
C18 дикислота 3* OEG	07
C18 дикислота 1* OEG	08
C24 дикислота 2* OEG	09
C26 дикислота 2* OEG	10
C14 дикислота 2* OEG	11

Таким чином, як приклад, номенклатура KBP-066A11.03 вказує, що пептид складається з послідовності серцевин KBP-066, модифікованої заміщенням в положенні 11 залишком лізину з ацилюванням 2 * OEG дикислоти C18.

Таблиця 1

Ациловані міметики кальцитоніну

KBP	N-кінець	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	C-кінець
346	AC-	C	S	N	L	S	т	c	X	L	G	1	L	S	Q	E	L	н	K	L	Q	т	Y	P	R	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
347	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	н	1	L	Q	т	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
549	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	1	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
350	Ac-	C	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	1	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
351	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	S	Q	D	1	н	R	L	Q	т	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
362	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	1	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	T	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
353	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	T	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P	K					1
354	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	3	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	к	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
355	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	2	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
356	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	3	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
357	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	2	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	K	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
358	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	т	Y	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P	K					3
359	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	н	R	L	Q	T	Y	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P	K					2
360	Ac-	c	G	N	L	S	т	c	X	3	G	R	L	т	Q	D	L	N	K	F	н	т	F	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P						NH2
361	AC-	C	G	N	L	S	т	c	X	2	G	R	L	т	Q	D	L	N	K	F	H	т	F	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
362	AC-	c	G	N	L	S	т	c	X	L	G	3	L	т	Q	D	L	N	K	F	H	т	F	P	к	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
363	Ac-	c	G	N	L	S	т	c	X	L	G	2	L	т	Q	D	L	N	K	F	н	т	F	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
364	Ac-	c	G	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	т	Q	D	L	N	K	F	н	т	F	P	к	т	D	V	G	A	N	A	P	K					3
365	AC-	c	G	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	т	Q	D	L	N	K	F	н	T	F	P	к	T	D	V	G	A	N	A	P	K					2
366	AC-	c	S	N	L	S	т	c	X	3	G	R	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
367	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	2	G	R	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
368	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	3	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
369	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	2	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
370	Ac-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	к	T	D	V	G	A	N	A	P	3
371	AC-	c	S	N	L	S	т	c	X	L	G	R	L	A	N	F	L	V	н	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	к	T	D	V	G	A	N	A	P	2

372	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	3	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
373	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	V	3	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
374	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D	V	G	A	N	A	P	K					3

375	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	M	3	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
376	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	3	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
377	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	I	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K	3
378	Ac-	C	A	S	L	S	T	C	V	3	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		N112
379	Ac-	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	3	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
380	Ac-	C	A	S	L	S	T	C	V	L	G	K	L	S	Q	D	L	H	K	L	Q	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K	3

	1	KAC – (лінкер глютамінової кислоти) – (C16 жирна кислота (пальмітат))
	2	K_{AC} – (лінкер глютамінової кислоти) – (C_{18} дикислота (октадеканедоєва кислота)) K_{AC} – (лінкер глютамінової кислоти) – (C_{18} дикислота (октадеканедоєва кислота))
	3	(2* OEG амінокислоти, зв'язані із залишком глутамової кислоти, приєднаним до N-кінця)) – (C_{18} дикислота (октадеканедоєва кислота))

X Аміноізомасляна кислота (AiB); CAS № 62-57-7

Таблиця 1b

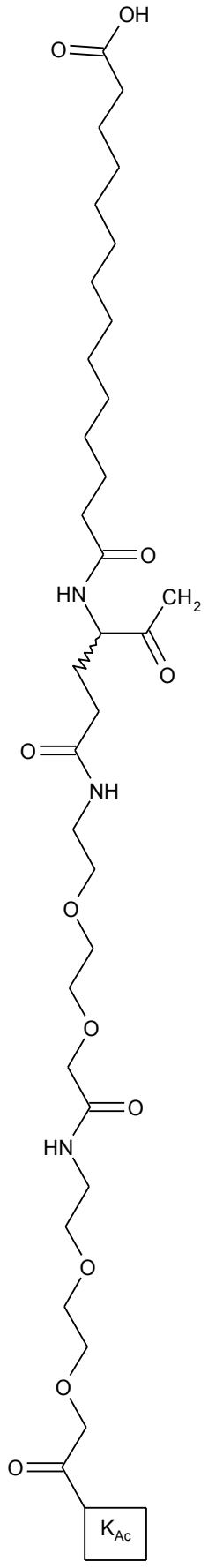
Ациловані міметики кальцитоніну

KBP	Ядро пептиду	Ацилювання	N-кінець	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	C-кінець
383	KBP-066	A11.04	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	4	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
382	KBP-066	A11.05	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	5	L	S	Q	D	L	H	B	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
381	KBP-066	A11.06	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	6	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
385	KBP-066	A11.07	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	7	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
384	KBP-066	A11.08	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	8	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
307	KBP-066	A11.09	Ac-	C	S	N	L	S		C	X	L	G	9	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
306	KBP-066	A11.10	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	10	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
305	KBP-066	A11.11	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	11	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2
354	KBP-066	A09.03	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	3	G	R	L	L	S	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	K	T	V	V	A	N	A	P		-NH2
356	KBP-066	A11.03	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	3	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P		-NH2

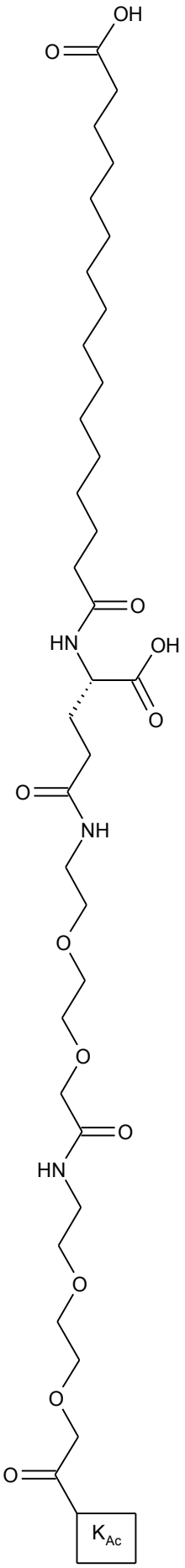
КВР	N-кінець	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	С-кінець
346	hc-	C	S	N	L	S	T	C	V	L	G	1	L	S	Q	E	L	H	K	L	Q	T	Y	P	R	T	D		G	A	N	A	P						-NH2
347	A—	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	1	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
349	A:-	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	1	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
350	A--	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	1	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
351	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	1	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
352	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	M	1	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K					-NH2
353	A;-	C	S	N	L	S	T	C	M	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	V	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K					1
354	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	3	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
355	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	2	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
356	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	3	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	C	V	G	A	N	A	P						-NH2
357	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	2	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	c	V	G	A	N	A	P						-NH2
358	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K					3
359	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	S	Q	D	L	H	R	L	Q	T	Y	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P	K					2
360	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	3	G	R	L	T	Q	D	L	N	K	F	H	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
361	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	2	G	R	L	T	Q	D	L	N	K	F	H	T	F	P	K	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2

КВР	N-кінець	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	С-кінець
362	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	L	G	3	L	T	Q	D	L	N	К	F	H	T	F	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P						-NH2
363	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	L	G	2	L	T	Q	D	L	N	К	F	H	T	F	P	К	T	C	V	G	A	N	A	P						-NK2
364	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	T	Q	D	L	N	К	F	H	T	F	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	К					3
365	Ac-	C	G	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	T	Q	D	L	N	К	F	H	T	F	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	К					2
366	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	3	G	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
367	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	2	G	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
368	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	3	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
369	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	2	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	-NH2
370	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	3
371	Ac-	C	S	N	L	S	T	C	X	L	G	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	G	A	I	L	P	К	T	D	V	G	A	N	A	P	2
8	КАс- (амінокислоти 1xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С18 [октадеканденова кислота]).																																						
9	КАс- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С24 [тетракозандіоева кислота]).																																						
10	КА- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С26 [гексакозандіоева кислота]).																																						
11	КАс- (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця) - (дикислота С14 [тетрадеканденова кислота]).																																						

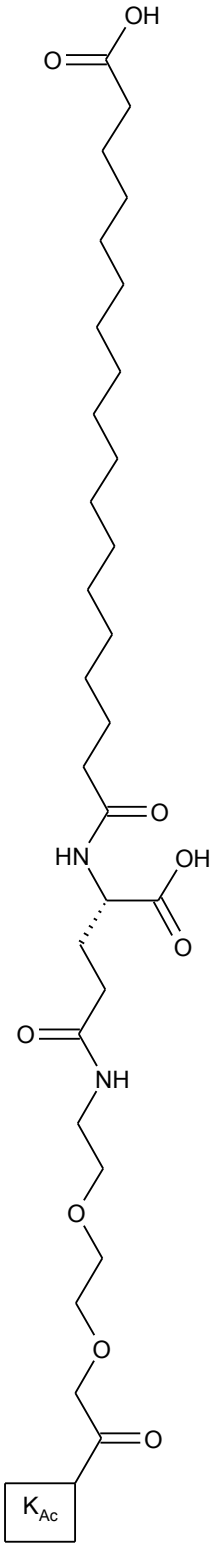
Різні ацилювання мають такі хімічні структури:
Дикислота OEG-OEG-yGlu-C14 (тобто ацилювання 11)



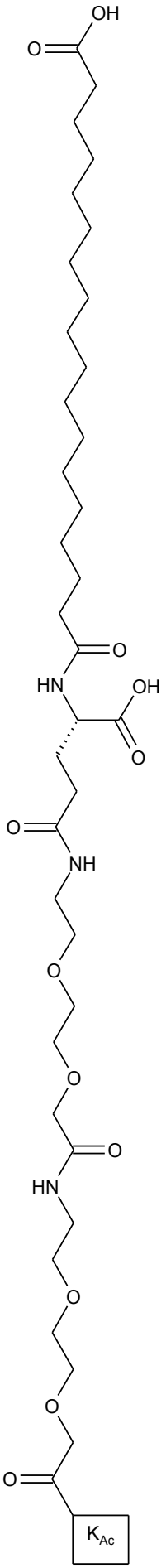
Дикислота OEG-OEG-γGlu-C16 (тобто ацилювання 6)

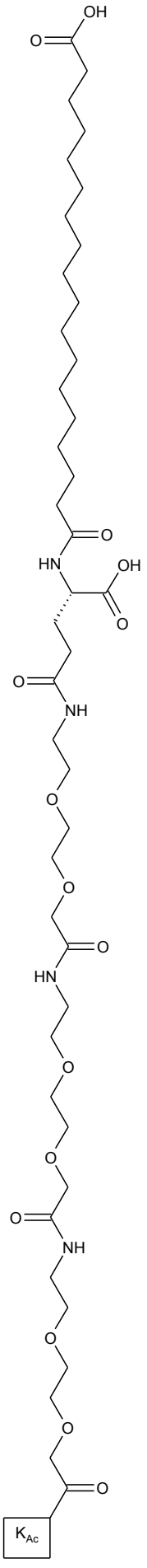

OH
O
O
HN
OH
O
O
NH
O
O
O
O
HN
O
O
O
O
K Ac

Дикислота OEG-γGlu-C18 (тобто ацилювання 8)



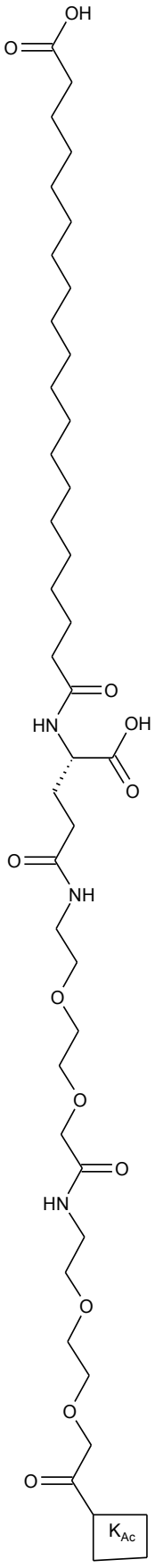
Дикислота OEG-OEG-γGlu-C18 (тобто ацилювання 3)


OH
O
O
HN
OH
O
O
NH
O
O
O
O
HN
O
O
O
O
K
Ac

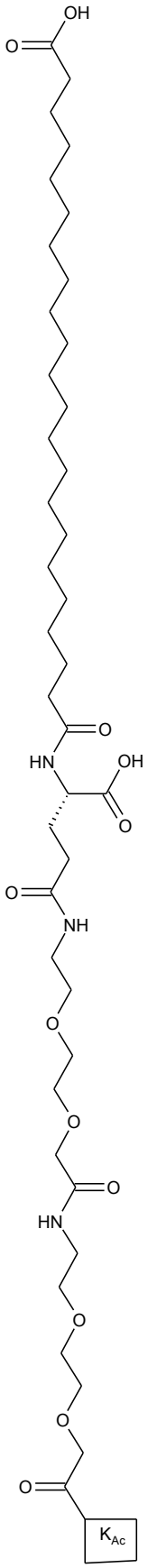


Дикислота OEG-OEG-OEG-γGlu-C18 (тобто ацилювання 7)

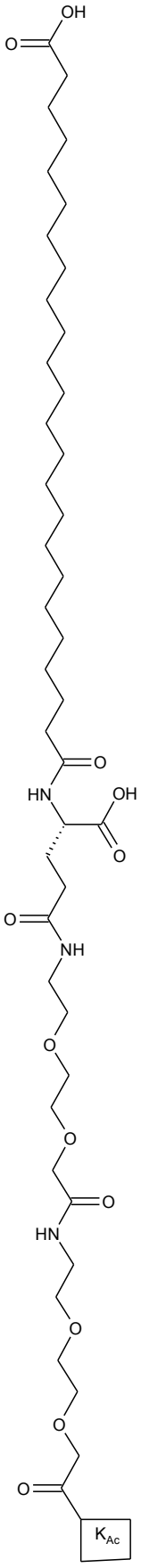
Дикислота OEG-OEG-γGlu-C20 (тобто ацилювання 4)



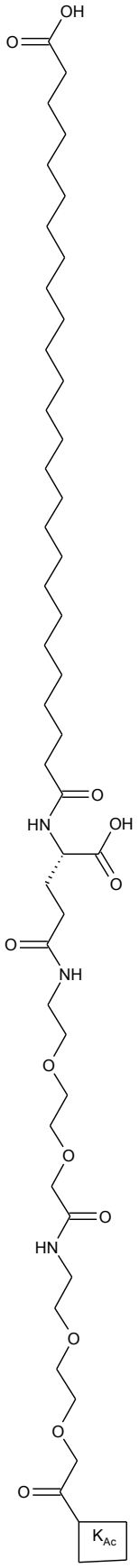
Дикислота OEG-OEG-γGlu-C22 (тобто ацилювання 5)



Дикислота OEG-OEG-γGlu-C24 (тобто ацилювання 9)



Дикислота OEG-OEG-γGlu-C26 (тобто ацилювання 10)



5

ПОЧАТКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АЦИЛЮВАННЯ (Приклади 1-5)

Приклад 1 (Фігури 1 і 5)

Порівняльний ефект однократної дози 1 ацильованих варіантів у різних положеннях (9 положенні "A09", 11 положенні "A11", 16 положенні "A16", 18 положенні "A18" і 32 положенні "A32") на неацильованому контрольному пептиді (KBP-089) відносно споживання їжі та маси тіла у 12-тижневих щурів SD з невеликим вмістом жира.

KBP	Каркас	Положення/ацилювання
KBP-346	KBP-042	A11/1 ацилювання
KBP-347	KBP-089	A18/1 ацилювання
KBP-349	KBP-089	A11/1 ацилювання
KBP-350	KBP-089	A12/1 ацилювання
KBP-351	KBP-089	A16/1 ацилювання
KBP-352	KBP-089	A9/1 ацилювання
KBP-353	KBP-089	A32/1 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до проведення тесту. Щурів рандомізували за масою на шість груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 25 нмоль/кг (ˆ100 мкг/кг)). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували одноразовою дозою пептиду або носія вранці з використанням підшкірного введення.

Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 годин). Масу тіла вимірювали на початковому рівні та через 24 години та 48 годин після підшкірної ін'єкції.

Ацилювання в положеннях "A09", "A11" і "A32" з 1 ацилюванням викликало затяжну реакцію in vivo (Фіг. 1), що стало приводом для подальшого тестування (див. нижче). Положення 12 (Фігура 5), 16 та 18 показали неприйнятний результат і не були задіяні в подальших експериментах.

Приклад 2: Аналіз β-аррестину

Аналізи PathHunter на β-аррестин GPCR - це цільноклітинні, функціональні аналізи, які безпосередньо вимірюють здатність ліганду активувати GPCR, виявляючи взаємодію β-аррестину з активованим GPCR. Оскільки набір β-аррестину не залежить від передачі сигналів G-білка, ці аналізи пропонують потужну та універсальну платформу скринінгу та профілювання, яка може бути використана практично для будь-яких рецепторів, зв'язаних з Gi-, Gs або Gq.

У цій системі, GPCR зливається в рамці з невеликим ферментним фрагментом ProLink™ і ко-експресується в клітинах, що стабільно експресують злитий білок β-аррестину і більший, N-кінцевий делеційний мутант β-gal (що має назву акцептора ферменту або EA). Активація GPCR стимулює зв'язування β-аррестину з GPCR з міткою ProLink і підсилює комплементацію двох фрагментів ферменту, в результаті чого утворюється активний β-gal фермент. Ця взаємодія призводить до збільшення ферментної активності, яку можна виміряти за допомогою хемілюмінесцентних реагентів детекції PathHunter®.

У незалежних біоаналізах, клітини CTR та AMY-R обробляли у визначені моменти часу зі збільшенням доз KBP, визначених у Таблицях 2 та 3 нижче (100, 20, 4, 0,8, 0,16, 0,032 нм та носій). Аналіз проводили на білих планшетах із 384 лунками (Greiner Bio-One, 784080). Клітини висівали по 2500 клітин на лунку в 10 мкл специфічного середовища клітинного типу за день до експерименту. Для кількісної оцінки GPCR-опосередкованого набору β-аррестину був використаний набір для детекції Pathhunter™ (93-0001, DiscoverX), і аналіз проводили відповідно до інструкцій виробника.

Пролонгована/затяжна відповідь проводилася з використанням рецептора кальцитоніну (CTR): U2OS-CALCR від DiscoveRx (Кат. №: 93-0566C3) клітинної лінії, і на відміну від класичного тригодинного виведення, накопичення β-аррестину проводили протягом 3, 6, 24, 48 або 72 годин, а потім оцінювали та аналізували. У Таблиці 2 (2 ацилювання) та таблиці 3 (3 ацилювання) викладені результати дослідження β-аррестину.

Таблиця 2

Дослідження β-арестину для ацилювання 2 (K_{Ac} - (лінкер глутамінової кислоти) - (дикислота C18))

Сполука			U2OS (CTR)	U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)
Ацильовані KBP 3 ацилювання			β-арестин	β-арестин	β-арестин
			Накопичення згортань	Пролонгована CTR відповідь	Накопичення згортань
№	Коротка послідовність	Положення/тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення tAUC 0-72 години	Значення EC50 (10^{-9} M)
KBP-355	KBP-066	A09/2	31,2±4,4 (3)	147±004(2)	509±695(3)
KBP-357	KBP-066	A11/2	9,2±1,0 (3)	1576±171(2)	11.4±5.8(3)
KBP-359	KBP-066	A32/2	40,8±7,2 (3)	1438±003(2)	96.5±65(3)
KBP-361	KBP-062	A09/2	127,5±45 (3)	136±007(2)	18,4(1)
KBP-363	KBP-062	A11/2	10,9±7,0 (3)	1581±066(2)	36,6.5±31(2)
KBP-365	KBP-062	A32/2	34,6±6,8(3)	1282±034(2)	51.9±1,6(2)
KBP-367	KBP-110	A09/2	>1000(3)	095±020(3)	>1000(3)
KBP-369	KBP-110	A11/2	182±1,2(3)	537±073(3)	230±4,3(3)
KBP-371	KBP-110	A32/2	>1000(3)	109±001(3)	>1000(3)

Таблиця 2: Характеристики пептидного скринінгу in vitro

AX/2 означає положення X з 2 ацилюванням, наприклад A09/2 означає ацилювання у положенні 9 з 2 ацилюванням

Таблиця 3

Дослідження β- арресину для 3-ацилювання (K_{Ac} (амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінцю) - (дикислота C18 [октадеканденова кислота])

Сполука			U2OS (CTR)	U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)	Споживання їжі
Ацильовані KBP 2 ацилювання			β-арестин	β-арестин	β-арестин	ΔЇЖА
			Накопичення згортань	Пролонгована CTR відповідь (10нм)	Накопичення згортань	Стале аттенуювання
№	Коротка послідовність	Положення/тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення tAUC 0-72 години	Значення EC50 (10^{-9} M)	Годин (г)
KBP-354	KBP-066	A09/3	4,7±0,6 (3)	260±019(2)	93,0±265(3)	4г
KBP-356	KBP-066	A11/3	8,5±0,8(3)	2512±295(2)	12,0±4,0(3)	96г
KBP-358	KBP-066	A32/3	44,2±5,7(3)	1460±202(2)	98,6±53(3)	72г
KBP-360	KBP-062	A09/3	45,2±9,4(3)	182±006(2)	83,9±42(3)	4г
KBP-362	KBP-062	A11/3	13,2±9,6(3)	1784±330(2)	14,5±0,2(2)	72г
KBP-364	KBP-062	A32/3	53,3±8,6(3)	1322±035(2)	106±032(2)	48г
KBP-366	KBP-110	A09/3	>1000(3)	084±007(3)	>1000(3)	4г
KBP-368	KBP-110	A11/3	193±2,9(3)	827±140(2)	166±43(3)	72г
KBP-370	KBP-110	A32/3	473±34(3)	635±077(3)	>1000(3)	4г
KBP-373	KBP-042	A09/3	96,5±17(3)	337(1)	263±7,3(3)	4г
KBP-372	KBP-042	A11/3	7,8±2,5(3)	1304±238(2)	45,6±12(3)	96г
KBP-374	KBP-042	A32/3	49,2±6,4(3)	1073(2)	151±15(4)	72г
KBP-375	KBP-089	A09/3	56,3±20(3)	624(1)	232±27(4)	4г
KBP-376	KBP-089	A11/3	14,7±2,7(3)	1395(2)	25,0±2,2(3)	96г
KBP-377	KBP-089	A32/3	66,0±36(3)	1403(2)	73,1±7,4(3)	72г

Таблиця 3: Характеристики пептидного скринінгу in vitro

AX/3 означає положення X з 3 ацилюванням, наприклад A09/3 означає ацилювання у положенні 9 з 3 ацилюванням

Дослідження β-аррестину показали наступне:

1) Потужність ацилювання з точки зору положення ацилювання на пептиді така: A11> A32> A09.

2) Ацилювання 2 або 3 у положенні 11 (A11) - це, як правило, набагато краща комбінація ацилювання/положення для кожного пептидного ядра з точки зору активації рецептора кальцитоніну (CTR), рецептора аміліну (AMY-R), тривалої відповіді на CTR та пригнічення споживання їжі.

3) Ацильовані KBP з різними ядрами демонструють подібну ефективність та закономірності in vitro, коли їх модифікують за допомогою ідентичних ацилювань.

Приклад 3 (Фігура 2)

Порівняльний ефект однократної дози A09 (KBP375), A11 (KBP376) та A32 (KBP377) 3 ацильованих варіантів KBP089 з неацильованим контрольним показником KBP089 відносно споживання їжі та маси тіла у 20-тижневих HFD щурів SD.

KBP	Каркас	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-375	KBP-089	KBP-089A09.03	A9/3 ацилювання
KBP-376	KBP-089	KBP-089A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-377	KBP-089	KBP-089A32.03	A32/3 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до проведення тесту. Щурів рандомізували за масою на одинадцять груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 36 нмоль/кг (150-157 мкг/кг)). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували одноразовою дозою пептиду або носія вранці з використанням підшкірного введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 години ... 144-168 годин). Масу тіла вимірювали на початку та через кожні 24 години після підшкірної ін'єкції.

Дослідження на тваринних моделях підтвердили результати дослідження β-аррестину та продемонстрували покращену ефективність щодо оголеного пептиду:

1) A11> A32> A09 у термінах переваги положення ацилювання, використовуючи KBP-089 як основний пептид.

2) 2 ацилювання та 3 ацилювання набагато перевершують неацильований KBP-089 у даній дозі з точки зору тривалої активності та ефективності in vivo.

Дослідження на тваринній моделі також показало, що ацилювання в положенні 9 знижує ефективність пептиду при порівнянні з оголеним пептидом, тим самим виключаючи положення 9, як положення, що представляє інтерес для подальших досліджень.

Приклад 4 (Фігура 3)

Порівняльний ефект однократної дози ацильованих варіантів A11 та A32 3 з різним пептидним ядром до відповідного неацильованого контрольного критерію KBP (KBP-066, KBP-062 та KBP-110) щодо споживання їжі та маси тіла у 20-тижневих HFD щурів SD.

KBP	Каркас	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-356	KBP-066	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-358	KBP-066	KBP-066A32.03	A32/3 ацилювання
KBP-362	KBP-062	KBP-062A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-364	KBP-062	KBP-062A32.03	A32/3 ацилювання
KBP-368	KBP-110	KBP-110A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-370	KBP-110	KBP-110A32.03	A32/3 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до тесту. Щурів рандомізували за масою на одинадцять груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 4 нмоль/кг (˜17 мкг/кг), 12 нмоль/кг (˜50 мкг/кг) або 36 нмоль/кг (˜150 мкг). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували одноразовою дозою пептиду або носія вранці, використовуючи підшкірне введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 годин...144-168 годин). Масу тіла вимірювали на початку та через кожні 24 години після підшкірної ін'єкції.

Результати є наступними:

1) Пептидне ядро не впливає на поліпшення, яке спостерігається при ацилюванні в 11 або 32 положеннях.

2) A11 - кращий сайт ацилювання, ніж A32.

Приклад 5 (Фігура 4)

Вплив одноразової високої дози ацильованих варіантів A11/3 KBP-042 та KBP-066 на споживання їжі та масу тіла у 20-тижневих HFD щурів SD. Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до проведення тесту. Щурів рандомізували за масою на одинадцять груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 300 нмоль/кг (1000 мкг/кг)).

KBP	Каркас	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-372	KBP-042	KBP-042A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-356	KBP-066	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання

Щури голодували протягом ночі, а потім їх годували одноразовою дозою пептиду або носія вранці, використовуючи підшкірне введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 години ... 188-312 годин). Масу тіла вимірювали на початковому рівні та через кожні 24 години після підшкірної ін'єкції.

Тест на високі дози з використанням KBP356 та KBP372 продемонстрував чудову тривалу ефективність in vivo, яка тривала кілька днів. Отже, ці ацильовані пептиди є явними кандидатами на розробку пептидного терапевтичного засобу, який вводять один раз на тиждень.

Приклад 6 (Фігури 6-10)

Додаткові дослідження були проведені щодо сполуки KBP-356 (KBP-066A11.03), яка містить залишок AiB у положенні 8 та бажане ацилювання у положенні 11 пептиду.

Проведено хронічне дослідження на самцях щурів ZDF (гомозиготний рецесивний штам ожиріння (fa/fa): 370) (Charles River, USA). Щурів доставляли у віці 5 тижнів. Щурів утримували по 2-3 в клітці.

Хронічне лікування самців щурів ZDF:

Щурів доставляли до тваринницької установи Nordic Bioscience у віці п’яти тижнів (ДЕНЬ - 6). Щурів акліматизували протягом трьох днів. Зареєстровано HbAlc та BW (ДЕНЬ - 3). Щурів рандомізували на основі HbAlc (первинно) та BW (вторинно) на 4 день. Дослідження розпочали на ДЕНЬ 1.

Концентрація та частота дози

Тваринам вводили один раз на день дозу KBP-066 або фізіологічного розчину (носій). Дозування KBP-066A11.03 проводили один раз на кожний третій день. Дозування вводили підшкірно (SC) близько полудня.

Фізіологічний розчин: об’єм дозування становив 1 мл/кг.

KBP-066: Об'єм дозування становив 1 мл/кг, концентрація дозування становила 5, 50 або 500 мкг/кг, а концентрація сполуки - 5, 50 або 500 мг/л. Еквівалентна доза в нмоль/кг становить 1,43, 14,3 та 143 нмоль/кг відповідно.

KBP-066A11.03: Об'єм дозування становив 1 мл/кг, концентрація дозування становила 25 нмоль/кг, а концентрація сполуки - 25 ммоль/л. Еквівалентна доза в мкг/кг становить 104 мкг/кг.

Групи лікування в нмоль/кг

Втручання	Сполука	Обєм дозування	Конц.дозування	Конц. сполуки	Маршрут введення	№
Основа	Сольовий розчин	1 мл/кг	NA	NA	підшкірний	10
1,43 нмоль/кг	KBP-066	1 мл/кг	1,43 нмоль/кг	1,43 мкмоль/кг	підшкірний	10
14,3 нмоль/кг	KBP-066	1 мл/кг	14,3 нмоль/кг	14,3 мкмоль/кг	підшкірний	10
143 нмоль/кг	KBP-066	1 мл/кг	143 нмоль/кг	143 мкмоль/кг	підшкірний	10
25,0 нмоль/кг	KBP-066A11.03	1 мл/кг	25,0 нмоль/кг	1,43 мкмоль/кг	підшкірний	10

Групи лікування в мкг/кг

Втручання	Сполука	Обєм дозування	Конц.дозування	Конц. сполуки	Маршрут введення	№
Основа	Сольовий розчин	1 мл/кг	NA	NA	підшкірний	10
5 мкг/кг	KBP-066	1 мл/кг	5 мкг/кг	5 мг/кг	підшкірний	10
50 мкг/кг	KBP-066	1 мл/кг	50 мкг/кг	50 мг/кг	підшкірний	10
500 мкг/кг	KBP-066	1 мл/кг	500 мкг/кг	500 мг/кг	підшкірний	10
104 мкг/кг	KBP-066A11.03	1 мл/кг	104 мкг/кг	104 мг/кг	підшкірний	10

Загальна тижнева доза на одну групу лікування:

5 мкг/кг KBP-066 дорівнює 35 мкг/кг/тиждень або 10 нмоль/кг/тиждень

50 мкг/кг KBP-066 дорівнює 350 мкг/кг/тиждень або 100,4 нмоль/кг/тиждень

500 мкг/кг KBP-066 дорівнює 3500 мкг/кг/тиждень або 1004 нмоль/кг/тиждень

25 нмоль/кг KBP-066 дорівнює 243,4 мкг/кг/тиждень або 58,3 нмоль/кг/тиждень

Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині та зберігали при -20 ° C.

Аліквоти розморожували безпосередньо перед введенням.

Збір результатів тесту

ДЕНЬ -3: Вимірювання HbAlc

ДЕНЬ 1: (перший день дослідження) щури голодували протягом 6 годин і відбирали BG та пробу крові. Дозування проводили після цього.

14 ДЕНЬ: Глюкоза в крові натщесерце (FBG) + проба крові (6 годин натщесерце)

ДЕНЬ 28: FBG + зразок крові (6 годин натщесерце)

ДЕНЬ 42: FBG + зразок крові (6 годин натщесерце)

ДЕНЬ 57: (гр. 1 + 2)/58 (гр. 3 + 4) OGTT без попереднього дозування KBP-066 або KBP-066A11.03 (11 годин натщесерце). HbIAc вимірюється під час OGTT при t = 120 або t = 180.

ДЕНЬ 62: FBG + проба крові (6 годин натщесерце)

Споживання їжі

Споживання їжі контролювали щодня. Масу тіла контролювали щодня протягом перших трьох тижнів, потім двічі на тиждень після третього тижня.

Глюкоза крові натщесерце

Глюкозу в крові натщесерце контролювали кожні два тижні, використовуючи систему моніторингу Accu-Check® Avia (Roche Diagnostics, Rotkreuz, Switzerland): Вимірювання проводили з хвостової вени (голка 25G).

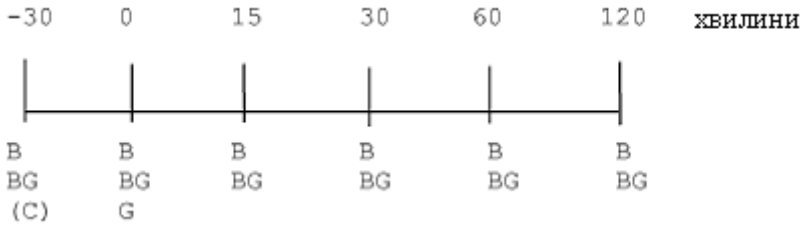
HbAlc

Щури не голодували для першого (рандомізація) та другого (після другого OGTT) вимірювання HbAlc. Одну краплю крові наносили на касету HbAlc і вимірювали HbAlc за допомогою аналізатора DCA Vantage. Дозування сполуки або фізіологічного розчину проводили після цього під час першого та другого вимірювання HbAlc.

Пероральний тест на толерантність до глюкози

Через вісім тижнів лікування проводили тест на толерантність до глюкози (OGTT). Для розрахунку даної дози глюкози використовували масу тіла напередодні. Тварини голодували протягом 11 годин. Тепло було застосовано за прибл. 45 хв. до часу -30 хв. (див. Фігуру нижче). Тварин попередньо дозували KBP-066, KBP-066A11.03 або фізіологічним розчином під час першого OGTT, але не в другому OGTT, отже (C) на Фігурі нижче.

Діаграма OGTT



B = проба крові (EDTA), прибл. 200-300 мкл

BG = глюкоза в крові.

G = глюкоза (перорально, 1 г глюкози/кг BW, 2 мл/кг))

C = сполука (або фізіологічний розчин) (SC.)

РЕЗУЛЬТАТИ

Фігура 6A + B, Накопичене споживання їжі

На Фігурі 6A показано накопичене споживання їжі в ході дослідження. Усі групи лікування їдять менше, ніж носії. Крім того, більші дози призводять до зростання зменшення споживання їжі. Група лікування ацильованим KBP-066A11.03 мала найбільше зниження споживання їжі порівняно з KBP-066 за всіх дозувань. В кінці дослідження у всіх груп лікування спостерігалося значне зменшення споживання їжі протягом дослідження порівняно з носієм, причому ацильоване лікування KBP-066A11.03 демонструвало найбільше зменшення споживання їжі; приблизно 35% зменшення споживання їжі щодо носіїв (Фігура 6B).

Фігура 7A + B, Маса тіла

Усі групи лікування втратили масу тіла протягом перших трьох тижнів дослідження. Оскільки щури ZDF носія мали прогресію захворювання і, отже, не могли підтримувати свою масу тіла/коефіцієнт приросту (Фіг. 7A), групи лікування наздоганяли групу носію у термінах маси. Швидкість збільшення маси порівняно з носієм була дозозалежною, а також залежала від типу сполуки, що використовується в групі лікування (Фіг. 7B). У ацильованої групи лікування KBP-066A11.03 найменша швидкість відновлення, за нею йдуть групи з 14,3 та 143 нмоль/кг, і група з 1,43 нмоль/кг як найшвидший відновлювач маси.

Це показує, що ацильований KBP-66A11.03, що вводиться в підшкірному режимі дозування один раз на три дні, має додаткові фармакологічні переваги в порівнянні з неацильованим KBP-066, отриманим підшкірно, один раз на день.

Фігура 8, Глюкоза в крові натщесерце

Оскільки щури ZDF носії мали прогресію захворювання і не підтримували FBG, усі групи лікування ефективно ослаблюють FBG на час дослідження порівняно з носієм. Лікування ацильованим KBP-066A11.03 було найефективнішим методом лікування, дозволяючи лише помірне збільшення FBG на 5 мМ під час 62-денного дослідження на цій суперагресивній тваринній моделі діабету 2 типу. Неацильований KBP-066 знижував FBG залежно від дози, але не був таким потужним, як ацильована група лікування при атенуюванні FBG. Знову ж таки, це показує, що ацильований KBP-66A11.03 має додаткові фармакологічні переваги порівняно з неацильованим KBP-066.

Фігура 9, HbAlc при вихідному рівні та в кінці дослідження

Як і очікувалося, значення HbAlc при вихідному рівні майже однакові до початку діабету та режимах лікування у самців щурів ZDF (Фіг. 9A). Наприкінці дослідження (День 62) у всіх групах лікування значно знизився рівень HbAlc порівняно з носієм. Цікаво, що група лікування ацильованим KBP-066A11.03 мала найнижчі значення HbAlc. Більше того, він також був значно нижчим, ніж усі неацильовані групи лікування KBP-066 (Фіг. 9B), демонструючи додаткові переваги ацилювання відносно неацильованого еквівалента.

Фігура 10. Пероральний тест на толерантність до глюкози (OGTT)

Через вісім тижнів лікування проводили пероральний тест на толерантність до глюкози, результати якого проілюстровані на Фігурі 10A. Через різницю в FBG, спричинену лікуванням, окремі криві OGTT помітно відрізняються. Ця різниця підкреслюється в обчислених значеннях tAUC (Фігура 10B). Всі групи лікування мають значно нижчий показник tAUC порівняно з носієм. Група лікування ацильованим KBP-066A11.03 мала найнижче значення tAUC, а також була значно нижчою, ніж дві з трьох неацильованих груп лікування KBP-066, і зі значенням p 0,06 порівняно з останньою групою, 143 нмоль/кг KBP-066 (Фігура 10B).

Як висновок, поєднані дані показують, що ацильований KBP-66A11.03, що вводиться підшкірно в режимі дозування кожні три дні, має суттєво корисні додаткові фармакологічні переваги в порівнянні з неацильованим KBP-066, який отримують підшкірно один раз на день щури ZDF із ожирінням та діабетом.

ПІДСУМОК РЕЗУЛЬТАТІВ ПРИКЛАДІВ 1-6

Результати досліджень ацилювання в положенні ацилювання

Положення A09 (ацилювання в положенні 9 пептиду)

Ацилювання положення A09 за допомогою 1 ацилювання викликало стійку тривалу активність in vivo, що заслуговує на подальше тестування (Фігура 1A-F).

Додатково, ацилювання положення A09 за допомогою 2 і 3 ацилювань аттенуювало EC50 як на рецепторі CTR, так і на рецепторі AMYR і не викликало тривалої відповіді на CTR (Таблиця 3-4).

Однак ацилювання A09 за допомогою ацилювань 2 і 3 порушило раніше тривалу ефективність ядра пептиду in vivo, що спостерігалася, роблячи ефективність ацильованого KBP подібною до ефективності носію. Отже, вони були менш потужними, ніж неацильований пептид

ядра (Фігура 2A-B), зменшуючи як споживання їжі, так і масу тіла після одноразової підшкірної ін'єкції сполуки 36 нмоль/кг.

Отже, положення A09 не розглядалося далі.

Положення A11 (ацилювання в положенні 11 пептиду)

Ацилювання положення A11 з ацилюванням 1 призвело до тривалої активності in vivo, що заслуговує на подальше тестування (Фігура 1A-F).

Ацилювання положення A11 ацилюваннями 2 і 3 призвело до найкращого аналізованого значення EC50 як для рецептора CTR, так і для рецептора AMYR, і дало найвищі значення тривалої відповіді (tAUC) серед усіх досліджених основних пептидів (Таблиця 3-4).

Додатково, ацилювання A11/3 покращили активність in vivo активного основного пептиду порівняно з неацильованим основним пептидом, як щодо зменшення споживання їжі (Фіг. 2A), так й щодо маси тіла (Фіг. 2B) після одноразової підшкірної ін'єкції 36 нмоль/кг сполуки. Ацилювання A11/3 також були кращими щодо зменшення споживання їжі та маси тіла, ніж будь-які інші ацильовані положення при використанні KBP-089 як основного пептиду (Фігура 2A-B).

Ця різниця була додатково підкреслена в тесті відповіді на дозу (Фігура 3A-F), де три дози (4 нмоль/кг, 12 нмоль/кг і 36 нмоль/кг) були кращими, ніж відповідні ацильовані пептиди A32/3. Що стосується ефективності, найнижча доза 4 нмоль/кг A11/3 мала профіль, подібний до 36 нмоль/кг ацильованих пептидів A32/3. Це було послідовно продемонстровано для всіх випробуваних основних пептидів (Фігура 3A-F).

Для подальшого дослідження ефективності положення A11 з 3-ацилюванням, KBP-042 і KBP-066, ацильовані в положенні A11 з 3-ацилюванням, тестували при високій дозі (300 нмоль/кг) і порівнювали з неацильованими версіями щоб продемонструвати потенційний максимальний ефект тривалої ефективності in vivo у поєднанні із тривалою біодоступністю (Фігура 4A-D).

Ацилювання 3 у положенні A11 зменшувало споживання їжі протягом більш ніж 120 годин, повертаючись до рівнів споживання їжі для носія після ^144 годин як для KBP-042 (Фігура 4A), так і для KBP-066 (Фігура 4C). Втрата маси тіла, опосередкована лікуванням, досягла максимуму через 96 годин, а маса тіла повернулася до вихідного рівня через ^240 годин як для KBP-042 (Фігура 4B), так і для KBP-066 (Фігура 4D).

Як висновок, A11 був найкращим випробуваним положенням у термінах збереження ефективності ліганду та максимізації тривалої ефективності in vivo.

Положення A12 (ацилювання в положенні 12 пептиду)

Положення A12 з ацилюванням 1 дало гірший результат in vivo при дослідженні споживання їжі за 4 години порівняно з носієм (Фігура 5).

Таким чином, положення A12 не було добрим кандидатом для ацилювання і не було протестовано далі.

Положення A16 (ацилювання в положенні 16 пептиду)

Положення A16 з ацилюванням 1 не продемонструвало тривалої активності in vivo (Фігура 1A-F).

Таким чином, положення A16 не було гарним кандидатом, використовуючи 1 ацилювання, і не було протестовано далі.

Положення A18 (ацилювання в положенні 18 пептиду)

Положення A18 з ацилюванням 1 було ефективним протягом 4-24 годинного періоду тестування, однак спостережувана ефективність не зберігалася в дослідженні тривалої активності (KBP-347, 48 годин, Фігура 1F).

Таким чином, положення A18 не було гарним кандидатом, використовуючи 1 ацилювання, і не було протестовано далі.

Положення A32 (ацилювання в положенні 32 пептиду)

Положення A32 з ацилюванням 1 продемонструвало тривалий ефект in vivo як щодо споживання їжі, так і щодо маси тіла, і було одним з найкращих із досліджуваних сполук (Фігура 1A-F).

Положення A32 з ацилюванням 2 і 3 призвело до гірших аналізованих значень EC50 як на рецепторі CTR, так і на рецепторі AMYR порівняно з положенням A11. Ацилювання положення A32 атенуювало опосередковану CTR тривалу реакцію незначно порівняно з положенням A11, але все ж зберегло тривалу реакцію (Таблиця 3-4).

Ацилювання в положенні A32 покращило ефективність in vivo терапії однократними дозами, яки вводили підшкірно, у порівнянні з неацилюючими аналогами для всіх протестованих основних пептидів.

Однак положення було нижчим від A11 у всіх перевірених ацилюваннях 2 та 3 під час

досліджень in vivo в еквівалентних дозах (Фігура 2A-B, Фігура 3A-F).

Як висновок, A32 мав середнє положення з точки зору збереження ефективності ліганду та підвищення ефективності in vivo з використанням 1, 2 та 3 ацилювання у порівнянні з положенням A11.

ДОДАТКОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АЦИЛЮВАННЯ (Приклади 7-12)

Приклад 7: Аналізи β-аррестину та тіофлавіну Т

Додаткові аналізи PathHunter β-аррестину GPCR проводили, використовуючи той самий протокол, що описаний вище у зв'язку з прикладом 2. У незалежних біоаналізах клітини CTR та AMY-R обробляли у зазначені моменти часу зі збільшенням доз KBP, зазначених у Таблицях 4.1 – 4.4 (в діапазоні від 1 мкМ до 0,1 нМ та носій).

Також проводили аналізи на тіофлавін Т. Тіофлавін Т (ThT) - це барвник, який широко використовується для виявлення амілоїдних фібрил. У присутності фібрил ThT має максимум збудження при 450 нм і посилене випромінювання при 480 нм, тоді як ThT по суті не флуоресцентний при цих довжинах хвиль, коли не зв'язаний з амілоїдними фібрилами.

Таким чином, ThT у поєднанні з флуоресцентним планшетним рідером є ідеальним інструментом для скринінгу великої кількості зразків in vitro на наявність амілоїдних фібрил.

Аналіз ThT, що застосовувався для KBPS, був модифікацією процедури, описаної Nielsen et. ін. (Nielsen L, Khurana R, Coats A, Fr0kjaer S, Brange J, Vyas S, et al. Effect of environmental factors on the kinetics of insulin fibril formation: elucidation of the molecular mechanism. Biochemistry. 2001; 40 (20): 6036-46.1) для вимірювання фібриляції інсуліну.

Аналізи скринінгу фібриляції проводили на 384-лункових планшетах (Greiner Bio-One, 784080) у триплікатах проб, кінцевий об'єм 20 мкл. Планшету герметизують за допомогою оптичної клейкої плівки, щоб запобігти випаровуванню проби у ході аналізу. Планшету завантажують у флуоресцентний планшетний рідер, такий як SpectraMax із програмним забезпеченням SoftMax Pro 7.0.2, і шаблон встановлюють на 37° C з довжиною хвилі збудження при 450 нм та довжиною хвилі випромінювання при 480 нм.

Планшетний рідер повинен вимірювати флуоресценцію кожні 10 хвилин протягом 24 годин за допомогою п'ятисекундного струшування планшети перед першим зчитуванням та трисекундного струшування планшети перед усіма іншими зчитуваннями. Альтернативно, планшет зчитують після наступного часу інкубації; 0, 1, 2, 4 та 24 години.

Графік відносних одиниць флуоресценції (RFU) будували як функцію часу. Фібриляція визначається як збільшення RFU відносно вихідного рівня, як описано Nielsen et. al.

У цій заявці було визначено чотири рівні фібриляції на основі 18-годинного сигналу флуоресценції, щоб отримати єдиний вихід, який відображає потенціал фібриляції пептидів:

Відсутній = <1000 RFU, низький = 1000-3000 RFU, середній = 3000-10000, високий => 10000

Результати аналізів на тіофлавін Т також наведені в Таблицях 4.1-4.4.

Таблиця 4.1.

Дослідження β-аррестину для різної довжини ацилювання (KAc- (лінкер глутамінової кислоти) - (дикислота від C14 до C26))

Сполука			U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)	Пептидна фібриляція	Споживання їжі
Ацильовані KBP 2 ацилювання			β-аррестин	β-аррестин	Тіофлавін Т	ΔЇЖА
			Накопичення згортань	Накопичення згортань	Δфлуоресценції 18г аналіз	Стале аттенуювання (4 нмоль/кг)
№	Корова послідовність	Тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення EC50 (10^{-9} M)	Бали	Годин (г)
356	KBP-066	A11. 03	3,0±2,4 (23)	7,2±4,7(26)	Відсутні(10)	72-96 г
383	KBP-066	A11. 04	33,0±10,3 (3)	16,6±2,9(3)	Відсутні(3)	96 г
382	KBP-066	A11. 05	56,1±10,36 (3)	23,3±4,2(3)	Відсутні(3)	96 г
381	KBP-066	A11. 06	3,9±0,9 (3)	1,0±0,5(3)	Відсутні(3)	24-48г
307	KBP-066	A11. 09	26,6±6,1 (3)	149±127(4)	Відсутні(3)	72г
306	KBP-066	A11. 10	65,7±2,9 (3)	82,7±6,6(4)	Відсутні(3)	48г
305	KBP-066	A11. 11	2,1±1,0 (3)	0,95±0,2(4)	Відсутні(3)	24г

Таблиця 4.1: Характеристики пептидного скринінгу in vitro

Таблиця 4.2. Дослідження

β-арестину для різних положень ацилювань із використанням каркасу (KBP-066) та 3 ацилювання (KAc-(лінкер глутамінової кислоти) - (дикислота C18))

Сполука			U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)	Пептидна фібриляція	Споживання їжі
Ацильовані KBP ацилювання			β-арестин	β-арестин	Тіофлавін Т	ΔЇЖА
			Накопичення згортань	Накопичення згортань	Δфлуоресценції 18г аналіз	Стале аттенуювання (4 нмоль/кг)
№	Корова послідовність	Тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення EC50 (10^{-9} M)	Бали	Годин (г)
354	KBP-066	A09. 03	4,7±0,6 (3)*	93,0±26(3)*	Відсутні(3)	4 г
356	KBP-066	A11. 03	3,0±2,4 (3)	7,2±4,7(26)	Відсутні(10)	72-96г
386	KBP-066	A12. 03	56.5±21,1 (3)	98,9±74,8(3)	Відсутні(3)	0-4г
387	KBP-066	A16. 03	25,4±9,9 (3)	21,1±9,9(3)	Низькі(3)	48г
388	KBP-066	A18. 03	22,8±11,6 (3)	34,7±33,8(3)	Відсутні(3)	72г
389	KBP-066	A19. 03	9,4±3,2 (3)*	6,5±3,1(3)	Відсутні(3)	72-96г
390	KBP-066	A24. 03	11,1±2,8 (3)*	6,0±3,3(3)	Відсутні(3)	72г
358	KBP-066	A32. 03	44,2±5,7 (3)*	98,6±53(3)*	Відсутні(3)	72г

Таблиця 4.2: Характеристики пептидного скринінгу in vitro
*Дані з основної патентної заявки

Таблиця 4.3. Дослідження

β-арестину для різних положень ацилювань із використанням каркасу (KBP-021) та 3 ацилювання (KAc- (лінкер глутамінової кислоти) - (дикислота C18))

Сполука			U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)	фібриляція	Споживання їжі
Ацильовані KBP 2 ацилювання			β-арестин	β-арестин	Тіофлавін Т	ΔЇЖА
			Накопичення згортань	Накопичення згортань	Δфлуоресценції 18г аналіз	Стале аттенуювання (4 нмоль/кг)
№	Корова послідовність	Тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення EC50 (10^{-9} M)	Бали	Годин (г)
312	KBP-021	A09. 03	16,7±2,9 (3)	93,0±26(3)	Відсутні(3)	4 г
391	KBP-021	A11. 03	12,5±10,9 (9)	9,0±2,2(5)	Відсутні(3)	72-96 г
393	KBP-021	A11. 04	55,1±48,9 (3)	32.8±14,6(4)	Низькі(3)	72-96 г
394	KBP-021	A11. 05	56,9±33,4 (3)	53,9±21,2(4)	Низькі(3)	24 г
313	KBP-021	A12. 03	314±116 (3)	330±124(4)	Відсутні(3)	4 г
314	KBP-021	A16. 03	183±149(3)	428±175(5)	Відсутні(3)	4 г
315	KBP-021	A18. 03	19,2±6,6(3)	44,9±6,6(5)	Середні(3)	48 г
316	KBP-021	A19. 03	2,5±1,4(3)	6,1±1,8(5)	Високі(3)	72-96 г
395	KBP-021	A19. 05	95,2±95,2(3)	32,9±12,7(4)	Високі(3)	72-96 г
317	KBP-021	A24. 03	12,8±12,8(3)	31,5±7,4(5)	Відсутні(3)	24 г
318	KBP-021	A32. 03	197±83,6(3)	301±225(5)	Низькі(3)	4 г

Таблиця 4.3: Характеристики пептидного скринінгу in vitro

Таблиця 4.4. дослідження

β-аррестину для різних лінкерів ацилювання з використанням одного і того ж самого каркаса (KBP-066) та однакового ацилювання (дикислота C18))

Сполука			U2OS (CTR)	CHO-K1 (AMY-R)	Пептидна фібриляція	Споживання їжі
Ацильовані KBP 2 ацилювання			β-аррестин	β-аррестин	Тіофлавін Т	ΔЇЖА
			Накопичення згортань	Накопичення згортань	Δфлуоресценції 18г аналіз	Стале аттенуювання (4 нмоль/кг)
№	Корова послідовність	Тип ацилювання	Значення EC50 (10^{-9} M)	Значення EC50 (10^{-9} M)	Бали	Годин (г)
385	KBP-066	A11. 07	20,1±11,1 (3)	9.3±1,7(2)	Відсутні(3)	72 г
384	KBP-066	A11. 08	29,7±11,1 (3)	9.3±1,7(3)	Низькі(3)	72 г
356	KBP-066	A11. 03	3,0±2,4 (23)	7,2±4,7(26)	Відсутні(10)	72-96 г

Таблиця 4.4: Характеристики пептидного скринінгу in vitro

РЕЗУЛЬТАТИ - Довжина ацилювання

Що стосується ефективності in vitro як функції тривалості ацилювання, існувала чітка кореляція між триваліcтю ацилювання та ефективністю in vitro. Значення EC50 як для CTR, так і для AMYR за допомогою найкоротших ацилювань, 11 (дикислота C14) та 6 (дикислота C16), давали найнижчі значення ЕК50 для обох рецепторів (Таблиця 4.1), тоді як найдовші ацилювання - 9 (дикислота C24) та 10 (C26-дикислота), призводили до одних з найвищих зафіксованих значень EC50 для обох рецепторів.

Жоден з протестованих ацильованих пептидів цієї серії, що використовує каркас KBP-066, не мав проблем з фібриляцією.

РЕЗУЛЬТАТИ - Положення ацилювання на каркасі KBP-066

Значення EC50 для CTR та AMYR для цієї серії наведені в Таблиці 4.2. З точки зору потенції in vitro як функції положення ацилювання на каркасі KBP-066, три положення виділяються як потужні подвійні агоністи рецепторів кальцитоніну та аміліну. Всі A11, A19 і A24 мають значення EC50 на обох рецепторах в діапазоні 5×10^{-9} M як єдині, тоді як усі інші випробувані положення погіршені в порівнянні. Збільшена ефективність A11, A19 та A24, мабуть, перетворюється на покращену ефективність in vivo для каркаса KBP-066 (див. Фігури 15, 17 та 18, описані нижче). Цікаво, що A09 є одним з найкращих агоністів CTR, але має слабку активність AMYR, що свідчить про те, що ацилювання надто близько до N-кінця може порушити активність AMYR і утворити зміщений ліганд.

Здається, що фібриляція не є проблемою для каркаса KBP-066 у більшості положень, оскільки лише один пептид (KBP-066A16.03 (387)) дав оцінку "низький" в аналізі ThT.

РЕЗУЛЬТАТИ - Положення ацилювання на каркасі KBP-021

Значення EC50 для CTR та AMYR для цієї серії наведені в Таблиці 4.3. З точки зору ефективності in vitro як функції положення ацилювання на каркасі KBP-021, два положення виділяються як потужні подвійні агоністи. Як A11, так і A19 мають значення EC50 на обох рецепторах в діапазоні 5×10^{-9} M як єдині, тоді як усі інші випробувані положення у порівнянні погіршуються. Підвищена ефективність A11 та A19 також, мабуть, перетворюється на покращену ефективність in vivo для каркаса KBP-021 (див. Фігуру 16, описану нижче).

Цікаво, що фібриляція, як здається, є проблемою для каркаса KBP-021, де положення A19 як єдиний випробуваний пептид набрало високий бал в аналізі ThT, незважаючи на хорошу ефективність як in vitro, так і in vivo. Положення поряд з ним "A18" також отримало високий бал з оцінкою "Середній" в аналізі ThT, вказуючи на те, що каркас KBP-021 сприйнятливий до фібриляції, при ацилюванні в цій ділянці каркаса.

Додатково, довші ацилювання також збільшують фібриляцію для цього каркаса, KBP-021, як 4 і 5 ацилювання у положенні A11, отримало оцінку "Низький" в аналізі ThT, однак, це питання не вплинуло на положення A11, що є сприятливим з 3 ацилюванням.

РЕЗУЛЬТАТИ - Лінкер ацилювання

Значення EC50 для CTR та AMYR для цієї серії наведені в Таблиці 4.4. Що стосується ефективності in vitro як функції положення ацилювання на каркасі KBP-066, лінкер OEG-OEG-

yGLU (356) має майже в 10 разів кращий EC50 на CTR порівняно з OEG-OEG-OEG-yGLU (385) та OEG-yGLU (384), проте всі лінкери мають дуже подібний EC50 у діапазоні 5×10^{-9} M на AMYR.

У термінах фібриляції, найкоротший лінкер, OEG-yGLU (384), дав "низький" бал в аналізі ThT, тоді як два інших лінкера дають бал "Відсутній".

Приклад 8: (Фігура 11)

Порівняльний ефект однократної дози декількох ацильованих варіантів (3, 4, 5, 6, 9, 10, 11) при однаковому положенні та каркасі, A11 та KBP-066, відповідно щодо споживання їжі та маси тіла при інтенсивній терапії у 20-тижневих щурів SD, яких годували HFD протягом 8 тижнів до експерименту.

KBP	Каркас	Довжина ацилювання	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-356	KBP-066	C18 дикислота	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-383	KBP-066	C20 дикислота	KBP-066A11.04	A11/4 ацилювання
KBP-382	KBP-066	C22 дикислота	KBP-066A11.05	A11/5 ацилювання
KBP-381	KBP-066	C16 дикислота	KBP-066A11.06	A11/6 ацилювання
KBP-307	KBP-066	C24 дикислота	KBP-066A11.09	A11/9 ацилювання
KBP-306	KBP-066	C26 дикислота	KBP-066A11.10	A11/10 ацилювання
KBP-305	KBP-066	C14 дикислота	KBP-066A11.11	A11/11 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до тесту. Щурів рандомізували за масою на вісім груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 3 нмоль/кг (ˆ10-11 мкг/кг)). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували одноразовою дозою пептиду або носія вранці з використанням підшкірного введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 годин, 48-72 години та 72-96 годин). Масу тіла вимірювали на початковому рівні та через 4 години, 24 години, 48 годин, 72 години та 96 годин після підшкірної ін'єкції.

Результати на Фігурі 11 - споживання їжі та маса тіла

Ацилювання 6, 10, 11 здатне зменшити споживання їжі та масу тіла за допомогою пікового пригнічення через 24 години з подальшим поверненням симптомів до рівня носія. Ацилювання 9 здатне зменшити споживання їжі та масу тіла з піковим пригніченням через 48 годин з подальшим поверненням симптомів до рівня носія. Ацилювання 3 здатне зменшити споживання їжі та масу тіла з піковим пригніченням через 72 години з подальшим поверненням симптомів до рівня носія. Ацилювання 4 і 5 було здатне зменшити споживання їжі та масу тіла за допомогою пікового пригнічення через 96 годин з подальшим поверненням симптомів.

Отже, ацилювання 3, 4 і 5 є головними кандидатами на тривалість ацилювання, оскільки початковою метою було пригнічення споживання їжі та зменшення маси тіла протягом мінімум 72 годин, оскільки дозування кожного 3-го дня у гризунів перетворюється на дозування один раз на тиждень у людини.

Приклад 9 (Фігури 12, 13 та 14)

Додаткові дослідження були проведені для найбільш ефективних учасників тестування інтенсивної терапії, ацильованих варіантів (3, 4, 5), і було проведено дослідження з використанням повторного дозування для порівняльного ефекту ацилювань з однаковим положенням та каркасом, A11 та KBP-066 відповідно. Споживання їжі та маса тіла досліджувались при хронічній терапії (п'ятитижневе дослідження) у 20-тижневих щурів SD, яких годували HFD протягом 8 тижнів до початку дослідження.

KBP	Каркас	Довжина ацилювання	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-356	KBP-066	C18 дикислота	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-383	KBP-066	C20 дикислота	KBP-066A11.04	A11/4 ацилювання
KBP-382	KBP-066	C22 дикислота	KBP-066A11.05	A11/5 ацилювання

Щурів поміщали в клітки по два і два, і їх рандомізували за масою на групи лікування (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 3 нмоль/кг (ˆ14 мкг/кг)). Споживання їжі та масу тіла контролювали щодня протягом 35 днів. В кінці дослідження проводили OGTT з подальшим припиненням тваринам, де адипозну тканину виймали та зважували.

Хронічне лікування самців щурів HFD SD

Щурів доставляли до тваринницької установи Nordic Bioscience у віці дванадцяти тижнів і негайно давали дієту HFD і годували протягом додаткових восьми тижнів. Перед початком

дослідження щурів рандомізували на основі маси тіла. Дослідження розпочато на ДЕНЬ 1.

Концентрація та частота дози

Тваринам дозували KBP один раз кожний третій день.

Дозування вводили підшкірно (SC) близько обіду щодня. Сполуки розчиняли у фізіологічному розчині та зберігали при -20 ° C. Аліквоти розморожували безпосередньо перед введенням.

Фізіологічний розчин: об'єм дозування становив 1 мл/кг.

KBP: об'єм дозування становив 1 мл/кг, концентрація дозування становила 4 нмоль/кг.

Еквівалентна доза в мкг/кг становила ˆ14 мкг/кг. Загальна тижнева доза на одну групу лікування: 4 нмоль/кг KBP дорівнює 28 нмоль/кг/тиждень або ^100 мкг/кг/тиждень

Збір результатів тесту

ДЕНЬ 1: (перший день дослідження дозування проводився на 1-35 день: Щоденний контроль споживання їжі та маси тіла

ДЕНЬ 35: Маса тіла в кінці дослідження

ДЕНЬ 35: Пероральний тест на толерантність до глюкози

ДЕНЬ 35: Кінець + зважена адипозна тканина

Пероральний тест на толерантність до глюкози

Через п'ять тижнів лікування проводили тест на толерантність до глюкози (OGTT). Для розрахунку даної дози глюкози використовували масу тіла напередодні. Тварини голодували протягом 11 год. Тепло було застосовано за приблизно 45 хв до часу -30 хв (див. Фігуру нижче). Тваринам дозували KBP або носій напередодні OGTT.

Діаграма OGTT

BG = глюкоза в крові.

G = глюкоза (перорально, 1g глюкози/кг BW, 2 мл/кг))

Зважування білої адипозної тканини (WAT)

Всі епідидимальні та періренальні WAT депо розтинали та зважували. Для пахової WAT фіксовану анатомічну обмежену ділянку розтинали та зважували.

Результати наведено на Фігурі 12, споживання їжі та маса тіла

На Фігурі 12 показано зміну споживання їжі та маси тіла з плином часу під час хронічного дослідження як функцію лікування. На Фігурі 12A показано динаміку споживання їжі між ацилюванням 3, 4 і 5, тоді як на Фігурі 12B показано втрату маси тіла, що опосередковується ацилюванням 3, 4 і 5. Очевидно, що всі три ацилювання дають значне зменшення маси тіла після 5 тижнів лікування, однак між ацилюванням 3, 4 і 5 не спостерігається різниці щодо ефективності маси тіла.

Результати на Фігурі 13, OGTT та адипозна тканина

На Фігурі 13 показані результати OGTT з відповідним iAUC (OGTT) (Фігура A + B), а також маса трьох різних адипозних тканин, епідидимальної, пахової та періренальної (Фігура 13C-E) та маса тіла на кінець дослідження (Фігура 13F). Лікування ацилюванням 3 призводило до значного зменшення iAUC (OGTT), розміру епідидимальної WAT, розміру періренальної WAT та маси тіла, які досліджували. Лікування ацилюванням 4 та 5 призвело до значного зменшення iAUC (OGTT), розміру епідидимальної WAT та маси тіла в кінці дослідження, але не розміру періренальної WAT. Жодне лікування не зменшило суттєво розмір пахової WAT. Ацилювання 3 виявилося дещо кращим відносно носія порівняно з 4/5, але не було значних відмінностей між групами лікування.

Результати на Фігурі 14, Конкурентне зв'язування ліганду sCT I-125

Щоб дослідити, чи можна покращену ефективність при інтенсивній терапії ацилювання 4 та 5 транслювати на людину, було проведено аналіз конкурентного зв'язування ліганду для вивчення зв'язування ацилювання з сироватковим альбуміном у гризунів та людини. На Фігурі 14 показано конкурентне зв'язування KBP-066A11.03 та KBP-066A11.05 з радіоміченим кальцитоніном лосося I-125 (NEX423, Perkin Elmer) у 2% сироватковому альбуміні від гризунів

(RSA) (Фігура 4A) або 2% сироватковому альбуміні від людини (HSA) (Фігура 4B). Коли аналіз проводиться з 2% HSA, немає різниці в EC_{50} між ацилюваннями 3 і 5. Однак, коли аналіз проводився в RSA, ацилювання 5 зміщувало IC50 додатково направо, що вказує на сильнішу спорідненість до RSA в аналізі. Отже, покращена ефективність, яка спостерігається при інтенсивній терапії у гризунів, є, швидше за все, явищем, характерним лише для гризунів, а не для людини.

Приклад 10 (Фігура 15)

Порівняльний ефект однократної дози 3 ацильованих варіантів у різних положеннях (9 положення "A09", 11 положення "A11", 12 положення "A12", 16 положення "A16", 18 положення "A18", 19 положення "A19" та 32 положення "A32") один до одного щодо споживання їжі та маси тіла у 20-тижневих HFD щурів SD.

KBP	Каркас	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-354	KBP-066	KBP-066A09.03	A9/3 ацилювання
KBP-356	KBP-066	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-386	KBP-066	KBP-066A12.03	A12/3 ацилювання
KBP-387	KBP-066	KBP-066A16.03	A16/3 ацилювання
KBP-388	KBP-066	KBP-066A16.03	A18/3 ацилювання
KBP-389	KBP-066	KBP-066A18.03	A19/3 ацилювання
KBP-390	KBP-066	KBP-066A19.03	A24/3 ацилювання
KBP-358	KBP-066	KBP-066A24.03	A32/3 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до тесту. Щурів рандомізували за масою на вісім груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 4 нмоль/кг (˜10-11 мкг/кг)). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували однією дозою пептиду або носія вранці з використанням підшкірного введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 годин, 48-72 години та 72-96 годин). Масу тіла вимірювали на початковому рівні та на 4 годину, 24 години, 48 годин, 72 години та 96 годин після підшкірної ін'єкції. Тестували два каркаса, KBP-066 та KBP-021.

Результати на Фігурі 15 - Споживання їжі та маса тіла

У термінах положення на каркасі, результати KBP-066 є такими. При 4 нмоль/кг при інтенсивній терапії (Фігура 5),положення A11 та A19 були двома найкращими положеннями при пригніченні споживання їжі протягом 72 годин та зменшення маси тіла протягом 96 годин. Третім найкращим положенням було A24, за яким слідували A18 та A16. Найменш потужним положенням ацилату був A12, який виглядає як невигідне положення ацилату, оскільки, здається, дещо заважає ефективності опосередкованої DACRA як споживання їжі, так і маси тіла.

Виходячи з цих даних, A11 та A19 є найкращими положеннями для ацилювання каркаса KBP-066.

Результати на Фігурі 16 - Споживання їжі та маса тіла

При використанні іншого каркаса, KBP-021, з тими ж експериментальними налаштуваннями, що і для KBP-066, схема положення була дещо іншою.

KBP	Каркас	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-312	KBP-021	KBP-021A09.03	A9/3 ацилювання
KBP-391	KBP-021	KBP-021A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-313	KBP-021	KBP-021A12.03	A12/3 ацилювання
KBP-314	KBP-021	KBP-021A16.03	A16/3 ацилювання
KBP-315	KBP-021	KBP-021A16.03	A18/3 ацилювання
KBP-316	KBP-021	KBP-021A18.03	A19/3 ацилювання
KBP-317	KBP-021	KBP-021A19.03	A24/3 ацилювання
KBP-318	KBP-021	KBP-021A24.03	A32/3 ацилювання

При рівні 3 нмоль/кг при інтенсивній терапії (Фігура 6) положення A11 та A19 були безумовно двома найкращими положеннями при пригніченні споживання їжі протягом 72 годин та зменшення маси тіла протягом 96 годин, як те, що спостерігалося для каркаса KBP-066. Третім найкращим положенням було A18, але воно набагато поступалося A11 та A19. Положення A24 було кращим за носія, але навіть приблизно не дорівнювало тому що спостерігалося для каркаса KBP-066. Положення A16, A12 і A09 не змогли відділитися від носія ні за прийманням їжі, ні за масою тіла, що припускає, що положення, які були ацильовані, були невигідними,

оскільки вони визначали пептидну активність.

Однак, як видно з таблиці характеристик in vitro 4.3, A19 та A18 мають значні проблеми з точки зору потенціалу фібриляції в поєднанні з KBP-021, що робить A11 кращим положенням для ацилювання, коли мова йде про каркас KBP-021.

Приклад 11 (Фігури 17 та 18)

Додаткові дослідження були проведені для найбільш ефективних учасників інтенсивної терапії, ацильованих положень (A11 та A19) та дослідження з використанням повторних доз для порівняльного ефекту ацилювань з однаковим ацилюванням та каркасом, а саме 3 ацилювання та KBP-066, відповідно.

Споживання їжі та маса тіла досліджувались при хронічній терапії (п'ятитижневе дослідження) у 20-тижневих щурів SD, яких годували HFD протягом 8 тижнів до початку дослідження.

KBP	Каркас	Положення ацилювання	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-356	KBP-066	A11	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-389	KBP-066	A19	KBP-066A19.03	A19/3 ацилювання

Дотримувались експериментального протоколу, як описано вище в Прикладі 9. Стисло, щурів поміщали в клітки по два і два, і їх рандомізували за масою на групи лікування (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 4 нмоль/кг (ˆ14 мкг/кг)). Споживання їжі та масу тіла контролювали щодня протягом 35 днів. В кінці дослідження проводили OGTT з подальшим припиненням у тварини, в якій адипозну тканину виймали та зважували.

Результати на Фігурі 17 - Споживання їжі та маса тіла для A11 проти A19 при хронічній терапії

Фігура 17 показує зміну споживання їжі (Фігура 17A) та маси тіла (Фігура 17B) з часом під час хронічного дослідження як функцію лікування. Очевидно, що як A11, так і A19 пригнічують споживання їжі подібним чином і дають суттєве зменшення маси тіла після 5 тижнів лікування, однак, відсутня різниця між положеннями A11 та A19 з точки зору ефективності для маси тіла.

Результати на Фігурі 18, OGTT та адипозна тканина

На Фігурі 18 показані результати OGTT з відповідним iAUC (OGTT) (Фігура A + B), а також маса трьох різних адипозних тканин, епідидимальної, пахової та перинальної (Фігура 18C-E) та маса тіла на кінець дослідження (Фігура 18F). Лікування в положенні A11 призвело до значного зменшення iAUC (OGTT), розміру епідидимальної WAT, розміру перинальної WAT та маси тіла, як було досліджено. Лікування положенням A19 призвело до значного зменшення iAUC (OGTT), розміру епідидимальної WAT та маси тіла як дослідження, але не перинальної WAT. Жодне лікування не зменшило суттєво розмір пахової WAT. Положення A11 мало трохи кращі показники відносно носія порівняно з положенням A19, але не було суттєвої різниці між групами лікування.

Приклад 12 (Фігура 19)

Порівняльний ефект однократної дози трьох варіантів ацильованого лінкера (3, 7 та 8) при однаковому положенні та каркасі, A11 та KBP-066, відповідно, на споживання їжі та масу тіла при інтенсивній терапії у 20-тижневих щурів SD, які годували HFD, за 8 тижнів до експерименту.

KBP	Каркас	Довжина ацилювання	Лінкер ацилювання	Аннотація	Положення/Ацилювання
KBP-356	KBP-066	C18 дикислота	OEG-OEG-γGLU	KBP-066A11.03	A11/3 ацилювання
KBP-385	KBP-066	C18 дикислота	OEG-OEG-OEG-γGLU	KBP-066A11.07	A11/7 ацилювання
KBP-384	KBP-066	C18 дикислота	OEG-γGLU	KBP-066A11.08	A11/8 ацилювання

Щурів поміщали в одиночну клітку за чотири дні до тесту. Щурів рандомізували за масою на вісім груп (носій (0,9% NaCl), KBP (дози: 4 нмоль/кг (ˆ13-14 мкг/кг)). Вони голодували протягом ночі, а потім їх лікували одноразовою дозою пептиду або носія вранці з використанням підшкірного введення. Споживання їжі контролювали з наступними інтервалами (0-4 години, 4-24 години, 24-48 годин, 48-72 години та 72-96 годин). Масу тіла вимірювали на початковому рівні та через 4 години, 24 години, 48 годин, 72 години та 96 годин після підшкірної ін'єкції.

Результати на Фігурі 19 - споживання їжі та маса тіла

Всі три протестовані лінкери добре функціонували за умов інтенсивної терапії, і всі аттенуювали споживання їжі (Фігура 19A) протягом 72 годин перед поверненням симптомів. Ацилювання 3 було трохи кращим, ніж 7 і 8 через 96 годин. Це було очевидно з відповідної втрати маси тіла (Фігура 19B), де ацилювання 3 відділяється від ацилювання 7 та 8 на початку (24 години) і продовжує відділятися у два наступні моменти часу, 72 години та 96 годин. Додатково, що стосується потенціалу фібриляції (Таблиця 4.4), ацилювання 8, мабуть, має деякі незначні тенденції, які можуть ускладнити подальшу розробку сполуки з використанням цього типу ацилювання.

ПІДСУМОК РЕЗУЛЬТАТІВ ПРИКЛАДІВ 7-12

Довжина ацилювань

Поєднані дані з Фігур 11-14 та Таблиці 4.1 дозволяють припустити, що ацилювання, 3, 4 та 5, в діапазоні від дикислоти C18 до дикислоти C22, є взаємозамінними при розробці ацильованих пептидів для режиму дозування один раз на тиждень у людини.

Отже, C18, C20 та C22 дикислоти є переважною тривалістю ацилювання для цього винаходу.

Положення ацилювання

Поєднані дані з Фігур 15, 17 та 18 продемонстрували, що A19 може мати незначний край при інтенсивній терапії, тоді як A11 має невеликий край при хронічній терапії при використанні каркаса KBP-066 та ацилювання 3.

Ані A11, ані A19 не мали проблем з фібриляцією в поєднанні з каркасом KBP-066 (Таблиця 4.2)

Загалом, ці дані свідчать про те, що положення ацилювань A11 і A19 разом з KBP-066 є двома найкращими універсальними положеннями для ацилювання для розробки режиму дозування один раз на тиждень у людини.

Отже, A11 та A19 є кращими положеннями для ацилювання KBP-066.

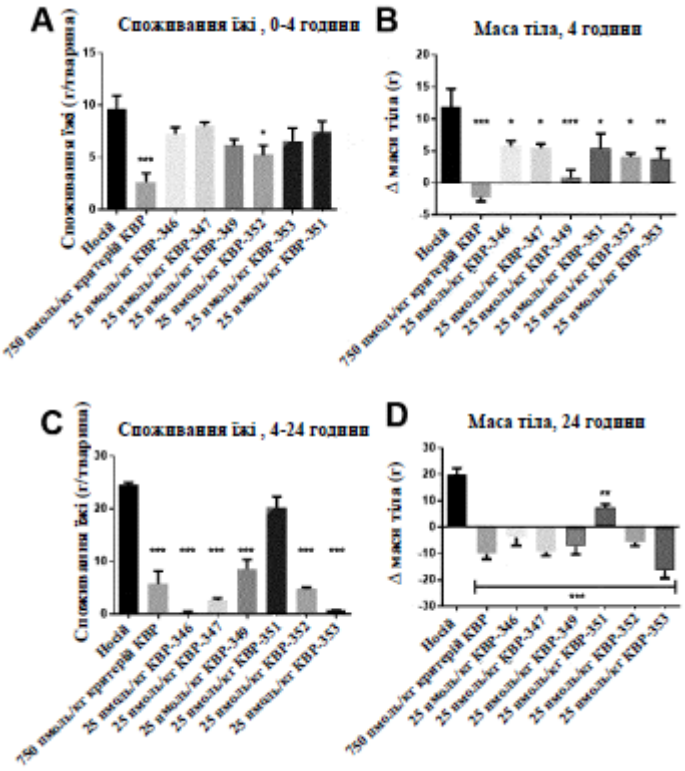
Аналогічно, виходячи з Таблиці 4.3 та Фігури 16, очевидно, що A11 та A19 є двома переважними положеннями ацилювання у поєднанні з KBP-021.

Однак, оскільки A19 дуже схильний до фібриляції в цій терапії, A11 з 3 ацилюванням є найкращим положенням ацилювання і довжиною для каркаса KBP-021 на основі загальної продуктивності.

Лінкер ацилювання

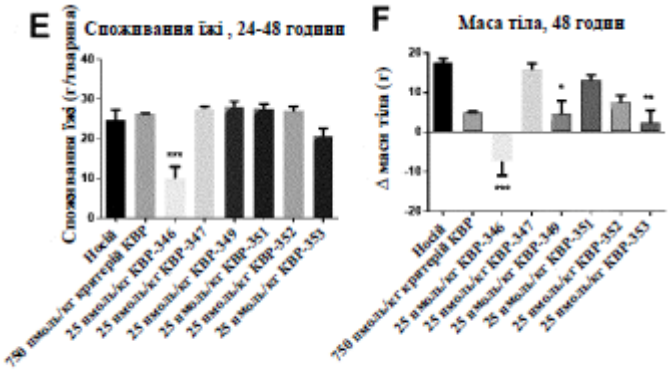
Засновуючись на цьому тесті та Таблиці 4.4 виявляється, що лінкер OEG-OEG-γGLU є оптимальним лінкером, оскільки його скорочення породжує потенційні проблеми фібриляції, а його подовження в кращому випадку нічого не робить. Додатково, як продемонстровано на Фігурі 19, лінкер OEG-OEG-γGLU також був найкращим при інтенсивній терапії, in vivo, що робить його загальним переважним лінкером ацилювання.

У цій заявці, якщо прямо не вказано інше, термін "або" вживається у значенні оператора, який повертає справжнє значення, коли виконується одна або обидві заявлені умови, на відміну від оператора "ексклюзивний або", який вимагає, щоб виконувалася лише одна з умов. Термін "що містить" вживається у значенні "включаючи", а не як "що складається з". Усі попередні доктрини, визнані вище, цим включені у дану заявку в якості посилання.

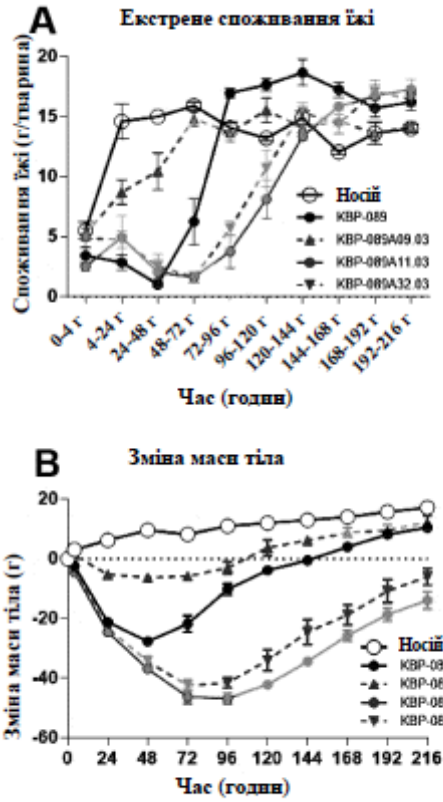


Фіг. 1

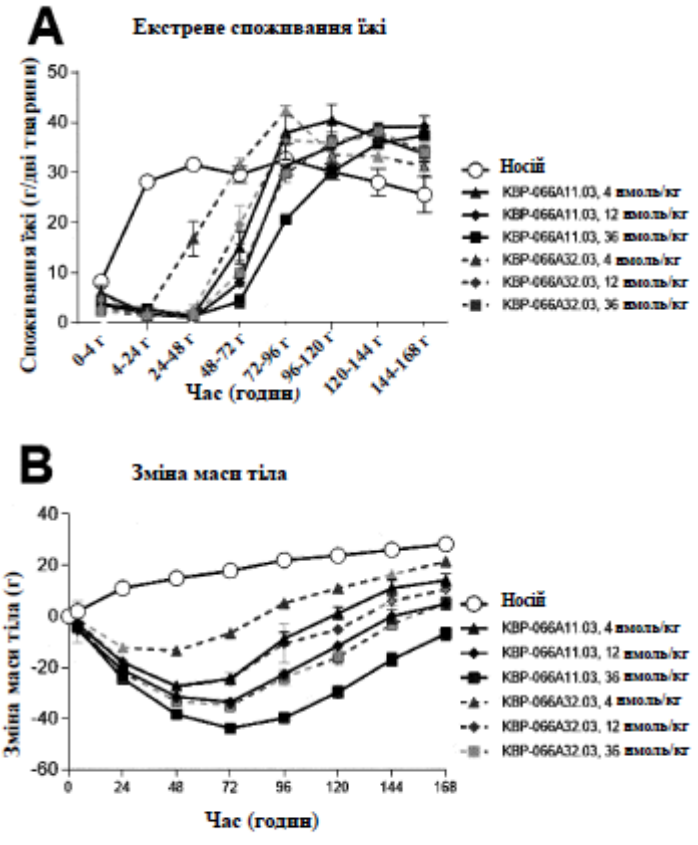
5



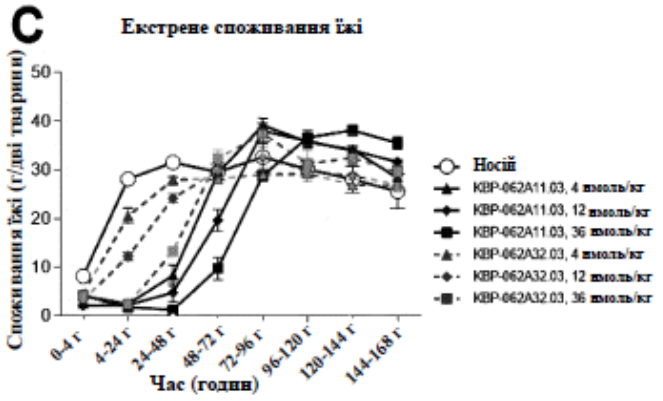
Фіг. 1 (продовження)

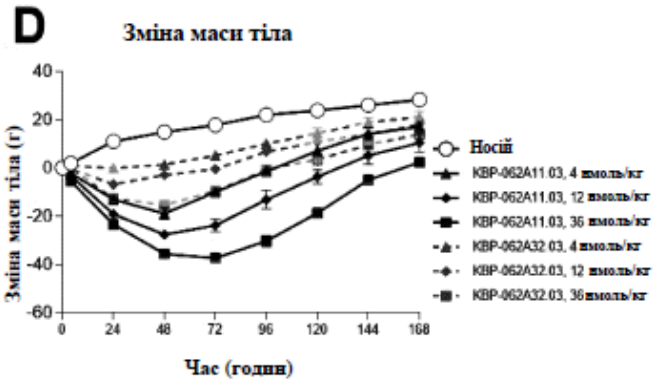

A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/тварина)
Носій
KBP-089
KBP-089A09.03
KBP-089A11.03
KBP-089A32.03
0-4 г
4-24 г
24-48 г
48-72 г
72-96 г
96-120 г
120-144 г
144-168 г
168-192 г
192-216 г
Час (годин)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Носій
KBP-089
KBP-089A09.03
KBP-089A11.03
KBP-089A32.03
Час (годин)

Фіг. 2

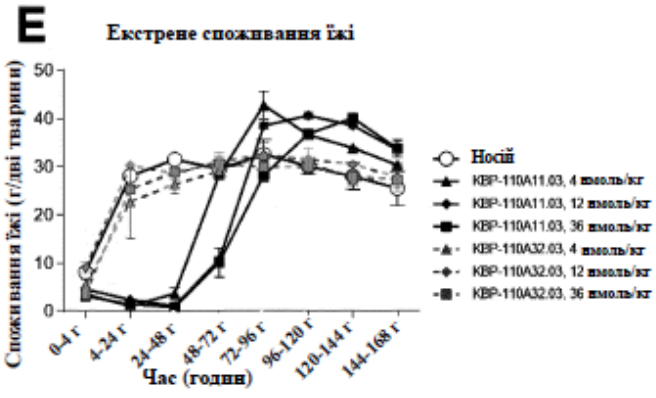

A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/дві тварини)
Носій
KBP-066A11.03, 4 ммоль/кг
KBP-066A11.03, 12 ммоль/кг
KBP-066A11.03, 36 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 4 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 12 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 36 ммоль/кг
0-4 г
4-24 г
24-48 г
48-72 г
72-96 г
96-120 г
120-144 г
144-168 г
Час (годин)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Носій
KBP-066A11.03, 4 ммоль/кг
KBP-066A11.03, 12 ммоль/кг
KBP-066A11.03, 36 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 4 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 12 ммоль/кг
KBP-066A32.03, 36 ммоль/кг
Час (годин)

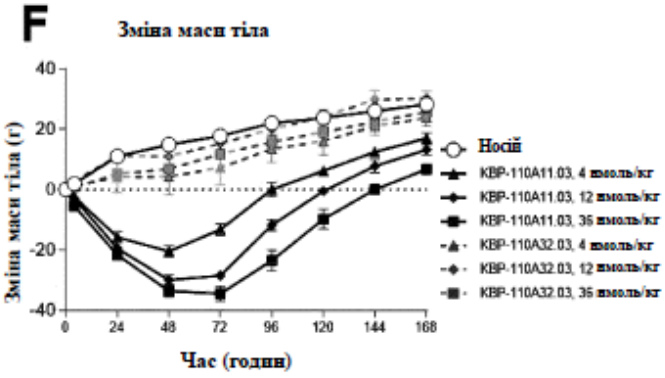
Фіг. 3



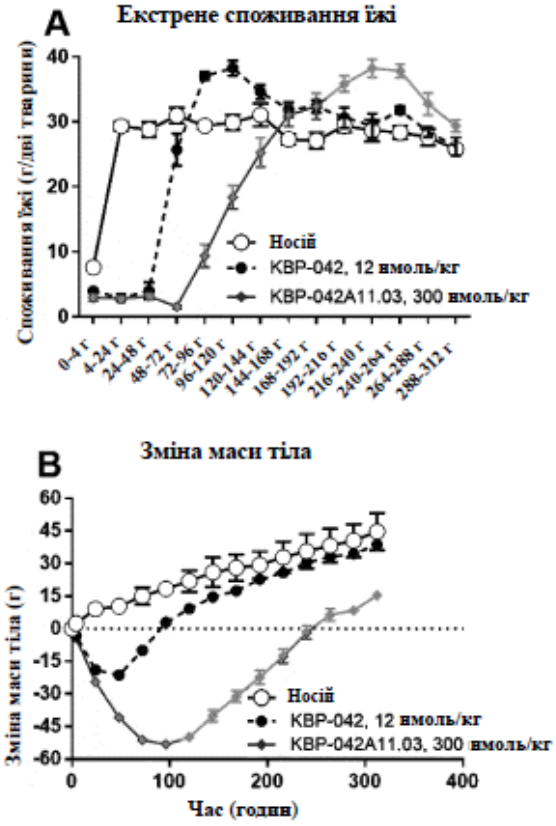


Фіг. 3 (продовження)

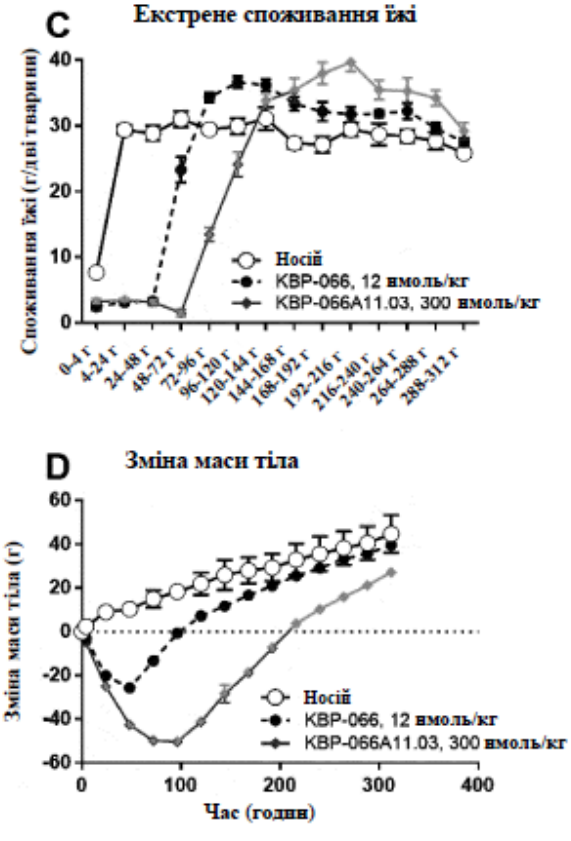




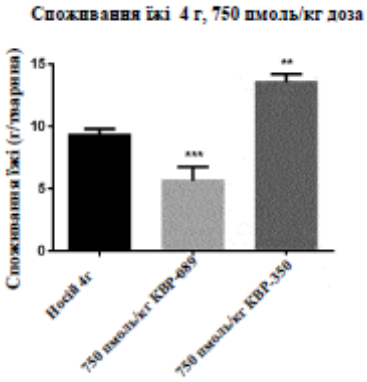
Фіг. 3 (продовження)



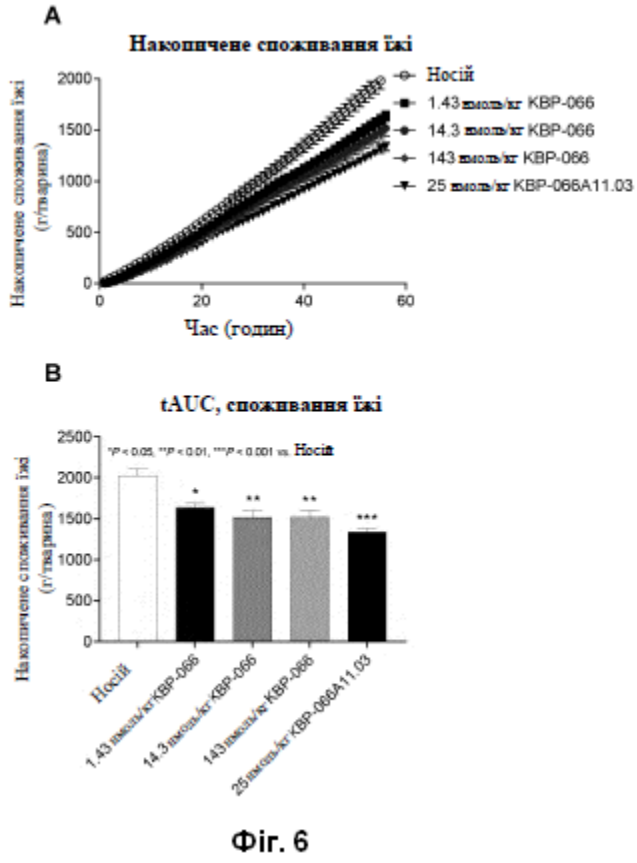
Фіг. 4



Фіг. 4 (продовження)

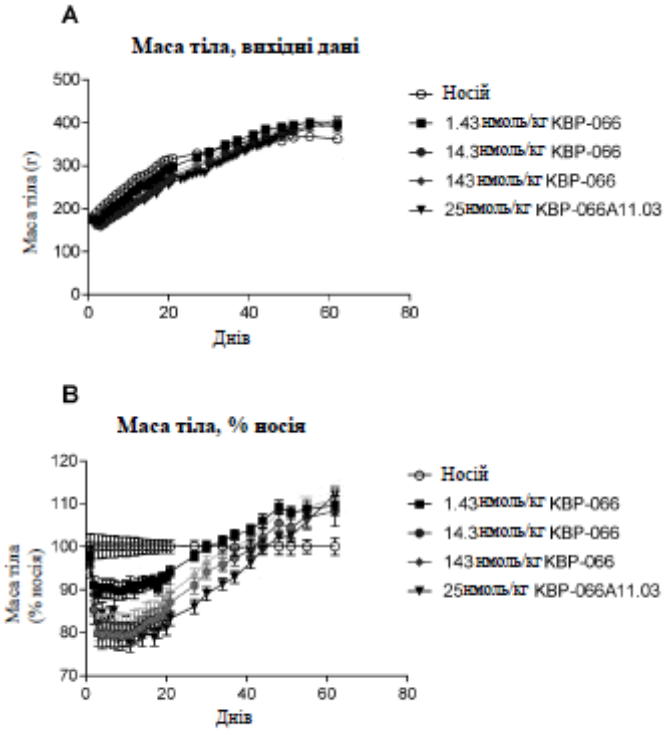

Споживання їжі 4 г, 750 ммоль/кг доза
Споживання їжі (г/тварина)
15
10
5
0
**
***
Носій 4г
750 ммоль/кг KBP-089
750 ммоль/кг KBP-350

Фіг. 5

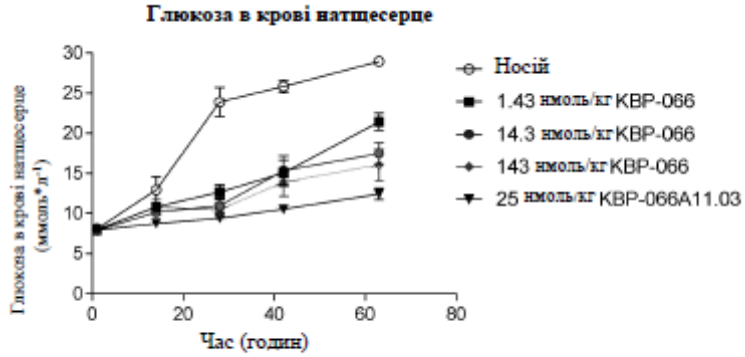

A
Накопичене споживання їжі
Накопичене споживання їжі (г/тварина)
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
Час (годин)
Носій
1.43 ммоль/кг KBP-066
14.3 ммоль/кг KBP-066
143 ммоль/кг KBP-066
25 ммоль/кг KBP-066A11.03
B
tAUC, споживання їжі
*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 vs. Носій
Накопичене споживання їжі (г/тварина)
2500
2000
1500
1000
500
0
*
**
**
***
Носій
1.43 ммоль/кг KBP-066
14.3 ммоль/кг KBP-066
143 ммоль/кг KBP-066
25 ммоль/кг KBP-066A11.03

Фіг. 6

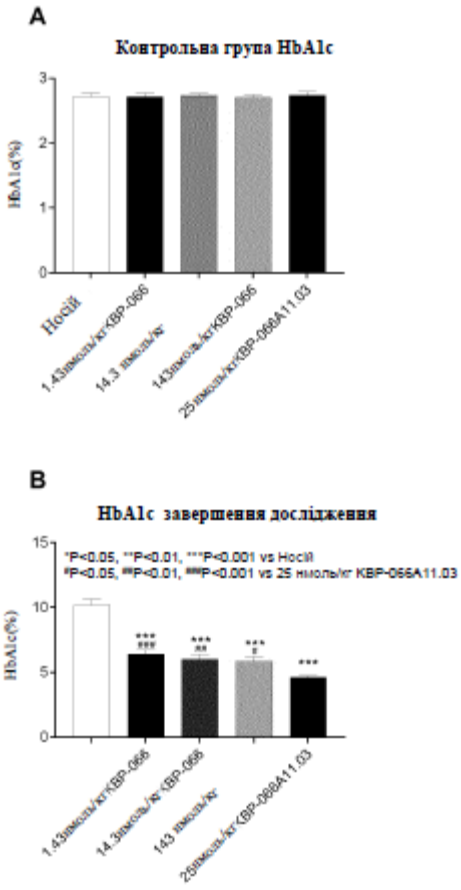
5


A
Маса тіла, вихідні дані
Маса тіла (г)
Днів
Носій
1.43 нмоль/кг KBP-066
14.3 нмоль/кг KBP-066
143 нмоль/кг KBP-066
25 нмоль/кг KBP-066A11.03
B
Маса тіла, % носія
Маса тіла (% носія)
Днів
Носій
1.43 нмоль/кг KBP-066
14.3 нмоль/кг KBP-066
143 нмоль/кг KBP-066
25 нмоль/кг KBP-066A11.03

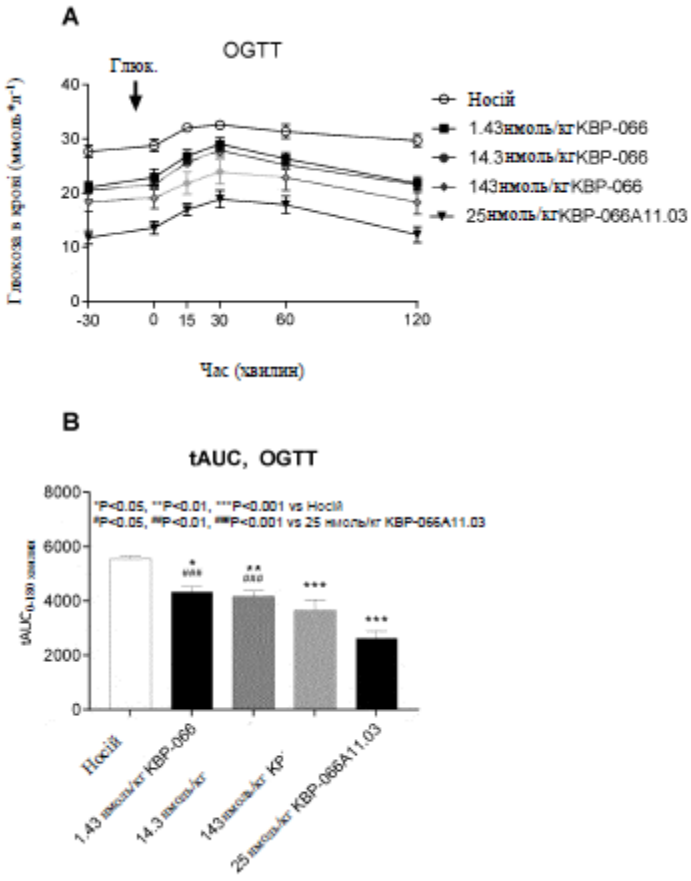
Фіг. 7


Глюкоза в крові натщесерце
Глюкоза в крові натщесерце (ммоль*л-1)
Час (годин)
Носій
1.43 нмоль/кг KBP-066
14.3 нмоль/кг KBP-066
143 нмоль/кг KBP-066
25 нмоль/кг KBP-066A11.03

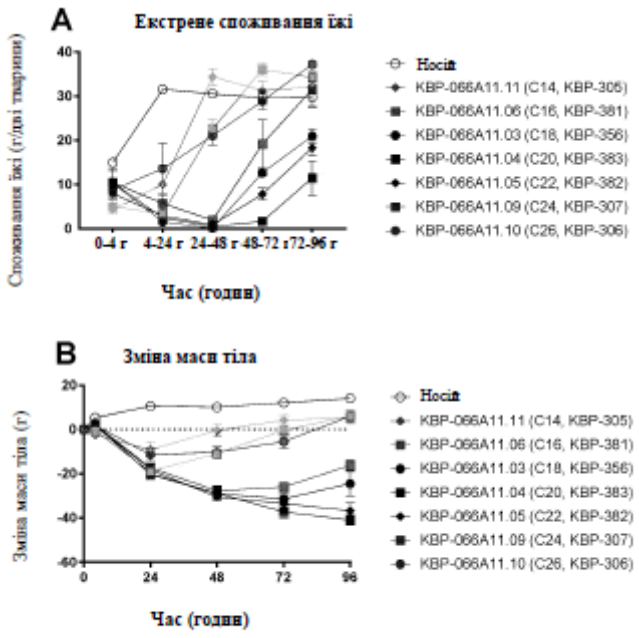
Фіг. 8


A
Контрольна група HbA1c
HbA1c(%)
Носій
1,43нмоль/кгKBP-066
14,3 нмоль/кг
143нмоль/кгKBP-066
25нмоль/кгKBP-066A11.03
B
HbA1c завершення дослідження
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs Носій
#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 vs 25 нмоль/кг KBP-066A11.03
HbA1c(%)
1,43нмоль/кгKBP-066
14,3нмоль/кг KBP-066
143 нмоль/кг
25нмоль/кгKBP-066A11.03

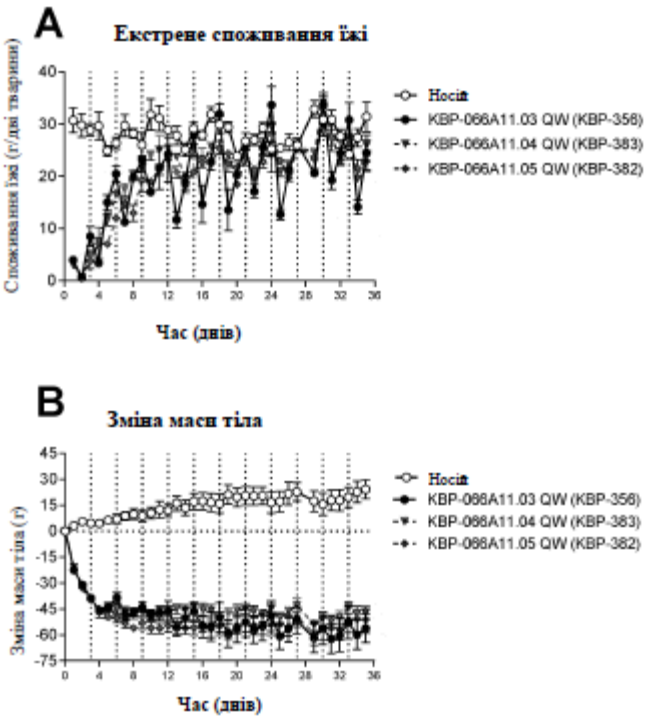
Фіг. 9


A
OGTT
Глюк.
Глюкоза в крові (ммоль*л-1)
Час (хвилин)
Носій
1.43нмоль/кгKBP-066
14.3нмоль/кгKBP-066
143нмоль/кгKBP-066
25нмоль/кгKBP-066A11.03
B
tAUC, OGTT
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs Носій
#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 vs 25 нмоль/кг KBP-066A11.03
Носій
1.43 нмоль/кг KBP-066
14.3 нмоль/кг
143нмоль/кг KP
25 нмоль/кг KBP-066A11.03

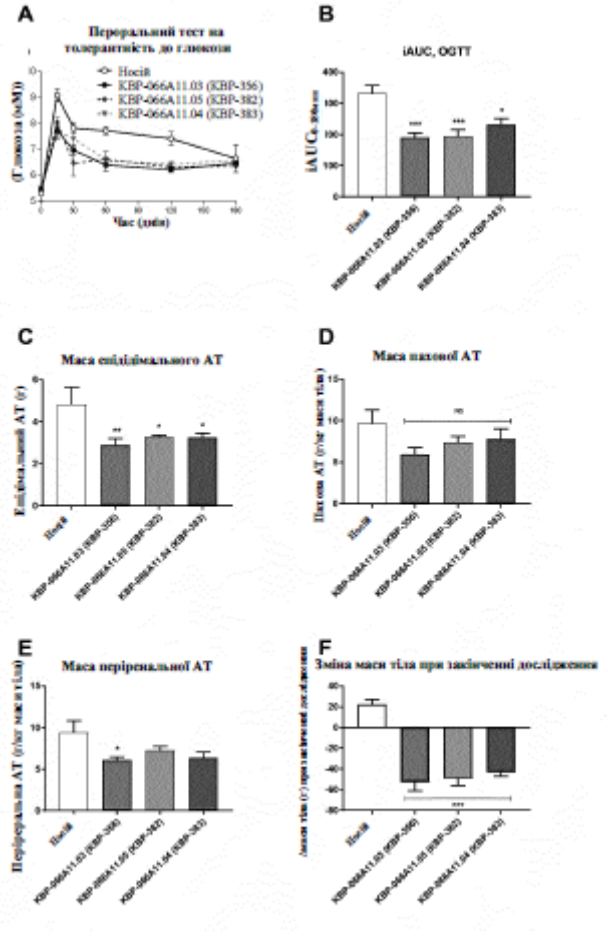
Фіг. 10


A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/день тварини)
0-4 г
4-24 г
24-48 г
48-72 г
72-96 г
Час (годин)
Носій
KBP-066A11.11 (C14, KBP-305)
KBP-066A11.06 (C16, KBP-381)
KBP-066A11.03 (C18, KBP-356)
KBP-066A11.04 (C20, KBP-383)
KBP-066A11.05 (C22, KBP-382)
KBP-066A11.09 (C24, KBP-307)
KBP-066A11.10 (C26, KBP-306)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Час (годин)

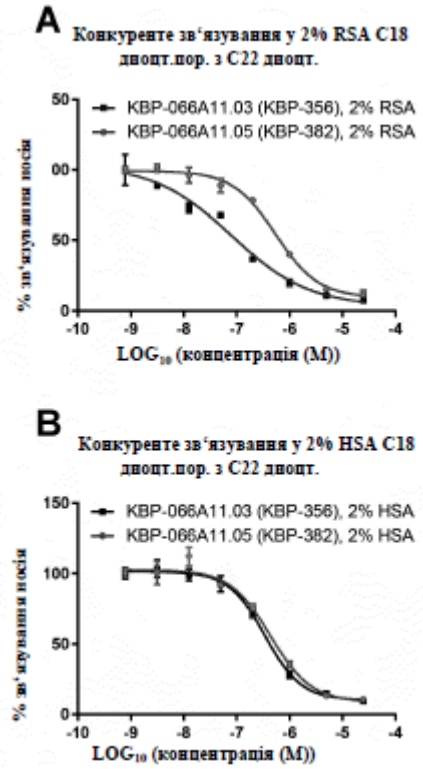
Фіг. 11


A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/дві тварини)
Час (днів)
Носій
KBP-066A11.03 QW (KBP-356)
KBP-066A11.04 QW (KBP-383)
KBP-066A11.05 QW (KBP-382)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Час (днів)
Носій
KBP-066A11.03 QW (KBP-356)
KBP-066A11.04 QW (KBP-383)
KBP-066A11.05 QW (KBP-382)

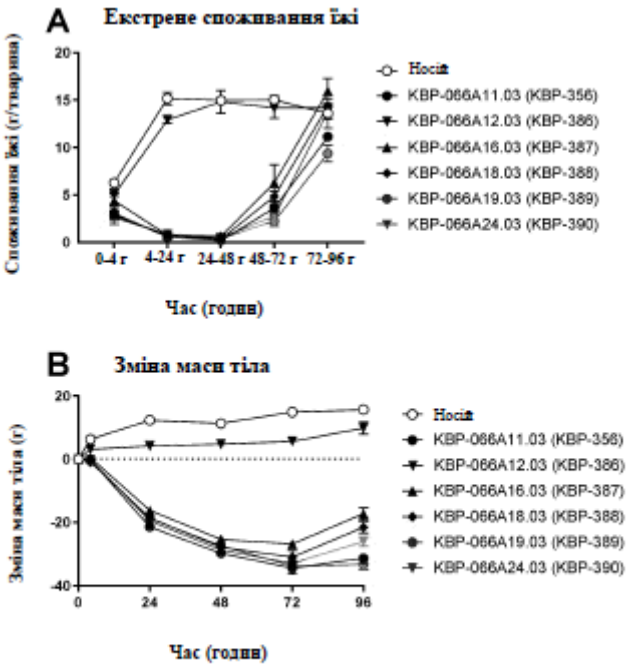
Фіг. 12


A
Пероральний тест на толерантність до глюкози
Носій
KBP-066A11.03 (KBP-356)
KBP-066A11.05 (KBP-382)
KBP-066A11.04 (KBP-383)
Час (дні)
B
iAUC, OGTT
C
Маса епідідимального АТ
D
Маса пахової АТ
E
Маса перірenальної АТ
F
Зміна маси тіла при закінченні дослідження

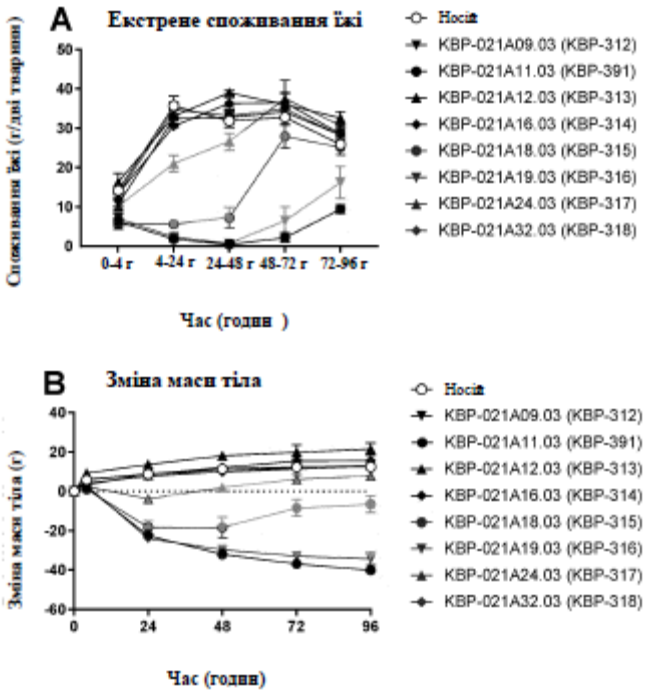
Фіг. 13


A
Конкуренте зв'язування у 2% RSA C18 диопт.пор. з C22 диопт.
KBP-066A11.03 (KBP-356), 2% RSA
KBP-066A11.05 (KBP-382), 2% RSA
% зв'язування носія
LOG10 (концентрація (М))
B
Конкуренте зв'язування у 2% HSA C18 диопт.пор. з C22 диопт.
KBP-066A11.03 (KBP-356), 2% HSA
KBP-066A11.05 (KBP-382), 2% HSA
% зв'язування носія
LOG10 (концентрація (М))

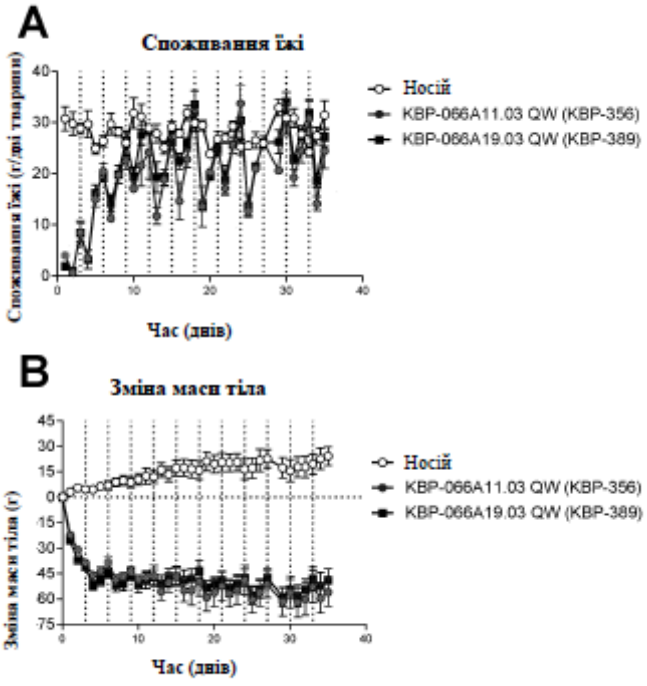
Фіг. 14


A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/тварина)
Носій
KBP-066A11.03 (KBP-356)
KBP-066A12.03 (KBP-386)
KBP-066A16.03 (KBP-387)
KBP-066A18.03 (KBP-388)
KBP-066A19.03 (KBP-389)
KBP-066A24.03 (KBP-390)
0-4 г
4-24 г
24-48 г
48-72 г
72-96 г
Час (годин)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Носій
KBP-066A11.03 (KBP-356)
KBP-066A12.03 (KBP-386)
KBP-066A16.03 (KBP-387)
KBP-066A18.03 (KBP-388)
KBP-066A19.03 (KBP-389)
KBP-066A24.03 (KBP-390)
Час (годин)

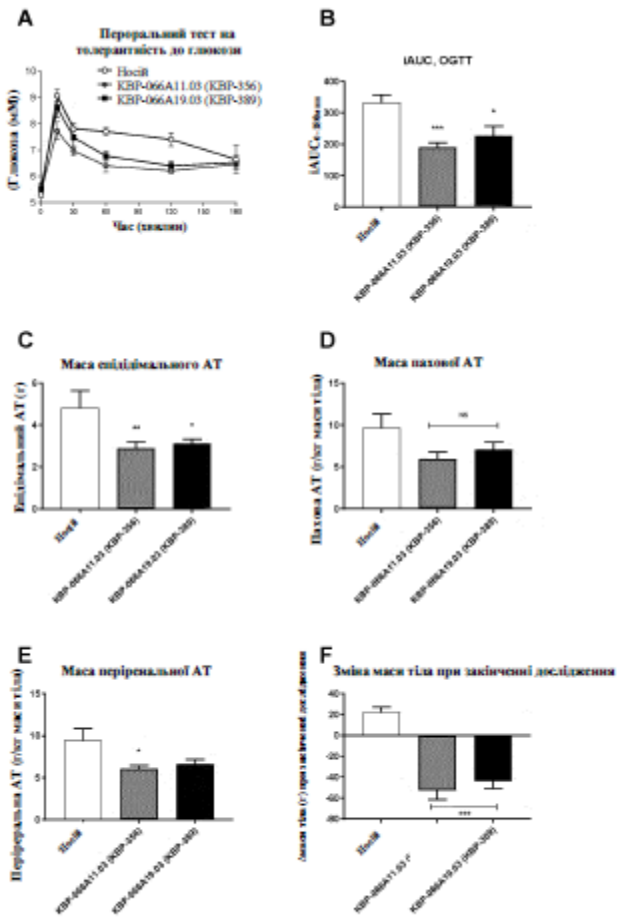
Фіг. 15


A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/дні тварини)
0-4 г
4-24 г
24-48 г
48-72 г
72-96 г
Час (годин)
Носій
KBP-021A09.03 (KBP-312)
KBP-021A11.03 (KBP-391)
KBP-021A12.03 (KBP-313)
KBP-021A16.03 (KBP-314)
KBP-021A18.03 (KBP-315)
KBP-021A19.03 (KBP-316)
KBP-021A24.03 (KBP-317)
KBP-021A32.03 (KBP-318)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Час (годин)
Носій
KBP-021A09.03 (KBP-312)
KBP-021A11.03 (KBP-391)
KBP-021A12.03 (KBP-313)
KBP-021A16.03 (KBP-314)
KBP-021A18.03 (KBP-315)
KBP-021A19.03 (KBP-316)
KBP-021A24.03 (KBP-317)
KBP-021A32.03 (KBP-318)

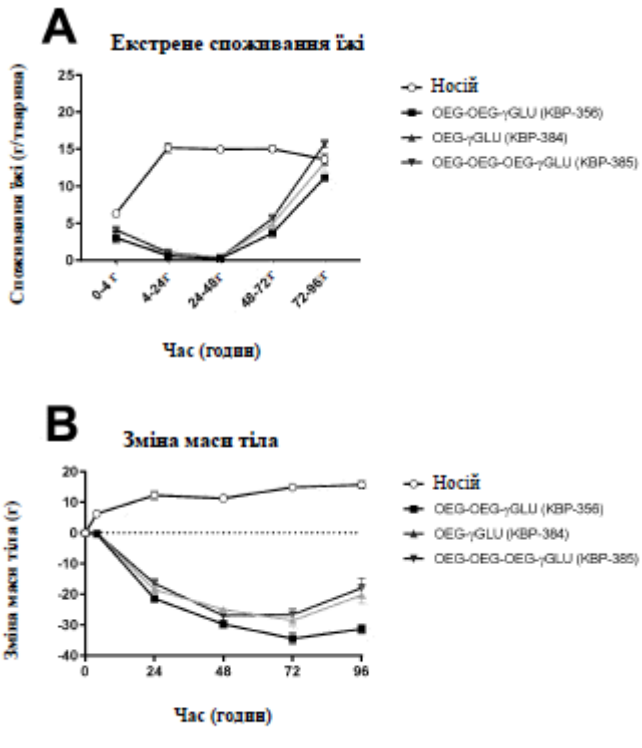
Фіг. 16


A
Споживання їжі
Споживання їжі (г/дні тварини)
Час (днів)
Носій
KBP-066A11.03 QW (KBP-356)
KBP-066A19.03 QW (KBP-389)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Час (днів)
Носій
KBP-066A11.03 QW (KBP-356)
KBP-066A19.03 QW (KBP-389)

Фіг. 17


A
Пероральний тест на толерантність до глюкози
Носій
KBP-066A11.03 (KBP-356)
KBP-066A19.03 (KBP-389)
Час (хвилин)
B
iAUC, OGTT
C
Маса епідідимального АТ
D
Маса пахової АТ
E
Маса періренальної АТ
F
Зміна маси тіла при закінченні дослідження

Фіг. 18


A
Екстрене споживання їжі
Споживання їжі (г/тварина)
Час (годин)
Носій
OEG-OEG-γGLU (KBP-356)
OEG-γGLU (KBP-384)
OEG-OEG-OEG-γGLU (KBP-385)
B
Зміна маси тіла
Зміна маси тіла (г)
Час (годин)

Фіг. 19

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> KEY BIOSCIENCE AG

<120> АЦИЛЬОВАНИЙ МІМЕТИК КАЛЬЦИТОНІНУ

<130> P20204WO

<140> PCT/EP2019/072533
<141> 2019-08-22

<150> GB 1813678.8
<151> 2018-08-22

<160> 189

<170> Патентна версія 3.5

<210> 1
<211> 32
<212> Білок
<213> Salmo salar

<400> 1
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 2
<211> 32
<212> Білок
<213> Невідомо

<220>
<223> Опис Невідомого:
Eel послідовність кальцитоніну

<400> 2
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 3
<211> 32
<212> Білок
<213> Gallus gallus

<400> 3
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 4
<211> 32
<212> Білок

<213> Mus sp.

<400> 4
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ser Ile Gly Val Glu Ala Pro
20 25 30

<210> 5
<211> 32
<212> Білок
<213> Rattus sp.

<400> 5
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ser Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 6
<211> 32
<212> Білок
<213> Equus caballus

<400> 6
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 7
<211> 32
<212> Білок
<213> Невідомо

<220>
<223> Опис Невідомого:
Canine послідовність кальцитоніну

<400> 7
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Thr Tyr Ser Lys Asp Leu
1 5 10 15

Asn Asn Phe His Thr Phe Ser Gly Ile Gly Phe Gly Ala Glu Thr Pro
20 25 30

<210> 8
<211> 32
<212> Білок
<213> Невідомо

<220>
<223> Опис Невідомого:
Canine послідовність кальцитоніну

<400> 8

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 9
<211> 32
<212> Білок
<213> Sus scrofa

<400> 9
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Ser Ala Tyr Trp Arg Asn Leu
1 5 10 15

Asn Asn Phe His Arg Phe Ser Gly Met Gly Phe Gly Pro Glu Thr Pro
20 25 30

<210> 10
<211> 32
<212> Білок
<213> Homo sapiens

<400> 10
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 11
<211> 11
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
пептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (2)..(2)
<223> /замінити="Gly" або "Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (3)..(3)
<223> /замінити="Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="Val" або "AiB"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>

<221> САЙТ
<222> (1)..(11)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають
переваги по відношенню до вказаних в анотаціях
до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 11
Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa
1 5 10

<210> 12
<211> 19
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
пептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (2)..(2)
<223> /замінити="Gly" або "Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (3)..(3)
<223> /замінити="Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="Val" або "AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)
<223> /замінити="Lys" або "Thr" або "Ala" або "Lys-Ac"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (12)..(12)
<223> /замінити="Tyr"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (13)..(13)
<223> /замінити="Thr" або "Trp" або "Tyr"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (14)..(14)
<223> /замінити="Lys" або "Arg" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (15)..(15)
<223> /замінити="Glu" або "Asn"

<220>

<221> ВАРІАНТ
<222> (16)..(16)
<223> /замінити="Phe"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (17)..(17)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (18)..(18)
<223> /замінити="Lys" або "Asn"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(19)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 12
Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa

<210> 13
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (2)..(2)
<223> /замінити="Gly" або "Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (3)..(3)
<223> /замінити="Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="Val" або "AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)

<223> /замінити="Lys-Ac" або "Lys" або "Thr" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (12)..(12)
<223> /замінити="Tyr"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (13)..(13)
<223> /замінити="Thr" або "Trp" або "Tyr"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (14)..(14)
<223> /замінити="Lys" або "Arg" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (15)..(15)
<223> /замінити="Glu" або "Asn"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (16)..(16)
<223> /замінити="Phe"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (17)..(17)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (18)..(18)
<223> /замінити="Lys" або "Asn"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (19)..(19)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Phe" або "Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (20)..(20)
<223> /замінити="His" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (21)..(21)
<223> /замінити="Arg"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (22)..(22)
<223> /замінити="Phe"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (23)..(23)
<223> /замінити="Pro"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (24)..(24)
<223> /замінити="Lys" або "Gln" або "Arg"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (25)..(25)
<223> /замінити="Ile" або "Met"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (26)..(26)
<223> /замінити="Asn" або "Asp" або "Gly" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (27)..(27)
<223> /замінити="Val" або "Phe" або "Ile"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (29)..(29)
<223> /замінити="Ala" або "Pro" або "Val"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (30)..(30)
<223> /замінити="Gly" або "Glu"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (31)..(31)
<223> /замінити="Thr" або "Ser"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(32)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 13
Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1   5   10   15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Ser Gly Thr Ser Thr Gly Ser Asn Ala Pro
            20   25   30

<210> 14
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
      поліпептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (2)..(2)
<223> /замінити="Gly" або "Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ

<222> (3)..(3)
<223> /замінити="Ser"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="Val" або "AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Lys" або "Thr" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (13)..(13)
<223> /замінити="Ser" або "Tyr"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (14)..(14)
<223> /замінити="Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (15)..(15)
<223> /замінити="Glu"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (17)..(17)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (18)..(18)
<223> /замінити="Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (19)..(19)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Phe" або "Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (20)..(20)
<223> /замінити="His" або "Ala"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (22)..(22)
<223> /замінити="Phe"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (24)..(24)
<223> /замінити="Gln" або "Arg"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(32)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних

прикладів"

<400> 14
Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 15
<211> 33
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (19)..(19)
<223> /замінити="Lys-Ac"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (27)..(27)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(33)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 15
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Xaa Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala
20 25 30

Pro

<210> 16
<211> 35
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (19)..(19)
<223> /замінити="Lys-Ac"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (29)..(29)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(35)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 16
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Xaa Xaa Xaa Thr Asp Val Gly Ala
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 17
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="AiB"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (11)..(11)
<223> /замінити="Lys-Ac" або "Lys"

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (19)..(19)
<223> /замінити="Lys-Ac"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (30)..(30)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(36)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 17

```
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1               5                   10                  15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Asp Val Gly
            20                  25                  30

Ala Asn Ala Pro
        35


<210> 18
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
      поліпептид


<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (8)..(8)
<223> /замінити="AiB"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> САЙТ
<222> (13)..(25)
<223> /примітка="This region may encompass one of the following
      sequences: SQDLHRLSNNFGA, SQDLHRLQTYGAI, або ANFLVHSSNNFGA"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Будь-яка амінокислота

<220>
<221> ВАРІАНТ
<222> (31)..(31)
<223> /замінити="Asn"

<220>
<221> САЙТ
<222> (1)..(37)
<223> /примітка="Залишки ВАРІАНТу надані в послідовності не мають переваги по
```

відношенню до вказаних в анотаціях до позицій ВАРІАНТу"

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 18
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 19
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний пептид

<400> 19
Ser Gln Asp Leu His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala
1 5 10

<210> 20
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний пептид

<400> 20
Ser Gln Asp Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile
1 5 10

<210> 21
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний пептид

<400> 21
Ala Asn Phe Leu Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala
1 5 10

<210> 22
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
пептид

<400> 22
Ser Gln Asp Leu His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala
1 5 10

<210> 23
<211> 13
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
пептид

<400> 23
Ser Gln Asp Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile
1 5 10

<210> 24
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 24
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 25
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 25
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 26
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 26
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 27
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 27
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 28
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 28
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 29
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 29
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

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

<210> 28
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 28
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 29
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 29
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 30
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 30
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 31
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 31
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 32
<211> 33
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 32
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala
20 25 30

Pro

<210> 33
<211> 35
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 33
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Thr Asp Val Gly Ala
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 34
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 34
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 35
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 35
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

<210> 36
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 36
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile Leu Ser Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 37
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 37
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro

<210> 38
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 38
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 39
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 39
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Gly Leu Ile Thr Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 40
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 40
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Asn Asn Phe Gly Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 41
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 41
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Arg Thr Thr Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 42
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 42
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Thr Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 43
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 43
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Gly Gly Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 44
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 44
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Lys Lys Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 45
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 45
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Lys Lys His Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 46

<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 46
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 47
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 47
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 48
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 48
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 49
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 49
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 50
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 50
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 51
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 51
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 52
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 53
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 53
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 54
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 54
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu

1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 55
<211> 33
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 55
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala
20 25 30

Pro

<210> 56
<211> 35
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 56
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Thr Asp Val Gly Ala
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 57
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 57
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 58
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 58
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 59
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 59
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile Leu Ser Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 60
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 60
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 61
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 61
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 62
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 62
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Gly Leu Ile Thr Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro

35

<210> 63
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 63
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Asn Asn Phe Gly Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 64
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 64
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Arg Thr Thr Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 65
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 65
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Thr Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 66
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 66
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Gly Gly Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 69
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 69
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 70
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 70
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 71
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 71
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 72
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<400> 72
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 73
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<400> 73
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 74
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<400> 74
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 75
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<400> 75
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 76
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<400> 76

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 77
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<400> 77
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 78
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 78
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 79
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 79
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 80
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 80
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 81
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело

<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 81
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Xaa Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 82
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 82
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Xaa
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 83
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 83
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro

20 25 30

<210> 84
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(жирна кислотоа C16 [пальмітат])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 84
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 85
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 85
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 86
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 86
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 87
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 88
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 88
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 89
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 89
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 90
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова
кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 90
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 91
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 91
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 92
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 92
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 93
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 93
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 94
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 94
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 95
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 95
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 96
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 96
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 97
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 97
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 98
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 98
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 99
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 99
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 100
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 100
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 101
<211> 38
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 101
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro Xaa
35

<210> 102
<211> 38
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Lys-Ac-(лінкер глутамінової кислоти)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 102
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro Xaa
35

<210> 103
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 103
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 104

<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 104
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Xaa Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 105
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 105
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 106
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 106
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 107
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 107
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 108
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>

<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переваж прикладів"

<400> 108
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 109
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переваж прикладів"

<400> 109
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Xaa Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 110
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової

кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 110
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 111
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 111
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

Lys Xaa

<210> 112
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C20 [ейкозандіоєва кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 112
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 113
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C22 [докозандіоєва кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 113
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 114
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C16 [гексадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 114
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 115
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 3xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 115
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 116
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>

<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 1xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 116
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 117
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(C24 diacid [Tetracosanedioic acid])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 117
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 118
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний

поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(C26 diacid [Hexacosanedioic acid])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 118
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 119
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C14 [тетрадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 119
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 120
<211> 32
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 120
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 121
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 121
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 122
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Xaa Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 123
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Xaa
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro

20 25 30

<210> 124
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 124
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 125
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 125
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 126
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C22 [докозандіоєва кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 126
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 127
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 127
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Xaa Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 128
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 128
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 129
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних

прикладів"

<400> 129
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Xaa Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 130
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 130
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 131
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C20 [ейкозандіоєва кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 131
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 132
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C22 [докозандіоева кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 132
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 133
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової
кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 133
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Xaa Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 134
<211> 32
<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 134
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Xaa
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 135
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 135
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

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

<210> 136
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 136
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 137
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C22 [докозандіоєва кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 137
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 138
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>

<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 138
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Xaa Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 139
<211> 34
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Lys-Ac-(амінокислоти 2xOEG, зв'язані разом із залишком глутамінової кислоти, приєднаним до N-кінця)-(дикислота C18 [октадеканденова кислота])

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 139
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

Lys Xaa

<210> 140
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 140
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 141
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 142
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 142
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Thr Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 143
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 143
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 144
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 144
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 145
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 145
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 146
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 146
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 147
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 147
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 148
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 148
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 149
<211> 33
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 149
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala
20 25 30

Pro

<210> 150
<211> 35
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 150
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Thr Asp Val Gly Ala
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 151
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 151
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 152
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 152
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 153
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 153
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile Leu Ser Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 154
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 154
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 155
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 155
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 156
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 156
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Gly Leu Ile Thr Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 157
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 157
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Asn Asn Phe Gly Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 158
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 158
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Arg Thr Thr Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 159
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 163
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 164
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 164
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 165
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 165
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 166
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 166
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 167
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних

<210> 170
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 170
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 171
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний
поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних
прикладів"

<400> 171
Cys Ala Ser Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

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

<210> 172
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний

поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 172
Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 173
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 173
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 174
<211> 33
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний

поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 174
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala
20 25 30

Pro

<210> 175
<211> 35
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 175
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Thr Asp Val Gly Ala
20 25 30

Asn Ala Pro
35

<210> 176
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 176
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Ser Ser Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 177
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 177
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 178
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 178
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Gly Ala Ile Leu Ser Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 179
<211> 37
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 179
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Lys Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ala Asn Ala Pro
35

<210> 180
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 180
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Ile Leu Ser Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 181
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 181
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Gly Leu Ile Thr Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 182
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 182
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Asn Asn Phe Gly Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 183
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 183
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Arg Thr Thr Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 184
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 184
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Thr Thr Asn Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 185
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 185
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Gly Gly Gln Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ala Asn Ala Pro
35

<210> 186
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)

<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 186
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1   5   10   15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Lys Lys Asn Thr Asp Val Gly
            20   25   30

Ala Asn Ala Pro
        35

<210> 187
<211> 36
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 187
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Asp Leu
1   5   10   15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys His Lys Lys His Thr Asp Val Gly
            20   25   30

Ala Asn Ala Pro
        35

<210> 188
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> AiB

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 188
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Xaa Leu Gly Arg Leu Ser Gln Asp Leu
1 5 10 15

His Arg Xaa Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

<210> 189
<211> 32
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Опис Штучної послідовності: Синтетичний поліпептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys-Ac

<220>
<221> джерело
<223> /примітка="Дивись поданий опис для детального опису замін та переважних прикладів"

<400> 189
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Lys Thr Asp Val Gly Ala Asn Ala Pro
20 25 30

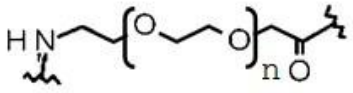
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Міметик кальцитоніну, який містить:
$CX_2X_3LSTCX_8LGX_{11}LX_{13}X_{14}X_{15}LX_{17}X_{18}X_{19}X_{20}TX_{22}PX_{24}TDVGANAP$,
де
X_2=A, G або S,
X_3=N або S,
X_8=M, V або AiB,
X_{11}=K_{Ac}, R або K,
X_{13}=T, S або Y,
X_{14}=Q або A,
X_{15}=D або E,
X_{17}=H або N,
X_{18}=R або K,
X_{19}=K_{Ac}, L, F або K,
X_{20}=Q, H або A,
X_{22}=Y або F,
X_{24}=K, Q або R,
де або X_{11}=K_{Ac}, або X_{19}=K_{Ac},
де або X_2 являє собою S і X_3 являє собою N, або X_2 являє собою G і X_3 являє собою N, або X_2 являє собою A і X_3 являє собою S,

і де K_{Ac} являє собою залишок лізину, де ε-аміногрупа бічного ланцюга ацильована ацильною групою, вибраною з будь-якої з таких:
C_{16} або довша жирна кислота,
C_{16} або довша жирна дикислота,
лінкер-C_{16} або довша жирна кислота, або
лінкер-C_{16} або довша жирна дикислота.

2. Міметик кальцитоніну за п. 1, який **відрізняється** тим, що
X_{11} являє собою R або K, X_{17} являє собою H, X_{18} являє собою K, X_{19} являє собою K_{Ac} і X_{20} являє собою Q або A.

3. Міметик кальцитоніну за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що лінкер містить залишок глутамінової кислоти та/або амінокислотний лінкер олігоетиленгліколю (OEG), що містить одну амінокислоту OEG або дві чи більше амінокислоти OEG, зв'язані між собою, де зазначена амінокислота OEG являє собою:



,

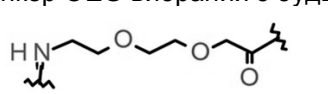
де n дорівнює від 1 до 10.

4. Міметик кальцитоніну за п. 3, який **відрізняється** тим, що амінокислотний лінкер OEG містить від двох до шести амінокислот OEG, зв'язаних між собою.

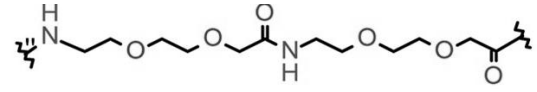
5. Міметик кальцитоніну за п. 3 або 4, який **відрізняється** тим, що вказаний амінокислотний лінкер OEG додатково містить один або більше залишків глутамінової кислоти, зв'язаних з амінокінцем або карбоксильним кінцем амінокислотного лінкера OEG.

6. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 3-5, який **відрізняється** тим, що n дорівнює 1.

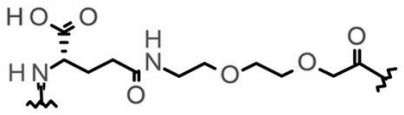
7. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 2-6, який **відрізняється** тим, що амінокислотний лінкер OEG вибраний з будь-якого з таких:



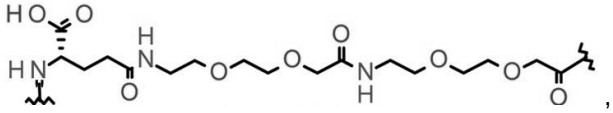
,



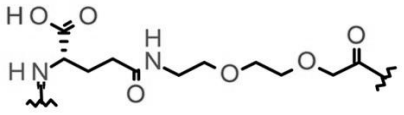
,



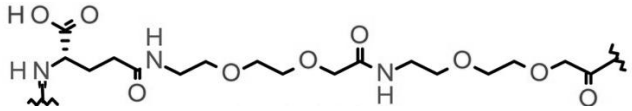
,



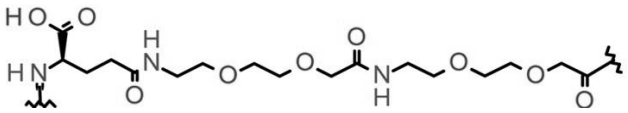
,



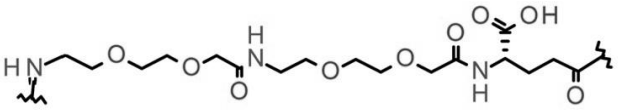
,



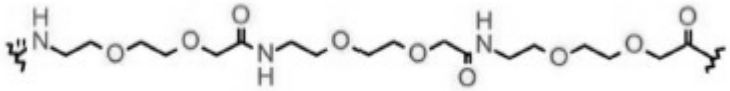
,



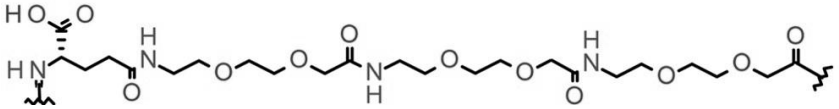
,



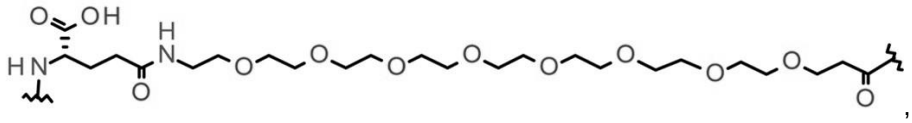
,



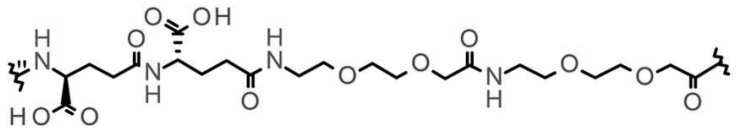
,



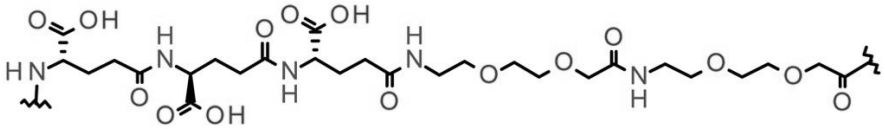
,



,

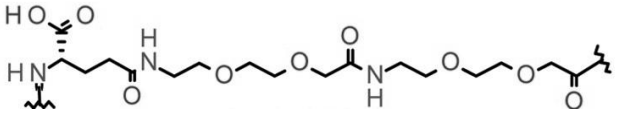


,



.

8. Міметик кальцитоніну за п. 7, який **відрізняється** тим, що лінкер являє собою



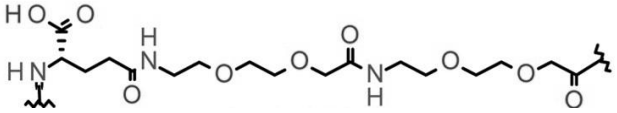
.

9. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що ацильна група вибрана з таких груп: C_{18} або довша жирна кислота, C_{18} або довша жирна дикислота, лінкер-C_{18} або довша жирна кислота, або лінкер-C_{18} або довша жирна дикислота.

10. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-9, який **відрізняється** тим, що ацильна група вибрана з будь-якої з таких:
C_{18}-C_{30} жирна кислота,
C_{18}-C_{30} жирна дикислота,
лінкер-C_{18}-C_{30} жирна кислота, або
лінкер-C_{18}-C_{30} жирна дикислота.

11. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що ацильна група вибрана з будь-якої з таких:
C_{18}-C_{22} жирна кислота,
C_{18}-C_{22} жирна дикислота,
лінкер-C_{18}-C_{30} жирна кислота, або
лінкер-C_{18}-C_{30} жирна дикислота.

12. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що KAc ацильований лінкер-жирною дикислотою, де жирна дикислота являє собою C_{18}-C_{22} жирну дикислоту, а лінкер являє собою



.

13. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12, де N-кінець міметика кальцитоніну ацетильований.

14. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12, де C-кінець міметика кальцитоніну амідований.

15. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12, який додатково містить дисульфідний місток між C у положенні 1 та C у положенні 7.

16. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 для застосування як лікарський засіб.

17. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 для застосування при лікуванні діабету (типу I та/або типу II), надлишкової маси тіла, надмірного споживання їжі, метаболічного синдрому, ревматоїдного артриту, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної жирової хвороби печінки, остеопорозу або остеоартриту, погано регульованих рівнів глюкози в крові, погано регульованої реакції на тести на толерантність до глюкози або поганої регуляції споживання їжі.

18. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 у комбінації з метформіном або іншим сенсибілізатором інсуліну для застосування при лікуванні діабету (типу I та/або типу II), надлишкової маси тіла, надмірного споживання їжі, метаболічного синдрому, ревматоїдного артриту, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної жирової хвороби печінки, остеопорозу або остеоартриту, погано регульованих рівнів глюкози в крові, погано регульованої реакції на тести на толерантність до глюкози або поганої регуляції споживання їжі.

19. Міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 у комбінації з препаратом для схуднення для застосування при лікуванні стану, що характеризується надмірною масою.

20. Міметик кальцитоніну за п. 19, який **відрізняється** тим, що станом, що характеризується надмірною масою, є ожиріння.

21. Фармацевтична композиція, яка містить міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12.

22. Фармацевтична композиція за п. 21, призначена для ентерального введення.

23. Фармацевтична композиція за п. 21, призначена для перорального введення, яка містить вкриті покриттям частинки лимонної кислоти, які збільшують пероральну біодоступність міметика кальцитоніну.

24. Фармацевтична композиція за п. 21, яка **відрізняється** тим, що використано носій для перорального введення.

25. Фармацевтична композиція за п. 24, яка **відрізняється** тим, що носій містить 5-CNAC, SNAD або SNAC.

26. Фармацевтична композиція за п. 21, призначена для парентерального введення.

27. Фармацевтична композиція за п. 21, призначена для підшкірних ін'єкцій.

28. Фармацевтична композиція, яка містить разом міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 і сенсибілізатор інсуліну.

29. Фармацевтична композиція, яка містить разом міметик кальцитоніну за будь-яким із пп. 1-12 і препарат для схуднення.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

ДО "Український національний офіс інтелектуальної власності та інновацій", вул. Дмитра Годзенка, 1, м. Київ – 42, 01601