



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130791** (13) **C2**
(51) МПК

C07K 14/47 (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2018 07310	(72) Винахідник(и):	О Е Рім (KR), І Чон Сик (KR), Пак Йон Чін (KR), Ім Чхан Кі (KR), Чон Сон Йоп (KR), Квон Се Чхан (KR)
(22) Дата подання заявки:	30.12.2016	(73) Володілець (володільці):	ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД., 214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, 18536 Gyeonggi-do, Republic of Korea (KR)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	21.05.2026	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10-2015-0191082, 10-2016-0163737	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2014/011738 A1, 09.01.2014 US 2013/116173 A1, 09.05.2013 US 2015/368310 A1, 24.12.2015 US 2012/288511 A1, 15.11.2012 US 2013/0203659 A1, 08.08.2013 US 2012/0329715 A, 27.12.2012 WO 2004/093823 A2, 04.11.2004 KR 1020140018462 A, 13.02.2014 DRUCKER DANIEL J., NAUCK MICHAEL A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. LANCET. 2006. Vol. 368. No. 11. P 1696–705. URL: http://doi: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	31.12.2015, 02.12.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	KR, KR		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.11.2018, Бюл.№ 22		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	20.05.2026, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/KR2016/015554, 30.12.2016		

(54) ПОТРІЙНИЙ АГОНІСТ РЕЦЕПТОРІВ GLP-1, GIP ТА ГЛЮКАГОНОВОГО РЕЦЕПТОРА**(57) Реферат:**

Винахід стосується виділеного пептиду, що є потрійним агоністом, який має активні властивості, спрямовані до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP. Винахід також стосується поліпептиду, що кодує даний пептид, та фармацевтичної композиції для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

UA 130791 C2

Винахід стосується потрійного агоніста з активністю до всіх рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону та його застосування.

Ожиріння та цукровий діабет, включаючи цукровий діабет другого типу є характерними метаболічними захворюваннями, які виникають у сучасному суспільстві. В світі ці захворювання вважаються загрозливими для здоров'я факторами та супутні економічні витрати, обумовлені їх розповсюдженням зараз швидко зростають.

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (GIP) є характерними гормонами шлунково-кишкового тракту, які відносяться до нейрогормонів та є залученими до регулювання рівнів глюкози в крові відповідно до споживання їжі. Глюкагон є пептидним гормоном, який є продуктом секреції підшлункової залози та разом з двома вищеописаними сполуками він також є залученим до регулювання рівнів глюкози в крові.

GLP-1 є гормоном, який є продуктом секреції тонкого кишечника, стимульованої споживанням їжі. Цей гормон сприяє секреції інсуліну у підшлунковій залозі, яка залежить від рівнів глюкози в крові, а також пригнічує секрецію глюкагону, тим самим допомагаючи зниженню рівнів глюкози в крові. Також він відіграє роль в уповільненні травної дії у шлунково-кишковому тракті, діючи як фактор безпеки та зменшує кількість споживання їжі за рахунок збільшення часу, потрібного для випорожнення перетравленої їжі у шлунково-кишковому тракті. Крім того, було повідомлено, що введення щуром гормону GLP-1 призводить до пригнічення споживання їжі та зменшення маси тіла та було підтверджено, що ці дії однаково виникають як у здоровому організмі, так і у стані ожиріння, тим самим вказуючи на ефективність GLP-1 як засобу для лікування ожиріння.

GIP, один з гормонів шлунково-кишкового тракту, секреція якого, як і у випадку з GLP-1, відбувається внаслідок стимулювання до споживання їжі, є гормоном, який складається з 42 амінокислот та продуктом секреції кишкових К-клітин. Як було повідомлено, GIP сприяє секреції інсуліну у підшлунковій залозі в залежності від рівня глюкози в крові та допомагає знизити цей рівень, тим самим виявляючи функцію підвищення активування GLP-1, протизапальну дію тощо.

Глюкагон утворюється у підшлунковій залозі у випадку, коли виникає падіння рівнів глюкози в крові через вживання ліків, захворювання, гормональну чи ферментативну недостатність тощо. Глюкагон надсилає сигнал до руйнування глікогену у печінці, яке викликає вивільнення глюкози та збільшує рівні глюкози в крові до звичайного рівня. Окрім підвищення рівнів глюкози в крові глюкагон також пригнічує апетит у тварин та людини та активує гормоно-чутливу ліпазу адипоцитів для сприяння руйнуванню жирів та енергетичним витратам, виявляючи тим самим дію, яка спрямована проти ожиріння.

У зв'язку з цим було проведено активні дослідження по розробці GLP-1, як терапевтичного засобу для лікування цукрового діабету та ожиріння на основі регулюючої дії GLP-1 на рівні глюкози в крові та його впливу на зменшення маси тіла. На даний час триває розробка ексендину-4, отриманого з отрути ящірки, амінокислотна тотожність якого до молекули GLP-1 складає приблизно 50%, як терапевтичного засобу для лікування тих саме типів захворювань. Проте було повідомлено, що терапевтичні засоби, які містять GLP-1 та ексендин-4 виявляють побічні дії, як-то блювоту та нудоту (Syed YY., *Drugs*, 2015 Jul; 75 (10): 1141 - 52).

Додатково, для максимізації зменшення маси тіла та як альтернатива вище-описаному терапевтичному матеріалу на основі GLP-1 було здійснено інші дослідження, зосереджені на подвійних агоністах з активним властивостями, спрямованими до рецепторів GLP-1 та глюкагону та завдяки активуванню глюкагонових рецепторів було виявлено, що вони більш ефективно зменшують масу тіла у порівнянні з лікуванням лише одним існуючим гормоном GLP-1 (Jonathan W et al., *Nat Chem Bio.*, 2009 Oct (5); 749 - 757).

Окрім того, у дослідженнях, присвячених потрійним агоністам, які одночасно мають активність до всіх рецепторів глюкагону, GLP-1, GIP нещодавно було здійснено спроби збільшити час напівжиття цих потрійних агоністів шляхом заміщення їх амінокислотної послідовності з метою збільшення стійкості до дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), яка розщеплює гормони шлунково-кишкового тракту для усунення їх активних властивостей після додавання ацильної групи до їх певної ділянки (Finan B et al., *Nat Med.*, 2015 Jan; 21 (1): 27 - 36). Проте вплив досліджуваних сполук на активування трьох різних видів рецепторів був несуттєвим та не було отримано жодного потрійного агоніста з різними рівнями активності до цих рецепторів.

Відповідно залишається потреба у розробці нового матеріалу, здатного до високого рівня активування рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону та регулювання рівнів глюкози в крові зі зменшенням маси тіла без викликання будь-якої побічної дії, як-то нудоти та блювоти.

Додатково також існує потреба у розробці нового матеріалу з різним рівнем активності до рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону. Наприклад, існує зростаюча потреба у розробці матеріалу,

який впливає на зменшення маси тіла, але має суттєво більший вплив на регулювання рівнів глюкози в крові завдяки великим активностям GLP-1 та GIP, але відносно низькою активністю глюкагону для отримання гіпоглікемічної дії; або матеріалу, який має високі активні властивості стосовно всіх трьох гормонів, тобто GLP-1, GIP та глюкагону та таким чином, має значно

5 високий ефект зниження маси тіла.

Метою винаходу є отримання виділеного пептиду, який активно впливає на глюкагоновий рецептор, рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептор глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

10 Іншою метою винаходу є отримання полінуклеотиду, який кодує виділений пептид, рекомбінантного вектора експресії, який містить цей полінуклеотид та трансформанта, який містить цей полінуклеотид або рекомбінантний вектор експресії.

Іншою метою винаходу є надання способу отримання виділеного пептиду.

Іншою метою винаходу є отримання композиції, яка містить виділений пептид.

15 Іншою метою винаходу є отримання способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні виділеного пептиду або композиції, яка містить виділений пептид пацієнту, який цього потребує.

Іншою метою винаходу є застосування виділеного пептиду або композиції для отримання лікарського засобу.

20 Для досягнення вищезазначених цілей, в одному аспекті винахід стосується виділеного пептиду, який має активні властивості, спрямовані до глюкагонового рецептора, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

У особливому втіленні цей пептид є аналогом природного глюкагону, який має змінення, вибране з групи, яка складається з заміщення, додавання, делеції, модифікації та їх комбінації та це змінення стосується принаймні однієї амінокислоти у послідовності природного глюкагону.

25 У іншому особливому втіленні ця амінокислотна послідовність з додаванням походить від амінокислотної послідовності природного білка GLP-1, амінокислотної послідовності природного білка GIP або амінокислотної послідовності природного ексендину-4.

У іншому особливому втіленні цей пептид є виділеним пептидом, який містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 1:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Загальна Формула 1, SEQ ID № 103), в якій:

35 Xaa1 є гістидином (His, H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa2 є гліцином (Gly, G), α -метил-глутаміною кислотою або Aib (аміноізомасляною кислотою);

Xaa3 є глутаміною кислотою (Glu, E) або глутаміном (Gln, Q);

Xaa7 є треоніном (Thr, T) або ізолейцином (Ile, I);

40 Xaa10 є лейцином (Leu, L), тирозином (Tyr, Y), лізином (Lys, K), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);

Xaa12 є лізином (Lys, K), серином (Ser, S) або ізолейцином (Ile, I);

Xaa13 є глутаміном (Gln, Q), тирозином (Tyr, Y), аланіном (Ala, A) або цистеїном (Cys, C);

Xaa14 є лейцином (Leu, L), метіоніном (Met, M) або тирозином (Tyr, Y);

45 Xaa15 є цистеїном (Cys, C), аспарагіною кислотою (Asp, D), глутаміною кислотою (Glu, E) або лейцином (Leu, L);

Xaa16 є гліцином (Gly, G), глутаміною кислотою (Glu, E) або серином (Ser, S);

Xaa17 є глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R), ізолейцином (Ile, I), глутаміною кислотою (Glu, E), цистеїном (Cys, C) або лізином (Lys, K);

Xaa18 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R) або гістидином (His, H);

50 Xaa19 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);

Xaa20 є лізином (Lys, K), глутаміном (Gln, Q) або аргініном (Arg, R);

Xaa21 є глутаміною кислотою (Glu, E), глутаміном (Gln, Q), лейцином (Leu, L), цистеїном (Cys, C) або аспарагіною кислотою (Asp, D);

Xaa23 є ізолейцином (Ile, I) або валіном (Val, V);

55 Xaa24 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C), аспарагіном (Asn, N), аспарагіною кислотою (Asp, D) або глутаміною кислотою (Glu, E);

Xaa27 є валіном (Val, V), лейцином (Leu, L), лізином (Lys, K) або метіоніном (Met, M);

Xaa28 є цистеїном (Cys, C), лізином (Lys, K), аланіном (Ala, A), аспарагіном (Asn, N) або аспарагіною кислотою (Asp, D);

60 Xaa29 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), глутаміном (Gln, Q), треоніном (Thr, T),

глутаміною кислотою (Glu, E) або гістидином (His, H);

Хаа30 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), лізином (Lys, K) або гістидином (His, H) або є відсутнім; та

R1 є цистеїном (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID № 107) або m-SSGQPPPS-n (SEQ ID № 108) або є відсутнім;

Де m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-,

n є -Cys-, -Gly-, -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа14 є лейцином або метіоніном; та

Хаа15 є цистеїном, аспарагіною кислотою або лейцином.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;

Хаа12 є лізином або ізолейцином;

Хаа13 є тирозином, аланіном, глутаміном або цистеїном;

Хаа14 є лейцином, цистеїном або метіоніном;

Хаа15 є цистеїном, лейцином, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном, глутаміною кислотою або лізином;

Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном, глутаміном, валіном або цистеїном;

Хаа20 є лізином, аргініном або глутаміном;

Хаа21 є глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином, цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа23 є ізолейцином або валіном;

Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою; та

Хаа27 є лейцином або лізином.

У іншому особливому втіленні цей пептид містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 2:

Хаа1-Хаа2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Хаа10-Ser-Lys-Хаа13-Хаа14-Хаа15-Хаа16-Хаа17-Хаа18-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Phe-Хаа23-Хаа24-Trp-Leu-Leu-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Хаа40 (Загальна Формула 2, SEQ ID № 104)

У Загальній Формулі 2:

Хаа1 є 4-імідазоацетилом, гістидином або тирозином;

Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа10 є тирозином або цистеїном;

Хаа13 є аланіном, глутаміном, тирозином або цистеїном;

Хаа14 є лейцином, метіоніном або тирозином;

Хаа15 є аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою або лейцином;

Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;

Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, глутаміною кислотою, цистеїном або лізином;

Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном, глутаміном, цистеїном або валіном;

Хаа20 є лізином, глутаміном або аргініном;

Хаа21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином або аспарагіною кислотою;

Хаа23 є ізолейцином або валіном;

Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном або глутаміною кислотою;

Хаа28 є лізином, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;

Хаа29 є гліцином, глутаміном, цистеїном або гістидином;

Хаа30 є цистеїном, гліцином, лізином або гістидином;

Хаа31 є проліном або цистеїном; та

Хаа40 є цистеїном або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;

Хаа12 є лізином або ізолейцином;

Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;

- Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 5 Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аланіном, глутаміном, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою; та
 10 Хаа27 є лейцином або лізином.
 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 2:
 Хаа13 є аланіном, тирозином або цистеїном;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою або глутаміною кислотою;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;
 15 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 Хаа21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 Хаа24 є цистеїном, глутаміном або аспарагіном;
 Хаа28 є цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;
 20 Хаа29 є глутаміном, цистеїном або гістидином; та
 Хаа30 є цистеїном, лізином або гістидином.
 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:
 Хаа2 є α -метил-глутаміною кислотою або Aib;
 Хаа7 є треоніном;
 25 Хаа10 є тирозином або цистеїном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном або аспарагіною кислотою;
 30 Хаа16 є глутаміною кислотою;
 Хаа17 є аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 35 Хаа21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є глутаміном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;
 Хаа27 є лейцином; та
 Хаа28 є цистеїном, аланіном, аспарагіном або аспарагіною кислотою.
 40 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:
 Хаа1 є гістидином або 4-імідазоацетилом;
 Хаа2 є α -метил-глутаміною кислотою або Aib;
 Хаа3 є глутаміном;
 Хаа7 є треоніном;
 45 Хаа10 є тирозином;
 Хаа12 є ізолейцином;
 Хаа13 є аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є метіоніном;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою;
 50 Хаа16 є глутаміною кислотою;
 Хаа17 є ізолейцином або лізином;
 Хаа18 є аланіном або гістидином;
 Хаа19 є глутаміном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином;
 55 Хаа21 є аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аспарагіном;
 Хаа27 є лейцином;
 Хаа28 є аланіном або аспарагіном;
 60 Хаа29 є глутаміном або треоніном; та

Хаа30 є цистеїном або лізином або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа2 є гліцином, α -метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа3 є глутаміном;

5 Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;

Хаа12 є лізином;

Хаа13 є тирозином;

Хаа14 є лейцином;

10 Хаа15 є аспарагіною кислотою;

Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;

Хаа17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;

Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном або глутаміном;

15 Хаа20 є лізином або глутаміном;

Хаа21 є глутаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа23 є валіном;

Хаа24 є аланіном, глутаміном або цистеїном;

Хаа27 є лейцином або лізином; та

20 Хаа29 є гліцином, глутаміном, треоніном або гістидином.

У іншому особливому втіленні цей пептид містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 3:

Хаа1-Хаа2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Хаа13-Leu-Asp-Glu-Хаа17-Хаа18-Хаа19-Lys-Хаа21-Phe-Val-Хаа24-Trp-Leu-Leu-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Хаа40 (Загальна Формула 3, SEQ ID № 105)

25 У Загальній Формулі 3:

Хаа1 є гістидином або тирозином;

Хаа2 є α -метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа13 є аланіном, тирозином або цистеїном;

30 Хаа17 є аргініном, цистеїном або лізином;

Хаа18 є аланіном або аргініном;

Хаа19 є аланіном або цистеїном;

Хаа21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

Хаа24 є глутаміном або аспарагіном;

35 Хаа28 є цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа29 є цистеїном, гістидином або глутаміном;

Хаа30 є цистеїном або гістидином;

Хаа31 є проліном або цистеїном; та

Хаа40 є цистеїном або є відсутнім.

40 У іншому особливому втіленні R1 є цистеїном, CSSGQPPPS (SEQ ID № 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID № 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID № 111), PSSGAPPPS (SEQ ID № 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID № 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID № 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID № 115), PSSGQPPPS (SEQ ID № 116) або PSSGQPPPS (SEQ ID № 117) або є відсутнім.

45 У іншому особливому втіленні у Загальних Формулах 1 – 3 амінокислота у положенні 16 утворює кільце разом з N-кінцевою амінокислотою у положенні 20.

У іншому особливому втіленні зазначений пептид містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 1 - 102.

У іншому особливому втіленні зазначений пептид має принаймні одну з наступних активних властивостей i) - iii):

50 i) активування рецептора GLP-1;

ii) активування глюкагонового рецептора; та

iii) активування рецептора GIP .

У іншому особливому втіленні зазначений пептид має збільшений час напівжиття *in vivo* у порівнянні з будь-яким природним GLP-1, глюкагоном та GIP.

55 У іншому особливому втіленні зазначений пептид має амідований C-кінець.

Інший аспект винаходу стосується полінуклеотиду, який кодує виділений пептид, рекомбінантного вектора експресії, який містить цей полінуклеотид та трансформанта, який містить цей полінуклеотид або рекомбінантний вектор експресії.

Інший аспект винаходу стосується способу отримання цього виділеного пептиду.

60 Інший аспект винаходу стосується композиції, яка містить цей виділений пептид.

У особливому втіленні ця композиція є фармацевтичною композицією.

У іншому особливому втіленні цю композицію призначено для запобігання або лікування метаболічного синдрому.

У іншому особливому втіленні цей метаболічний синдром включає порушення механізму засвоєння глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.

Іншою метою винаходу є отримання способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні виділеного пептиду або композиції, яка містить виділений пептид пацієнту, який цього потребує.

Іншою метою винаходу є застосування виділеного пептиду або композиції з метою отримання лікарського засобу.

Пептид за винаходом має активні властивості, спрямовані до глюкагонового рецептора, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), отже його може бути застосовано для лікування метаболічного синдрому.

Нижче буде надано більш детальний опис винаходу.

Слід зазначити, що кожне з наведених в цьому документі пояснень та зразкових втілень може бути застосовано й до інших пояснень та зразкових втілень, тобто всі комбінації різних описаних тут факторів належать до сфери застосування даного винаходу. Крім того, обсяг даного винаходу не повинен обмежуватися наведеним нижче специфічним розкриттям інформації.

За всією специфікацією даного винаходу застосовано не тільки звичайні одно- та трьохлітерні коди для позначення природних амінокислот, але й також трьохлітерні коди, які звичайно застосовують для позначення інших амінокислот, як-то α -аміноізомасляної кислоти (Aib), Sar (N-метилгліцину) та α -метил-глутамінової кислоти.

Також слід додати, що для зазначених тут амінокислот застосовано скорочення за номенклатурними правилами IUPAC-IUB, як наведено нижче:

Аланін (Ala, A)	аргінін (Arg, R)
аспарагін (Asn, N)	аспарагінова кислота (Asp, D)
цистеїн (Cys, C)	глутамінова кислота (Glu, E)
глутамін (Gln, Q)	гліцин (Gly, G)
гістидин (His, H)	ізолейцин (Ile, I)
лейцин (Leu, L)	лізин (Lys, K)
метіонін (Met, M)	фенілаланіном (Phe, F)
пролін (Pro, P)	серин (Ser, S)
треонін (Thr, T)	триптофан (Trp, W)
тирозин (Tyr, Y)	валін (Val, V)

Аспект винаходу стосується виділеного пептиду, який активно впливає на глюкагоновий рецептор, рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептор глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

У заявленому винаході, виділений пептид, який має активні властивості, спрямовані до всіх зазначених рецепторів, а саме до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), може бути застосовано взаємозамінне з потрібним агоністом.

Цей потрібний агоніст може містити різні матеріали (наприклад різні пептиди), які мають суттєвий рівень активності до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP.

Цей потрібний агоніст, який має суттєвий рівень активності до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP може виявляти активність *in vitro*, яка складає 0,1% або більше, 1% або більше, 2% або більше, 3% або більше, 4% або більше, 5% або більше, 6% або більше, 7% або більше, 8% або більше, 9% або більше, 10% або більше, 20% або більше, 30% або більше, 40% або більше, 50% або більше, 60% або більше, 70% або більше, 80% або більше, 90% або більше та 100% або більше та буде спрямованою до одного або більше рецепторів, особливо до двох або більше рецепторів та більш особливо до всіх трьох рецепторів, вибраних серед рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP у порівнянні з природними лігандами відповідних рецепторів (природний глюкагон, природний GLP-1 та природний GIP) та без певного обмеження ними.

Спосіб вимірювання активних властивостей потрібного агоніста *in vitro* може мати відношення до Прикладу 2 за винаходом, але також без специфічного обмеження ним.

Слід зазначити, що потрійний агоніст відрізняється тим, що він має одну або більше з наступних активних властивостей i) - iii) тобто значну активність (активності), яка полягає у:

i) активуванні рецептора GLP-1; ii) активуванні глюкагонового рецептора; та iii) активуванні рецептора GIP .

5 Зокрема активування рецепторів може включати, наприклад, випадки, коли активність *in vitro* складає 0,1% або більше, 1% або більше, 2% або більше, 3% або більше, 4% або більше, 5% або більше, 6% або більше, 7% або більше, 8% або більше, 9% або більше, 10% або більше, 20% або більше, 30% або більше, 40% або більше, 50% або більше, 60% або більше, 70% або більше, 80% або більше, 90% або більше та 100% або більше у порівнянні з природними лігандами відповідних рецепторів, але без обмеження ними.

10 Додатково потрійний агоніст може бути такою сполукою, яка має збільшений час напівжиття *in vivo* у порівнянні з будь-яким з природних GLP-1, глюкагону та GIP, але без певного обмеження ними.

15 Вищезазначений аналог глюкагону може бути будь-якою природною сполукою, але без певного обмеження.

Точніше кажучи, виділений пептид може бути аналогом природного глюкагону, але без певного обмеження ним.

20 Природний аналог глюкагону за винаходом може містити пептиди, які мають принаймні одну відмінність у складі амінокислотної послідовності у порівнянні з послідовністю природного глюкагону; пептиди, які було змінено шляхом модифікації послідовності природного глюкагону та міметики природного глюкагону.

Слід додати, що природний глюкагон може мати, але без певного обмеження, наступну амінокислотну послідовність:

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

Зокрема виділений пептид може бути аналогом природного глюкагону зі зміненням, вибраним з групи, яка складається з заміщення, додавання, делеції, модифікації та комбінації цих змінень, які стосуються принаймні однієї амінокислоти у послідовності природного глюкагону, але без певного обмеження цим.

30 Заміщення амінокислоти також може включати як амінокислотне заміщення, так і заміщення неприродної сполуки.

Додавання може бути здійснено на N-кінці та/або C-кінці пептиду. Слід зазначити, що довжина призначеної для додавання амінокислоти не є певним чином обмеженою, але може бути додано 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше та 11 чи більше амінокислот та у широкому сенсі це додавання може полягати у додаванні поліпептиду, але без певного обмеження цим.

35 Більш докладно кажучи, аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше, 17 чи більше, 18 чи більше, 19 чи більше або 20 амінокислот, вибраних з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 3, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її C-кінця, але без певного обмеження цим.

45 Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше, 17 чи більше, 18 чи більше або 19 амінокислот, вибраних з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 3, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та, крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її C-кінця, але без певного обмеження цим.

50 Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше або 17 амінокислот вибрано з групи, як складається з амінокислот у положеннях 1, 2,

3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та Окрім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше або 14 амінокислот вибрано з групи, як складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Амінокислоту для введення у вищезазначений природний глюкагон може бути вибрано з групи, як складається з тирозину, α -метил-глутамінової кислоти, Aib, метіоніну, глутамінової кислоти, гістидину, лізину, лейцину, ізолейцину, глутаміну, валіну, гліцину, аланіну, цистеїну, серину, аспарагінової кислоти та аргініну, але без певного обмеження цим.

Наприклад, призначена для додавання амінокислотна послідовність (послідовності) може бути принаймні однієї амінокислотною послідовністю, отриманою з природної амінокислотної послідовності GLP-1, GIP або ексендину-4.

Аналог глюкагону або потрійний агоніст може містити внутрішньомолекулярний місток (наприклад, ковалентний перехресний зв'язок або нековалентний перехресний зв'язок) та особливо існувати у формі, яка містить кільце, наприклад, існувати з кільцем, утвореним між амінокислотами у положеннях 16 та 20 цього аналога глюкагону або потрійного агоніста, але без певного обмеження цими формами.

Необмежуючі приклади такого кільця також можуть включати лактамний місток (або лактамне кільце).

Також цей аналог глюкагону або потрійний агоніст включає всі подібні сполуки, які було модифіковано таким чином, щоб вони містили кільце або амінокислоту, здатну утворювати кільце у бажаному положенні.

Наприклад, аналог глюкагону або потрійний агоніст може бути такою сполукою, але без обмеження, в якій пару амінокислот у положеннях 16 та 20 заміщено глутаміновою кислотою або лізином, які можуть, відповідно, утворювати кільце.

Це кільце може бути утворено між бічними амінокислотними ланцюгами всередині аналога глюкагону або потрійного агоніста; наприклад, але без обмеження, воно може мати вигляд лактамного кільця між бічним ланцюгом лізину та бічним ланцюгом глутамінової кислоти.

Приклади аналога глюкагону, отриманого шляхом поєднання цих способів можуть включати, але без обмеження, пептиди, чиї амінокислотні послідовності відрізняються принаймні однією амінокислотою від амінокислотних послідовностей природного глюкагону та у яких видалено N-кінцевий α -карбон з одночасним збереженням активних властивостей до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP тощо. Аналоги прийнятного для винаходу природного глюкагону може бути отримано шляхом поєднання різних способів такого отримання.

Також, стосовно потрійного агоніста за винаходом слід додати, але без обмеження, що частину амінокислот може бути заміщено іншими амінокислотами або неприродними сполуками для уникнення впізнавання цієї сполуки пептидазою та підвищення часу напівжиття потрійного агоніста *in vivo*.

Зокрема цей пептид може бути пептидом зі збільшеним часом напівжиття *in vivo* з метою уникнення впізнавання цієї сполуки пептидазою, в якому це досягнуто шляхом заміщення другої амінокислотної послідовності потрійного агоніста, але до цих змінень також включено без обмежень й будь-яке заміщення або модифікацію амінокислот, здійснені для уникнення впізнавання сполуки пептидазою *in vivo*.

Ця модифікація з метою отримання аналогів природного глюкагону також може включати всі модифікації із застосуванням амінокислот L- або D-типу та/або неприродних амінокислот; та/або модифікації природних послідовностей, наприклад, модифікації функціональної групи бічного ланцюга, утворення внутрішньомолекулярних ковалентних зв'язків (наприклад, утворення кільця між бічними ланцюгами), метилювання, ацилювання, убіквітинілювання, фосфорилування, аміногексанацію, біотинілювання тощо.

Також ця модифікація може включати всі модифікації із додаванням однієї або кількох амінокислот до N- та/або С-кінця природного глюкагону.

Під час такого заміщення або додавання амінокислот може бути застосовано не лише 20 амінокислот, які звичайно зустрічаються у складі білків людини, але й також атипові або неприродні амінокислоти. Джерелами придбання атипових амінокислот можуть бути компанії Sigma-Aldrich, ChemPer Inc. та Genzyme Pharmaceuticals. Пептиди, які містять ці амінокислоти та типові пептидні послідовності може бути синтезовано та придбано від промислових постачальників, як-то, наприклад, від компаній *American Peptide Company*, *Bachem (США)* або *Anygen (Південна Корея)*.

Похідні амінокислот може бути отримано тим саме чином, наприклад, може бути застосовано 4-імідазооцтову кислоту.

Також пептид за винаходом може бути отримано у вигляді варіанта, в якому здійснено хімічну модифікацію його N- та/або C-кінця тощо або захист цих кінців пептиду від дії протеаз *in vivo* шляхом можливого додавання до них органічних груп або амінокислот з одночасним підвищенням стійкості цієї сполуки.

Зокрема у випадку хімічно синтезованого пептиду, його N- та C-кінець є електрично зарядженими та тим самим ці кінці пептиду може бути ацетильовано та/або амідовано, але без певного обмеження цим.

Додатково пептид за винаходом може включати всі зазначені сполуки у власній пептидній формі або у вигляді її солі (наприклад, її фармацевтично прийнятної солі) або сольвату. Також цей пептид може існувати у будь-якій фармацевтично прийнятній формі.

Тип цієї солі не є певним чином обмеженим, проте вона переважно є ефективною та безпечною для пацієнта, наприклад, але без обмеження, для ссавця. Термін «фармацевтично прийнятний» мати відношення до матеріалу, який може бути ефективно застосовано для призначеного вживання в межах фармако-медичного рішення без викликання надмірної токсичності, подразнення, алергічних реакцій тощо.

Як тут застосовано, термін «фармацевтично прийнятна сіль» має відношення до солі, отриманої з фармацевтично прийнятних неорганічних кислот, органічних кислот чи основ. Приклади прийнятних кислот для отримання цих солей можуть включати соляну кислоту, бромну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, перхлорну кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, бурштинову кислоту, толуол-р-сульфонову кислоту, винну кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту, мурашину кислоту, бензойну кислоту, малонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, бензол-сульфонову кислоту тощо. Приклади солей, отриманих з прийнятних основ можуть містити лужні метали, як-то натрій, калій тощо та лужноземельні метали, як-то магній, амоній тощо.

Як тут застосовано, термін «сольват» має відношення до комплексу, утвореного між пептидом за винаходом або його сіллю та молекулою розчинника.

У особливому втіленні цей пептид може бути виділеним пептидом, який містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 1.

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

У вищенаведеній Загальній Формулі 1:

Xaa1 є гістидином (His, H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa2 є гліцином (Gly, G), α -метил-глутаміною кислотою або Aib (аміноізомасляною кислотою);

Xaa3 є глутаміною кислотою (Glu, E) або глутаміном (Gln, Q);

Xaa7 є треоніном (Thr, T) або ізолейцином (Ile, I);

Xaa10 є лейцином (Leu, L), тирозином (Tyr, Y), лізином (Lys, K), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);

Xaa12 є лізином (Lys, K), серином (Ser, S) або ізолейцином (Ile, I);

Xaa13 є глутаміном (Gln, Q), тирозином (Tyr, Y), аланіном (Ala, A) або цистеїном (Cys, C);

Xaa14 є лейцином (Leu, L), метіоніном (Met, M) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa15 є цистеїном (Cys, C), аспарагіною кислотою (Asp, D), глутаміною кислотою (Glu, E) або лейцином (Leu, L);

Xaa16 є гліцином (Gly, G), глутаміною кислотою (Glu, E) або серином (Ser, S);

Xaa17 є глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R), ізолейцином (Ile, I), глутаміною кислотою (Glu, E), цистеїном (Cys, C) або лізином (Lys, K);

Xaa18 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R) або гістидином (His, H);

Xaa19 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);

Xaa20 є лізином (Lys, K), глутаміном (Gln, Q) або аргініном (Arg, R);

Хаа21 є глутаміною кислотою (Glu, E), глутаміном (Gln, Q), лейцином (Leu, L), цистеїном (Cys, C) або аспарагіною кислотою (Asp, D);

Хаа23 є ізолейцином (Ile, I) або валіном (Val, V);

Хаа24 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C), аспарагіном (Asn, N), аспарагіною кислотою (Asp, D) або глутаміною кислотою (Glu, E);

Хаа27 є валіном (Val, V), лейцином (Leu, L), лізином (Lys, K) або метіоніном (Met, M);

Хаа28 є цистеїном (Cys, C), лізином (Lys, K), аланіном (Ala, A), аспарагіном (Asn, N) або аспарагіною кислотою (Asp, D);

Хаа29 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), глутаміном (Gln, Q), треоніном (Thr, T), глутаміною кислотою (Glu, E) або гістидином (His, H);

Хаа30 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), лізином (Lys, K) або гістидином (His, H) або є відсутнім;

R1 є цистеїном (Cys, C), GKNDWVKHNIT (SEQ ID № 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID № 107) або m-SSGQPPPS-n (SEQ ID № 108) або є відсутнім;

Де m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-;

n є -Cys-, -Gly-, -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім.

Наприклад, потрібний агоніст може бути сполукою, яка містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 1 - 102; та яка (суттєво) складається з амінокислотної послідовності, вибраної з групи, яка складається з SEQ ID №№ 1 - 102, але без обмеження цим.

Також, хоча в описі зазначено «пептид, який складається з певної послідовності SEQ ID №», в цьому винаході це не виключає наявності мутації, яка може траплятися внаслідок додавання незначущої (некодуючої) послідовності перед або поза амінокислотною послідовністю, яка відповідає певному номеру SEQ ID № або наявності мутації, яка може природно траплятися або «тихої мутації» допоки цей пептид буде зберігати ту ж саме активність або активність, відповідну до активності пептиду, який складається з амінокислотної послідовності, позначеної відповідним номером SEQ ID № та навіть у разі наявності додавання або мутації цієї послідовності це також звичайно належить до сфери застосування даного винаходу.

Вищенаведене також може бути застосовано й в інших особливих втіленнях або аспектах за винаходом, але без обмеження цим.

Зокрема у вищенаведеній Загальній Формулі, Хаа14 може бути лейцином або метіоніном та Хаа15 може бути цистеїном, аспарагіною кислотою або лейцином.

Прикладом пептиду за винаходом може бути пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 1 - 12, 14 - 17 та 21 - 102 або пептид, який (суттєво), але без певного обмеження, складається з тих саме послідовностей.

Цей пептид може суттєво активувати, але без певного обмеження, принаймні один з рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP. Зокрема цей пептид може суттєво активувати рецептор GLP-1 або додатково ще активувати рецептор глюкагону та/або рецептор GIP, але без певного обмеження цим.

У більш особливому втіленні цей пептид може бути пептидом, наведеним у Загальній Формулі 1 вище, в якій:

Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;

Хаа12 є лізином або ізолейцином;

Хаа13 є тирозином, аланіном, глутаміном або цистеїном;

Хаа14 є лейцином, цистеїном або метіоніном;

Хаа15 є цистеїном, лейцином, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном, глутаміною кислотою або лізином;

Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном, глутаміном, валіном або цистеїном;

Хаа20 є лізином, аргініном або глутаміном;

Хаа21 є глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином, цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа23 є ізолейцином або валіном;

Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою; та

Хаа27 є лейцином або лізином, але без певного обмеження цим.

У більш особливому втіленні цей пептид може бути пептидом, наведеним у Загальній

Формулі 1 вище, в якій:

- Хаа2 є гліцином, α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
- Хаа7 є треоніном;
- Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
- 5 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
- Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
- Хаа14 є лейцином або метіоніном;
- Хаа15 є цистеїном або аспарагіновою кислотою;
- Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
- 10 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
- Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
- Хаа20 є лізином або глутаміном;
- Хаа21 є глутаміновою кислотою, цистеїном або аспарагіновою кислотою;
- Хаа23 є валіном;
- 15 Хаа24 є аланіном, глутаміном, цистеїном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою; та
- Хаа27 є лейцином або лізином, але без певного обмеження цим.

У більш особливому втіленні цей пептид може бути пептидом, наведеним у Загальній Формулі 1 вище, в якій:

- Хаа2 є α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 - 20 Хаа7 є треоніном;
 - Хаа10 є тирозином або цистеїном;
 - Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 - Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
 - Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 - 25 Хаа15 є цистеїном або аспарагіновою кислотою;
 - Хаа16 є глутаміновою кислотою;
 - Хаа17 є аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 - Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 - Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 - 30 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 - Хаа21 є глутаміновою кислотою або аспарагіновою кислотою;
 - Хаа23 є валіном;
 - Хаа24 є глутаміном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою;
 - Хаа27 є лейцином; та
 - 35 Хаа28 є цистеїном, аланіном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою.
- Зокрема цей пептид може бути пептидом, наведеним у Загальній Формулі 1 вище, в якій:
- Хаа1 є гістидином або 4-імідозоацетилом;
 - Хаа2 є α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 - Хаа3 є глутаміном;
 - 40 Хаа7 є треоніном;
 - Хаа10 є тирозином;
 - Хаа12 є ізолейцином;
 - Хаа13 є аланіном або цистеїном;
 - Хаа14 є метіоніном;
 - 45 Хаа15 є аспарагіновою кислотою;
 - Хаа16 є глутаміновою кислотою;
 - Хаа17 є ізолейцином або лізином;
 - Хаа18 є аланіном або гістидином;
 - Хаа19 є глутаміном або цистеїном;
 - 50 Хаа20 є лізином;
 - Хаа21 є аспарагіновою кислотою;
 - Хаа23 є валіном;
 - Хаа24 є аспарагіном;
 - Хаа27 є лейцином;
 - 55 Хаа28 є аланіном або аспарагіном;
 - Хаа29 є глутаміном або треоніном; та
 - Хаа30 є цистеїном або лізином або є відсутнім.
- Зокрема цей пептид може бути пептидом, наведеним у Загальній Формулі 1 вище, в якій:
- Хаа2 є гліцином, α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 - 60 Хаа3 є глутаміном;

Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином;
 Хаа13 є тирозином;
 5 Хаа14 є лейцином;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою;
 Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 10 Хаа19 є аланіном або глутаміном;
 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 15 Хаа27 є лейцином або лізином; та
 Хаа28 є гліцином, глутаміном, треоніном або гістидином;
 але без певного обмеження цим.

Ці пептиди можуть відповідати такому випадку, коли вони мають суттєві рівні активування рецептора GLP-1 та рецептора глюкагону або більші рівні активування порівняно до подібних
 20 рівнів активування рецептора GIP; випадку, коли вони мають суттєві рівні активування всіх рецепторів GLP-1, глюкагону та GIP; або випадку, коли вони мають суттєві рівні активування рецептора GLP-1 та рецептора GIP та більші рівні активування порівняно до подібних рівнів активування рецептора глюкагону; але без певного обмеження цим.

Якщо зазначений пептид має суттєві рівні активування рецептора GLP-1 та рецептора GIP, а
 25 також збільшені рівні активування порівняно до подібних рівнів активування рецептора глюкагону, то стає можливим отримання пептиду з більш покращеною можливістю регулювання рівнів глюкози в крові разом з наданням ефекту зменшення маси тіла, однак у разі, якщо зазначений пептид має суттєві рівні активування всіх трьох рецепторів, тобто рецепторів GLP-1, глюкагону та GIP, то існує корисна перевага, яка полягає в тому, що ефект зменшення маси тіла
 30 може бути максимізовано, але слід додати, що ці дії є не певним чином обмеженими.

Приклади пептиду можуть також включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 8, 9, 21 - 37, 39, 42, 43, 49 - 61, 64 - 83, 85, 86, 88, 89, 91 - 93 та 95 - 102; або пептид, який (суттєво) складається з цих послідовностей, але без певного обмеження цим.

У особливому втіленні цей пептид може містити амінокислотну послідовність, наведену
 35 нижче у вигляді Загальної Формули 2.

Хаа1-Хаа2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Хаа10-Ser-Lys-Хаа13-Хаа14-Хаа15-Хаа16-Хаа17-
 Хаа18-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Phe-Хаа23-Хаа24-Trp-Leu-Leu-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31-Ser-Ser-
 Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Хаа40 (Загальна Формула 2, SEQ ID № 104)

У вищенаведеній Загальній Формулі 2:

Хаа1 є 4-імідазоацетилом, гістидином або тирозином;
 Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;
 Хаа10 є тирозином або цистеїном;
 Хаа13 є аланіном, глутаміном, тирозином або цистеїном;
 45 Хаа14 є лейцином, метіоніном або тирозином;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою або лейцином;
 Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, глутаміною кислотою, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;
 50 Хаа19 є аланіном, глутаміном, цистеїном або валіном;
 Хаа20 є лізином, глутаміном або аргініном;
 Хаа21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином або аспарагіною
 кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 55 Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном або глутаміною кислотою;
 Хаа28 є лізином, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;
 Хаа29 є гліцином, глутаміном, цистеїном або гістидином;
 Хаа30 є цистеїном, гліцином, лізином або гістидином;
 Хаа31 є проліном або цистеїном; та
 60 Хаа40 є цистеїном або є відсутнім.

Більш переважно у вищенаведеній Загальній Формулі 2:

Xaa13 є аланіном, тирозином або цистеїном;

Xaa15 є аспарагіною кислотою або глутаміною кислотою;

Xaa17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;

5 Xaa18 є аланіном, аргініном або гістидином;

Xaa21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном або аспарагіною кислотою;

Xaa23 є ізолейцином або валіном;

Xaa24 є цистеїном, глутаміном або аспарагіном;

Xaa28 є цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;

10 Xaa29 є глутаміном, цистеїном або гістидином; та

Xaa30 є цистеїном, лізином або гістидином.

Приклади пептиду також можуть включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64 - 77 та 95 - 102; більш переважно пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64 - 77 та 95 - 102; або пептид, який (суттєво) складається з таких саме послідовностей, але без певного обмеження цим.

У особливому втіленні цей пептид може містити амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 3.

20 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Загальна Формула 3, SEQ ID № 105),

У вищенаведеній Загальній Формулі 3:

Xaa1 є гістидином або тирозином;

25 Xaa2 є α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Xaa13 є аланіном, тирозином або цистеїном;

Xaa17 є аргініном, цистеїном або лізином;

Xaa18 є аланіном або аргініном;

Xaa19 є аланіном або цистеїном;

30 Xaa21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

Xaa24 є глутаміном або аспарагіном,

Xaa28 є цистеїном або аспарагіною кислотою;

Xaa29 є цистеїном, гістидином або глутаміном;

Xaa30 є цистеїном або гістидином;

35 Xaa31 є проліном або цистеїном; та

Xaa40 є цистеїном або є відсутнім.

Приклади пептиду можуть включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64 - 71, 75 - 77 та 96 - 102; або пептид, який (суттєво) складається з них, але без певного обмеження цим.

40 Додатково у вищезазначеній Загальній Формулі 1 радикал R1 може бути, але без обмеження, цистеїном, послідовностями GKKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), CSSGQPPPS (SEQ ID № 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID № 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID № 111), PSSGAPPPS (SEQ ID № 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID № 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID № 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID № 115), PSSGQPPPS (SEQ ID № 116) або PSSGQPPPS (SEQ ID № 117) або бути відсутнім.

45 Інший аспект винаходу стосується полінуклеотиду, який кодує виділений пептид, рекомбінантного вектора експресії, який містить цей полінуклеотид та трансформанта, який містить цей полінуклеотид або рекомбінантний вектор експресії.

Зазначений пептид є тим саме пептидом, як пояснено вище.

50 В межах цього винаходу, виділений полінуклеотид, який кодує цей пептид додатково містить полінуклеотидну послідовність з тотожністю до відповідної послідовності, яка складає 75% або більше, переважно 85% або більше, більш переважно 90% або більше та більш переважно 95% або більше.

55 Як тут застосовано, термін «гомологія» є показником подібності послідовності до амінокислотної послідовності дикого типу або послідовності нуклеїнової кислоти дикого типу та порівняння цієї гомології може бути здійснено неозброєним оком або із застосуванням наявної в продажу програми для такого порівняння. У разі застосування наявної у продажу комп'ютерної програми цю гомологію між двома чи більше послідовностями може бути виражено у відсотковому вигляді та обчислено відсоток тотожності між суміжними послідовностями.

60 Як тут застосовано, термін «рекомбінантний вектор» має відношення до конструкції ДНК, в якій полінуклеотид, який кодує бажаний пептид, наприклад, пептид за винаходом є

функціонально зв'язаним з відповідною регуляторною послідовністю для отримання експресії бажаного пептиду, наприклад, пептиду за винаходом у клітині-хазяїні.

Ця регуляторна послідовність містить промотор, здатний до розпочинання транскрипції, будь-яку операторну послідовність для регулювання цієї транскрипції, послідовність, яка кодує відповідний домен зв'язування мРНК з рибосомою та послідовність регулювання закінчення транскрипції та трансляції. Після трансформації у прийнятній клітині-хазяїні цей рекомбінантний вектор може бути піддано реплікації або він може функціонувати незалежно від генома хазяїна чи його може бути вставлено в цей генوم.

Застосований у винаході рекомбінантний вектор може мати будову, яка не є певним чином обмеженою допоки він буде здатним до реплікації у клітині-хазяїні та його може бути побудовано із застосуванням будь-якого відомого в цій галузі вектора. Приклади такого звичайно застосованого вектора можуть включати природні або рекомбінантні плазміди, косміди, віруси та бактеріофаги. Призначені для застосування за винаходом вектори не є певним чином обмеженими та може бути застосовано будь-який відомий в цій галузі вектор експресії.

Цей рекомбінантний вектор застосовано для трансформації клітини – хазяїна щоб надати їй можливість виробляти пептиди за винаходом. Також ці трансформовані клітини, як частину заявленого винаходу може бути застосовано для ампліфікації фрагментів нуклеїнових кислот та векторів або вони можуть бути культивованими клітинами або клітинними лініями, застосованими у рекомбінантному виробленні пептидів за винаходом.

Як тут застосовано, термін «трансформація» має відношення до процесу введення у клітину-хазяїна рекомбінантного вектора, який містить полінуклеотид, який кодує бажаний білок, що тим самим дозволяє відбуватися експресії білка, закодованого в цьому полінуклеотиді у клітині-хазяїні. Допоки може бути здійснено експресію трансформованого полінуклеотиду в клітині-хазяїні не має значення місце його розташування в цій клітині, тобто не має особливого значення чи буде його вставлено у хромосому клітини - хазяїна або чи буде його розташовано у цій хромосомі або поза нею та винахід охоплює обидва випадки такого розташування.

Також цей полінуклеотид включає ДНК та РНК, які кодують бажаний білок. Цей полінуклеотид може бути введено у будь-якій формі допоки його може бути введено у клітину-хазяїна та здійснено його експресію в цій клітині. Наприклад, цей полінуклеотид може бути введено у клітину-хазяїна у вигляді касети експресії, яка є генетичною конструкцією, яка містить всі потрібні для самостійної експресії необхідні елементи. Звичайно ця касета експресії може містити промотор, функціонально зв'язаний з цим полінуклеотидом, домен зв'язування з рибосомою та сигнал термінації транскрипції. Ця касета експресії також може існувати у вигляді здатного до самостійної реплікації вектора експресії. Додатково слід зазначити, що цей полінуклеотид може бути введено у клітину-хазяїна «як він є» та функціонально зв'язаним з послідовністю, необхідної для його експресії у клітині-хазяїні, але без обмеження цим.

Додатково, як тут застосовано, термін «функціонально зв'язаний» має відношення до функціонального зв'язку між промоторною послідовністю, яка викликає та опосередковує транскрипцію полінуклеотиду, який кодує бажаний пептид за винаходом та вищезазначену генну послідовність.

Прийнятний для застосування за винаходом хазяїн може не бути певним чином обмеженим допоки в ньому може відбуватися експресія полінуклеотиду за винаходом. Прикладами цих прийнятних хазяїв можуть бути бактерії, які належать до роду *Escherichia* як-то *E. coli*; бактерії, які належать до роду *Bacillus* як-то *Bacillus subtilis*; бактерії, які належать до роду *Pseudomonas*, як-то *Pseudomonas putida*; дріжджі, як-то *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* та *Schizosaccharomyces pombe*; клітини комарів, як-то *Spodoptera frugiperda* (Sf9) та тваринні клітини, як-то клітинні лінії CHO, COS та BSC.

Інший аспект винаходу стосується способу отримання виділеного пептиду.

Зазначений пептид є таким, як наведено вище.

Також пептид за винаходом може бути синтезовано із застосуванням добре відомого в цій галузі способу відповідно за його довжиною, наприклад із застосуванням автоматизованого синтезатора пептидів та його може бути отримано з допомогою технологій генної інженерії.

Зокрема пептид за винаходом може бути отримано з допомогою стандартного способу синтезу, системи рекомбінантної експресії або будь-якого іншого відомого в цій галузі способу. Відповідно пептид за винаходом може бути синтезовано з допомогою багатьох способів, включаючи, наприклад, способи, які описано нижче:

(а) спосіб синтезу пептиду із застосуванням поступового твердофазного або рідкофазного процесу або збірки фрагмента з наступним виділенням та очищенням кінцевого пептидного продукту; або

(b) спосіб отримання експресії конструкції нуклеїнової кислоти, яка кодує бажаний пептид у клітині-хазяїні та відновлення продукту експресії з культури клітин-хазяїв; або

(c) спосіб отримання безклітинної експресії *in vitro* конструкції нуклеїнової кислоти, яка кодує пептид та відновлення звідти продукту експресії; або

5 спосіб отримання пептидних фрагментів із застосуванням будь-якого поєднання способів (a), (b) та (c), отримання пептиду шляхом зчеплення цих пептидних фрагментів з наступним відновленням пептиду.

У більш специфічному прикладі бажаний пептид може бути утворено шляхом генної маніпуляції, яка полягає у отриманні злитого (гібридного) гену, який кодує злитий білок, включаючи партнер злиття та пептид, у трансформації отриманої конструкції у клітину-хазяїна з наступним отриманням експресії злитого білка та у відщепленні від нього бажаного пептиду із застосуванням протеази або відповідної сполуки з наступним виділенням. Для цієї мети, наприклад, може бути здійснено протеазне розщеплення послідовності ДНК, яка кодує бажану амінокислотну послідовність, для якого може бути застосовано таку протеазу, як фактор Ха або ентерокіназу. Також між партнером злиття та поліпептидом, який кодує бажаний пептид може бути вставлено CNBr або таку сполуку, як гідроксиламін.

Інший аспект винаходу стосується композиції, яка містить виділений пептид, який є таким, як зазначено вище.

Зокрема ця композиція може бути фармацевтичною композицією та більш переважно вона може бути фармацевтичною композицією для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

Як тут застосовано, термін «профілактика» має відношення до всіх активних властивостей, які пригнічують або затримують метаболічний синдром та які отримано шляхом введення вищезазначеного пептиду або композиції та термін «лікування» має відношення до всіх активних властивостей, які покращують або корисно змінюють симптоми метаболічного синдрому та які отримано шляхом введення вищезазначеного пептиду або композиції.

Як тут застосовано, термін «введення» має відношення до введення певної речовини суб'єкту із застосуванням прийнятного способу та шляху введення цієї композиції може бути будь-яким загальноприйнятим шляхом, як забезпечує її доставку до цілі, наприклад, але без обмеження, це може бути здійснено з допомогою внутрішньочеревного введення, внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення, внутрішньошкірного введення, перорального введення, місцевого введення, інтраназального введення, внутрішньолегеневого введення, внутрішньоректального введення тощо.

Як тут застосовано, термін «метаболічний синдром» має відношення до симптому, коли різні захворювання, які виникають завдяки хронічному метаболічному розладу виникають окремо або у поєднанні. У певних прикладах, захворювання, які належать до метаболічного синдрому можуть охоплювати, але без обмеження, порушення механізму засвоєння глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз та ішемічну хворобу серця.

Як тут застосовано, термін «ожиріння» має відношення до розладу організму з накопиченням надлишкового жиру та ожиріння у людини, як правило, встановлюють, коли її індекс маси тіла (BMI; тобто величина маси тіла (кг), розділена на квадрат зросту (м) складає 25 або більше. Ожиріння найчастіше виникає завдяки дисбалансу енергії через надлишкове споживання їжі порівняно до споживання енергії протягом тривалого періоду часу. Ожиріння є метаболічним захворюванням, яке вражає весь організм, збільшує можливість розвитку цукрового діабету та гіперліпідемії, підвищує ризик захворюваності на сексуальну дисфункцію, артрит та серцево-судинні захворювання та в деяких випадках пов'язане з розвитком раку.

Фармацевтична композиція за винаходом також може містити фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач. Цей фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач може мати штучне походження.

Як тут застосовано, термін «фармацевтично прийнятний» має відношення до властивостей, які мають достатній рівень для досягнення лікувальної дії та не викликають несприятливих дій та які може бути легко визначено фахівцем в цій галузі на основі чинників, добре відомих у медицині, як-то типу захворювання, віку, маси тіла, стану здоров'я, статі, чутливості до лікарського засобу пацієнта, шляху, способу та частоти введення, тривалості лікування, змішуваності ліків або їх одночасного введення тощо.

Фармацевтична композиція за винаходом, яка містить пептид за винаходом може додатково містити й фармацевтично прийнятний носій. Цей фармацевтично прийнятний носій у разі перорального введення може включати в'язівник, мастило, розріджувач, наповнювач, солюбілізуєчий засіб, диспергатор, стабілізатор, суспендуєчий засіб, барвник, ароматизатор

тощо; у разі ін'єкційного введення він може включати буферний засіб, консервант, анальгетик, солюбілізатор, ізотонічний засіб, стабілізатор тощо, які може бути об'єднано для спільного застосування; та для місцевого введення може бути застосовано основу, наповнювач, мастило, консервант тощо.

5 Тип препарату на основі композиції за винаходом може бути отримано різним чином, поєднуючи її з описаним вище фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, для перорального введення може бути отримано препарат у вигляді таблеток, драже, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток тощо. Для ін'єкційного застосування його може бути отримано у вигляді ампул з уніфікованою дозою або багатодозових контейнерів. Також цю композицію може бути отримано у вигляді розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсули, препаратів з уповільненим вивільненням тощо.

10 Приклади прийнятних носіїв, наповнювачів та розріджувачів також можуть включати лактозу, декстрозу, цукрозу, сорбіт, маніт, ксиліт, еритрит, мальтит, крохмаль, акацієвий каучук, альгінат, желатин, фосфат кальцію, силікат кальцію, целюлозу, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, воду, метилгідрокси- бензоат, пропілгідроксибензоат, тальк, стеарат магнію, мінеральну оливу тощо. Крім того, композиція може додатково містити наповнювач, антикоагулянт, мастило, зволожувач, ароматизатор, консервант тощо.

20 Фармацевтичну композицію за винаходом також може бути отримано у вигляді будь-якого типу препарату, вибраного з групи, яка складається з таблеток, пігулок, порошків, гранул, капсул, суспензій, рідких ліків для внутрішнього застосування, емульсій, сиропів, стерильних водних розчинів, неводних розчинників, ліофілізованих композицій та супозиторіїв.

Додатково цю композицію може бути отримано у вигляді прийнятної для організму пацієнта лікарської форми та переважно отримано у вигляді препарату, прийнятного для пептидних лікарських засобів відповідно за типовим фармацевтичним способом таким чином, щоб він був прийнятним для перорального або парентерального введення, як-то, але без обмеження, для введення крізь шкіру, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньоартеріального, внутрішньомедулярного, внутрішньо-черевинного, внутрішньошлункового, внутрішньолегеневого, трансдермального, підшкірного, введення в порожнину хребетного каналу, інтраназального, внутрішньошлункового, місцевого, сублінгвального, вагінального або ректального введення.

Також цей пептид може бути застосовано шляхом змішування з різними фармацевтично прийнятними носіями, як-то з фізіологічним розчином або органічними розчинниками. Для підвищення стійкості або абсорбції, як фармацевтичні засоби може бути застосовано вуглеводи, як-то глюкоза чи цукроза або декстрини, антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота або глутатіон, хелатні засоби, низькомолекулярні білкові сполуки або інші стабілізатори.

Дозу та частоту введення фармацевтичної композиції за винаходом визначають в залежності від типу активного інгредієнта(інгредієнтів), а також від різних факторів, як-то від захворювання, яке потрібно лікувати, шляху введення, віку, статі та маси тіла пацієнта, а також від тяжкості захворювання.

Загальну ефективну дозу композиції за винаходом може бути введено пацієнту у вигляді одиначної дози або її може бути введено у вигляді численних доз протягом тривалого періоду часу відповідно до фракціонованої схеми лікування. Вміст активного інгредієнту(інгредієнтів) у фармацевтичній композиції за винаходом може змінюватися в залежності від тяжкості захворювання. Зокрема загальна щоденна доза пептиду за винаходом може складати приблизно 0,0001 - 500 мг на 1 кг маси тіла пацієнта, проте ефективну дозу пептиду визначають, зважаючи на численні різні фактори, включаючи вік, масу тіла, стан здоров'я та стать пацієнта, тяжкість захворювання, раціон та швидкості екскреції на додачу до шляху введення та частоти лікування фармацевтичної композиції. В цьому випадку фахівець може легко визначити величину ефективної дози, прийнятної для певного застосування фармацевтичної композиції за винаходом. Ця фармацевтична композиція за винаходом не є певним чином обмеженою препаратом, шляхом та типом введення доки вона буде виявляти дієві властивості за винаходом.

55 Фармацевтична композиція за винаходом виявляє відмінний титр та тривалість ефективної дії *in vivo* та тим самим кількість та частоту введення фармацевтичного препарату за винаходом може бути суттєво зменшено.

Інший аспект винаходу стосується способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні виділеного пептиду або композиції, яка містить виділений пептид пацієнту, який цього потребує. Цим бажаним захворюванням може бути метаболічний синдром.

60 Виділений пептид або композиція, яка його містить, метаболічний синдром та його лікування

є такими, як описано вище.

Як тут застосовано, термін «суб'єкт» має відношення до суб'єкту, стосовно якого існує підозра, що він має метаболічний синдром та цей суб'єкт відноситься до ссавців, включаючи людину, щурів, велику рогату худобу тощо, які мають це захворювання або є ризик його розвитку, а також цей термін стосується, без обмеження, до будь-якого суб'єкту, якого може бути піддано лікуванню вищезазначеним пептидом за винаходом або композицією, яка його містить.

Спосіб лікування за винаходом може полягати у введенні фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить цей пептид. Загальну щоденну дозу композиції може бути визначено лікарем в межах відповідного медичного судження та цю композицію може бути введено одноразово або кілька разів у вигляді розділених доз протягом доби. Проте, для досягнення мети винаходу певну терапевтично ефективну дозу композиції для будь-якого певного пацієнта переважно застосовують по-різному в залежності від різних факторів, включаючи вид та ступінь відповіді, якої слід досягти, певних композицій, включаючи випадки несистемного застосування в них інших засобів, вік, масу тіла, стан здоров'я, стать та раціон харчування пацієнта, час та шлях введення, швидкість секреції композиції, тривалість лікування та інші лікарські засоби, застосовані у поєднанні або одночасно з певними композиціями та подібними добре відомими у медичній галузі факторами.

Інший аспект винаходу стосується застосування виділеного пептиду або композиції, яка містить цей пептид для отримання лікарського засобу, який може застосовано для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

Цей виділений пептид або композиція та метаболічний синдром є такими ж саме, як зазначено вище.

Далі цей винахід буде більш детально описано з посиланням на наступні приклади, які наведено лише з ілюстративною метою та винахід не призначено бути обмеженим цими прикладами.

Приклад 1: Отримання потрібних агоністів.

Потрібні агоністи, які виявляють активні властивості до всіх рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону було отримано та їх амінокислотні послідовності наведено у Таблиці 1.

Таблиця 1

SEQ ID №	Послідовність	Інформація
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQA AKEFI A W L V K G C	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQA QKEFI A W L V K G C	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQA A K QFI A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFI A W L V K G C	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFI A W L V K G G G P S S G A P P P S C	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQA AKEFV A W L L K G C	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQA AKEFV A W L L K G C	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQA A QEFV A W L L K G C	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQA A QEFV A W L L A G C	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQA A QEFV A W L L A G G G P S S G A P P P S C	
11	CAGEGTFTSDLSKYLD SRRQQLFVQWLKAGGPSS G A P P P S H G	
12	CAGEGTFTSDLSKYMDEQAVQLFVEWLMAGGPSS G A P P P S H G	
13	CAGEGTFTSDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKPSSG A P P P S H G	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLKNGGPSSG A P P P S H G	
15	CAGQGTFTSDLSKQMD EEA V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S H G	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIEWLKNGGPSS	

	GAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLLAQKPSS GAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLKNTGPSS GAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ R D F I E W L K D T G P S S G APPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEEAQ Q D F V E W L K D T G P S S GAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLDHHPPSSG QPPPS	Утворення кільця
22	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHHPPSSG QPPPS	Утворення кільця
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLLAQKGKKN DWKH NIT	Утворення кільця
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQWLKNGGPSSG APPPS	Утворення кільця
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSSG APPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQWLLDGGPSSG APPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQWLLDQGGPSS GAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLAQKGKKN DWKH NIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLLNTC	Утворення кільця
30	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAQ <u>K</u> EFVQWLLDTC	Утворення кільця
31	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> EFVQWLLAQ	Утворення кільця
32	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> DFVQWLLDGGPSSG APPPS	Утворення кільця
33	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLAQKC	Утворення кільця
34	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLLAQKC	Утворення кільця
35	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLNTKC	Утворення кільця
36	HXQGTFTSDYSKYLC <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLNGGPSSG APPPSG	Утворення кільця
37	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRQ <u>K</u> EFVQWLLNGGPSSG APPPSG	Утворення кільця
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLLDGGPSS GAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLLAGGGPSS GAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLLDGGPSSG APPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLLDGGPSSG APPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHHPPSSG QPPPS	Утворення кільця
43	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHHCSSG QPPPS	Утворення кільця
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAQEFVAWLLAGGPSS GAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAQDFVAWLLAGGPSS GAPPPS	

46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLAGGPSSG APPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLLAGGPSS GAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVNWLLAGGPSS GAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDEIHQKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
50	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
51	HXQGTFTSDYSKYLDEKQRKEFVQWLLNTC	Утворення кільця
52	HXQGTFTSDYSKYLDEKQRKEFVQWLLDTC	Утворення кільця
53	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC	Утворення кільця
54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC	Утворення кільця
55	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC	Утворення кільця
56	HXQGTFTSDYSKYLDEKQRKEFVNWLLAQC	Утворення кільця
57	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTC	Утворення кільця
58	HXQGTFTSDYSKYLDEKQRKEFVQWLLNTKC	Утворення кільця
59	CAXQGTFTSDYSICMDEKHQKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
60	CAXQGTFTSDYSIAMDEKHCKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
61	CAXQGTFTSDYSIAMDEIACKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSS GAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSS GAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDECAAKEFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
65	HXQGTFTSDYSKCLDEKRAKEFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
66	YXQGTFTSDYSKYLDECRACKDFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
67	YXQGTFTSDYSKYLDECAACKDFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
68	YXQGTFTSDYSKCLDEKAAKEFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
69	YXQGTFTSDYSKCLDERAAKEFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
70	YXQGTFTSDYSKCLDEKRAKDFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
71	YXQGTFTSDYSKYLDERACKDFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
72	YXQGTFTSDCSKYLDERAAKDFVQWLLDHPSSG QPPPS	Утворення кільця
73	CAXQGTFTSDYSKYLDECRACKEFVQWLLDHPSS GQPPPS	Утворення кільця
74	CAXQGTFTSDYSKCLDEKRAKEFVQWLLDHPSS GQPPPS	Утворення кільця
75	YXQGTFTSDYSKYLDEKAAKEFVQWLLDHPSSG	Утворення

	Q P P P S C	кільця
76	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
77	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V Q W L L D H H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
78	H X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T K C	Утворення кільця
79	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Утворення кільця
80	H X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E K C	Утворення кільця
81	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T C	Утворення кільця
82	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T C	Утворення кільця
83	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	Утворення кільця
84	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E C	Утворення кільця
85	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q C	Утворення кільця
86	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q C	Утворення кільця
87	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T C	Утворення кільця
88	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L N T K C	Утворення кільця
89	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V Q W L L D T K C	Утворення кільця
90	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Утворення кільця
91	C A X E G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V D W L L A E K C	Утворення кільця
92	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L A Q K C	Утворення кільця
93	C A X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R Q <u>K</u> E F V N W L L A Q K C	Утворення кільця
94	C A X Q G T F T S D Y S I A M D <u>E</u> I H Q <u>K</u> D F V N W L L N T K C	Утворення кільця
95	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L C H H P S S G Q P P P S	Утворення кільця
96	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D H C P S S G Q P P P S	Утворення кільця
97	Y X Q G T F T S D Y S K Y L D <u>E</u> K R A <u>K</u> E F V Q W L L D C H P S S G Q P P P S	Утворення кільця
98	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
99	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V N W L L D H H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
100	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V Q W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
101	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> E F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця
102	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Утворення кільця

Літерою X у наведених у Таблиці 1 послідовностях позначено аміноізомасляну кислоту (Aib), яка є неприродною (штучною) амінокислотою та підкресленням позначено амінокислоти, які

утворюють кільце, яке знаходиться між цими підкресленими амінокислотами. Також літерами CA у Таблиці 1 позначено 4-імідазоацетил та літерою Y позначено тирозин.

Приклад 2: Вимірювання *in vitro* активних властивостей потрійних агоністів.

Активні властивості отриманих у Прикладі 1 потрійних агоністів було виміряно з допомогою способу вимірювання клітинних активних властивостей *in vitro* із застосуванням клітинних ліній з відповідною трансформацією рецептора GLP-1, рецептора глюкагону (GCG) та рецептора GIP.

Кожна з вищезазначених клітинних ліній є клітинною лінією, в якій було здійснено відповідну трансформацію генів людського рецептора GLP-1, людського рецептора GCG та людського рецептора GIP в клітинах яєчників китайського хом'ячка (CHO) таким чином, що стало можливим отримати їх експресію в цих клітинах, тобто ці умови є прийнятними для вимірювання активних властивостей GLP-1, GCG та GIP. Відповідно активність для кожної частини було виміряно із застосуванням відповідної трансформованої клітинної лінії.

Для вимірювання GLP-1 – активності отриманих у Прикладі 1 потрійних агоністів, людський GLP-1 було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 50 нМ до концентрації у 0,000048 нМ та отримані у Прикладі 1 потрійні агоністи було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 400 нМ до концентрації у 0,00038 нМ.

Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресію людського рецептора GLP-1 та кожен з серійно розведених матеріалів додали до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та клітини культивували при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого до них додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для лізису клітин та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC₅₀ шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GLP-1 наведено нижче у Таблиці 2.

Для вимірювання GCG – активності отриманих у Прикладі 1 потрійних агоністів, людський GLP-1 було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 50 нМ до концентрації у 0,000048 нМ та отримані у Прикладі 1 потрійні агоністи було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 400 нМ до концентрації у 0,00038 нМ.

Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресію людського рецептора GCG та кожен з серійно розведених матеріалів додали до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та клітини культивували при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого до них додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для лізису клітин та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC₅₀ шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GCG наведено нижче у Таблиці 2.

Для вимірювання GIP – активності отриманих у Прикладі 1 потрійних агоністів, людський GIP було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 50 нМ до концентрації у 0,000048 нМ та отримані у Прикладі 1 потрійні агоністи було піддано 4-разовому серійному розведенню з концентрації у 400 нМ до концентрації у 0,00038 нМ.

Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресію людського рецептора GIP та кожен з серійно розведених матеріалів додали до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та клітини культивували при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого до них додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для лізису клітин та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC₅₀ шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GCG наведено нижче у Таблиці 2.

Таблиця 2

SEQ ID №	Активність <i>in vitro</i> у порівнянні з природним пептидом (%)		
	порівняно з GLP-1	порівняно з глюкагоном	порівняно з GIP
1	3,2	< 0,1	< 0,1
2	5,9	< 0,1	< 0,1
3	1,8	< 0,1	< 0,1
4	8,5	< 0,1	< 0,1
5	42,1	< 0,1	< 0,1
6	17,0	< 0,1	< 0,1
7	13,7	< 0,1	< 0,1
8	14,2	0,10	< 0,1
9	32,1	0,13	< 0,1
10	46,0	< 0,1	< 0,1
11	1,4	< 0,1	< 0,1
12	0,4	< 0,1	< 0,1
13	< 0,1	< 0,1	< 0,1
14	28,0	< 0,1	< 0,1
15	79,2	< 0,1	< 0,1
16	2,1	< 0,1	< 0,1
17	0,2	< 0,1	< 0,1
18	< 0,1	< 0,1	< 0,1
19	< 0,1	< 0,1	< 0,1
20	< 0,1	< 0,1	< 0,1
21	17,8	267	22,7
22	20,1	140	59,7
23	4,01	9,3	< 0,1
24	41,2	9,3	< 0,1
25	82,6	0,1	< 0,1
26	64,5	0,2	< 0,1
27	83,1	0,8	0,9
28	17,2	1,6	< 0,1
29	38,5	6,0	< 0,1

30	142	0,7	0,8
31	135	2,2	2,4
32	151	1,7	8,8
33	24,5	< 0,1	10,4
34	19,1	0,92	0,6
35	7,5	< 0,1	1,3
36	37,4	0,39	0,2
37	236	6,21	2,2
38	2,3	-	-
39	13,9	0,53	< 0,1
40	75,2	< 0,1	< 0,1
41	34,3	< 0,1	< 0,1
42	33,9	205,8	7,8
43	12,6	88,4	3,70
44	1,3	< 0,1	< 0,1
45	6,6	< 0,1	< 0,1
46	1,4	< 0,1	< 0,1
47	2,4	< 0,1	< 0,1
48	1,5	< 0,1	< 0,1
49	29,8	< 0,1	3,3
50	67,4	50,5	2,7
51	14,4	2,0	0,1
52	44,1	7,5	0,3
53	161	8,4	1,3
54	30,6	1,4	0,1
55	27,1	0,7	2,4
56	57,9	4,9	0,8
57	11,7	< 0,1	0,3
58	39,1	2,6	0,2
59	40,3	< 0,1	4,0
60	106,2	< 0,1	8,2
61	59,8	< 0,1	2,8
62	5,2	< 0,1	< 0,1

63	15,3	< 0,1	< 0,1
64	64,6	60,1	92,9
65	95,4	25,2	11,6
66	15,8	172	17,2
67	28,5	46,2	39,8
68	27,9	8,8	107
69	24,3	9,6	62,8
70	15,1	71,3	64,4
71	90,1	12,7	94,7
72	11,5	1,0	1,6
73	22,6	5,4	3,0
74	12,9	0,9	1,0
75	35,1	8,5	18,0
76	10,3	47,6	11,7
77	38,7	12,2	35,5
78	51,0	14,0	0,12
79	41,5	4,9	1,4
80	8,1	0,0	0,1
81	7,8	0,3	< 0,1
82	9,5	1,1	< 0,1
83	47,3	1,3	0,4
84	4,2	< 0,1	< 0,1
85	4,3	< 0,1	0,3
86	28,4	0,4	0,2
87	0,9	< 0,1	< 0,1
88	9,6	0,3	< 0,1
89	7,1	0,7	< 0,1
90	7,4	< 0,1	< 0,1
91	31,9	16,8	0,3
92	0,8	< 0,1	0,4
93	5,7	0,3	0,7
94	0,5	< 0,1	< 0,1
95	2,1	0,4	< 0,1

96	34,4	194,8	5,2
97	10,5	62,8	2,6
98	28,1	8,2	47,1
99	20,9	14,9	57,7
100	42,2	12,7	118,5
101	23,2	13,9	40,1
102	23,3	29,5	58,0

Отримані вище новітні аналоги глюкагону мають функцію потрійних агоністів, які можуть активувати всі з рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону, отже ці аналоги глюкагону може бути застосовано, як терапевтичний матеріал для лікування пацієнтів з метаболічним синдромом, включаючи цукровий діабет та ожиріння.

Фахівець у тій галузі, до якої належить цей винахід на підставі вищенаведеного зможе зрозуміти, що цей винахід може бути втілено в інших специфічних формах без змінення його технічних концепцій або істотних характеристик. В цьому відношенні слід зазначити, що зразкові втілення в даному документі наведено лише для ілюстративних цілей та їх не треба тлумачити як обмеження обсягу даного винаходу. Навпаки, даний винахід покликаний охоплювати не лише ці зразкові втілення, а й різні варіанти, модифікації, еквіваленти та інші втілення, які може бути включено до його суті та обсягу, як визначено у доданій Формулі Винаходу.

<110> ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД.

<120> Потрійний агоніст рецепторів GLP-1, GIP та глюкагонового рецептора.

<130> OPA16301

<150> KR 10-2015-0191082

<151> 2015-12-31

<150> KR 10-2016-0163737

<151> 2016-12-02

<160> 118

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 1

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
20 25 30

5 <210> 2
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

10 <220>
<223> Тригональний агоніст

<220>
15 <221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

20 <400> 2
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
25 20 25 30

<210> 3
<211> 41
30 <212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
<223> Тригональний агоніст
35

<220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
40 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 3
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
45 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30

50 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 4
55 <211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
60 <223> Тригональний агоніст

5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

10 <400> 4
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys
 20 25 30
 15

20 <210> 5
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

25 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

30 <400> 5
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
 1 5 10 15
 35 Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 40 35 40

45 <210> 6
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

60 <400> 6
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

5

<210> 7
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

10

<220>
<223> Тригональний агоніст

15

<220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

20

<400> 7
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

25

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

30

<210> 8
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

35

<220>
<223> Тригональний агоніст

40

<220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

45

<400> 8
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
20 25 30

50

<210> 9
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

55

<220>
<223> Тригональний агоніст

60

5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

10 <400> 9
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys
 20 25 30

15 <210> 10
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

20 <220>
 <223> Тригональний агоніст

25 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

30 <400> 10
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 35 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

40 <210> 11
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

45 <220>
 <223> Тригональний агоніст

50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

55 <400> 11
 Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 Arg Arg Gln Gln Leu Phe Val Gln Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

5

<210> 12
<211> 41
<212> Білок
10 <213> Штучна послідовність

<220>
<223> Тригональний агоніст

15

<220>
<221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

20

<400> 12
Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu
1 5 10 15

25

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
30 35 40

<210> 13
<211> 41
35 <212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
40 <223> Тригональний агоніст

<220>
<221> Особлива ознака
<222> (1)
45 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 13
Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
50 1 5 10 15

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 14
60 <211> 41

<212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 5 <223> Тригональний агоніст

 <220>
 <221> Особлива ознака
 10 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

 <400> 14
 15 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

 25 <210> 15
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 30 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 <220>
 35 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

 40 <400> 15
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 1 5 10 15

 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 45 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

 50 <210> 16
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 60 <220>

<221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

5

<400> 16
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 1 5 10 15

10 Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

15

<210> 17
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

20

<220>
 <223> Тригональний агоніст

25

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

30

<400> 17
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 1 5 10 15

35

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

40

<210> 18
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

45

<220>
 <223> Тригональний агоніст

50

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

55

<400> 18
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 1 5 10 15

60

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
20 25 30

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

<210> 19
10 <211> 41
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

<220>
15 <223> Тригональний агоніст

<220>
20 <221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 19
25 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser
1 5 10 15

Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
20 25 30

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

35 <210> 20
<211> 41
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

40 <220>
<223> Тригональний агоніст

<220>
45 <221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

50 <400> 20
Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
55 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

60

	<210> 21
	<211> 39
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
5	<220>
	<223> Тригональний агоніст
10	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
15	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
20	
	<400> 21
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
	1 5 10 15
25	
	Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
	20 25 30
30	
	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
	35
35	<210> 22
	<211> 39
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
40	<220>
	<223> Тригональний агоніст
45	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
50	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
55	<400> 22
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
	1 5 10 15
60	
	Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
	20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 23
<211> 41
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

10 <220>
<223> Тригональний агоніст

15 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

20 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

25 <400> 23
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

30 Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
35 40

35 <210> 24
<211> 39
<212> Білок
40 <213> Штучна послідовність

<220>
<223> Тригональний агоніст

45 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

50 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
55 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 24
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
60 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 25
<211> 39
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

15 <220>
<223> Тригональний агоніст

20 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

25 <400> 25
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

30 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

35 <210> 26
<211> 39
<212> Білок
<213> Штучна послідовність

40 <220>
<223> Тригональний агоніст

45 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

50 <400> 26
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5 10 15

55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

60

<210> 27
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 5
 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 10
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 15
 <400> 27
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20 Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40
 25
 <210> 28
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 30
 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 35
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 40
 <400> 28
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Lys Arg Ala Gln Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 50 35 40
 <210> 29
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55
 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 5 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>
 <221> Особлива ознака
 10 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 29
 15 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 20 20 25 30
 20

<210> 30
 <211> 30
 <212> Білок
 25 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 40 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

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

50
 <210> 31
 <211> 29
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55

<220>
 <223> Тригональний агоніст

60 <220>

<221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

10

<400> 31
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

15

Lys Ala Cys Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln
 20 25

20

<210> 32
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

25

<220>
 <223> Тригональний агоніст

30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

40

<400> 32
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

45

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

50

<210> 33
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

55

<220>
 <223> Тригональний агоніст

60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 10 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 33
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 15 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30
 20

<210> 34
 <211> 31
 <212> Білок
 25 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 40 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 34
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 45 1 5 10 15
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30
 50

<210> 35
 <211> 31
 <212> Білок
 55 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 10 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 35
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 15 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
 20 25 30
 20

<210> 36
 <211> 40
 <212> Білок
 25 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 40 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 36
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Cys Glu
 45 1 5 10 15
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Ser Gly
 35 40

<210> 37
 55 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 60 <223> Тригональний агоніст

- 5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 15 <400> 37
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- 20 Cys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
- Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40
- 25 <210> 38
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 30 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 35 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 45 <400> 38
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
- 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
 35 40
- 60 <210> 39
 <211> 40
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 5
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 10 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 <400> 39
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 15 1 5 10 15
 Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 20 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40
 <210> 40
 25 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 30 <223> Тригональний агоніст
 <220>
 <221> Особлива ознака
 35 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 <400> 40
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50 <210> 41
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 <220>
 60 <221> Особлива ознака

<222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

5 <400> 41
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 10 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15 <210> 42
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

20 <220>
 <223> Тригональний агоніст

25 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

30 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

35 <400> 42
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 40 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 45 35 40

50 <210> 43
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

55 <220>
 <223> Тригональний агоніст

60 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

- <220>
 <221> Особлива ознака
 5 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- <400> 43
 10 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Cys Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
- 20 <210> 44
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 25 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- <400> 44
 30 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly
 1 5 10 15
- Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
- 40 <210> 45
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 45 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- <400> 45
 50 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly
 1 5 10 15
- Gln Ala Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
- 60 <210> 46

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

5 <220>
 <223> Тригональний агоніст

10 <400> 46
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 47
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

25 <220>
 <223> Тригональний агоніст

30 <400> 47
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

40 <210> 48
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

45 <220>
 <223> Тригональний агоніст

50 <400> 48
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60 <210> 49

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

5 <220>
 <223> Тригональний агоніст

10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

20 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

25

<400> 49
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
 1 5 10 15

30
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
 20 25 30

35 <210> 50
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

40 <220>
 <223> Тригональний агоніст

45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

55 <400> 50
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

60 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

	20	25	30
	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys		
	35	40	
5			
	<210> 51		
	<211> 30		
	<212> Білок		
10	<213> Штучна послідовність		
	<220>		
	<223> Тригональний агоніст		
15			
	<220>		
	<221> Особлива ознака		
	<222> (2)		
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)		
20			
	<220>		
	<221> Особлива ознака		
	<222> (16)..(20)		
25	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце		
	<400> 51		
	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu		
30	1 5 10 15		
	Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys		
	20 25 30		
35			
	<210> 52		
	<211> 30		
	<212> Білок		
	<213> Штучна послідовність		
40			
	<220>		
	<223> Тригональний агоніст		
45			
	<220>		
	<221> Особлива ознака		
	<222> (2)		
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)		
50			
	<220>		
	<221> Особлива ознака		
	<222> (16)..(20)		
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце		
55			
	<400> 52		
	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu		
	1 5 10 15		
60			

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30

- 5 <210> 53
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- 10 <220>
<223> Тригональний агоніст
- 15 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 20 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 25 <400> 53
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- 30 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30
- 35 <210> 54
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- 40 <220>
<223> Тригональний агоніст
- 45 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 50 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 55 <400> 54
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- 60 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
20 25 30

5 <210> 55
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 10 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

 20 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

 25 <400> 55
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15

 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 20 25 30
 30

 35 <210> 56
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 40 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

 50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

 55 <400> 56
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 20 25 30
 60

- 5 <210> 57
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 20 <400> 57
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
- 25 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 20 25 30
- 30 <210> 58
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 35 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 50 <400> 58
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- 55 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
 20 25 30
- 60 <210> 59

	<211> 30
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
5	<220>
	<223> Тригональний агоніст
10	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
15	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
20	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
25	
	<400> 59
	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu
	1 5 10 15
30	Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
	20 25 30
35	<210> 60
	<211> 30
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
40	<220>
	<223> Тригональний агоніст
45	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
50	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
55	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
60	

	<400> 60
	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
	1 5 10 15
5	Lys His Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
	20 25 30
10	<210> 61
	<211> 30
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
15	<220>
	<223> Тригональний агоніст
20	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
25	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
30	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
35	
	<400> 61
	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
	1 5 10 15
40	Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
	20 25 30
45	<210> 62
	<211> 39
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
50	<220>
	<223> Тригональний агоніст
55	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
60	<220>

<221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

5

<400> 62
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15

<210> 63
 <211> 39
 <212> Білок
 20 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

25

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 35 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 63
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 40 1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

50 <210> 64
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

55 <220>
 <223> Тригональний агоніст

60 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

5 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

10 <400> 64
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 15 20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 65
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

25 <220>
 <223> Тригональний агоніст

30 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

35 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

40 <400> 65
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1 5 10 15

45 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 50 35

<210> 66
 <211> 39
 55 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

60

- <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 5 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- <220>
 <221> Особлива ознака
 10 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- <400> 66
 15 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 20 25 30
 20 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
- 25 <210> 67
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 30 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- <220>
 35 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 45 <400> 67
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 50 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
- 55 <210> 68
 <211> 39
 <212> Білок
 60 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

10

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

15

<400> 68
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

20

<210> 69
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

30

<220>
 <223> Тригональний агоніст

35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

40

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

45

<400> 69
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

50

55

60

	<210> 70
	<211> 39
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
5	<220>
	<223> Тригональний агоніст
10	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
15	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
20	
	<400> 70
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu
	1 5 10 15
25	Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
	20 25 30
30	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
	35
35	<210> 71
	<211> 39
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
40	<220>
	<223> Тригональний агоніст
45	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
50	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
55	<400> 71
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
	1 5 10 15
60	Arg Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
	20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

- 5 <210> 72
<211> 39
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- 10 <220>
<223> Тригональний агоніст
- 15 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 20 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 25 <400> 72
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
- 30 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30
- Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35
- 35 <210> 73
<211> 39
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- 40 <220>
<223> Тригональний агоніст
- 45 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 50 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 55 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
- 60 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)

<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 73

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

Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

10

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

15

<210> 74

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

20

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

25

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

30

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

35

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

40

<400> 74

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

45

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

50

<210> 75

<211> 40

55

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

60

- <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 5 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- <220>
 <221> Особлива ознака
 10 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- <400> 75
 15 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 20 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
- 25 <210> 76
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 30 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- <220>
 35 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 45 <400> 76
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
- 55 <210> 77
 <211> 40
 <212> Білок
 60 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 5
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 10
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 15 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 <400> 77
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 20 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 25 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 78
 30 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 35 <223> Тригональний агоніст
 <220>
 <221> Особлива ознака
 40 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 <220>
 45 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 <400> 78
 50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
 55 20 25 30
 <210> 79
 60 <211> 31

- <212> Білок
<213> Штучна послідовність
- <220>
5 <223> Тригональний агоніст
- <220>
10 <221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- <220>
15 <221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- <400> 79
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
25 20 25 30
- <210> 80
30 <211> 31
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- <220>
35 <223> Тригональний агоніст
- <220>
40 <221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- <220>
45 <221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- <400> 80
50 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
55 20 25 30
- <210> 81
60 <211> 30

	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
	<220>
5	<223> Тригональний агоніст
	<220>
	<221> Особлива ознака
10	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
	<220>
15	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
	<220>
20	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
25	<400> 81
	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
	1 5 10 15
30	Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
	20 25 30
	<210> 82
35	<211> 30
	<212> Білок
	<213> Штучна послідовність
	<220>
40	<223> Тригональний агоніст
	<220>
	<221> Особлива ознака
45	<222> (1)
	<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
	<220>
50	<221> Особлива ознака
	<222> (2)
	<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
	<220>
55	<221> Особлива ознака
	<222> (16)..(20)
	<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
60	

- <400> 82
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
- 5 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys
20 25 30
- <210> 83
10 <211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- <220>
15 <223> Тригональний агоніст
- <220>
20 <221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- <220>
25 <221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- <220>
30 <221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 35 <400> 83
Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- 40 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30
- <210> 84
45 <211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- <220>
50 <223> Тригональний агоніст
- <220>
55 <221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- <220>
60 <221> Особлива ознака

- <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 10 <400> 84
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
- 15 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Cys
 20 25 30
- 20 <210> 85
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 25 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 30 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 35 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 45 <400> 85
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
- 50 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 20 25 30
- 55 <210> 86
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 60 <220>
 <223> Тригональний агоніст

- 5 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 10 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 15 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 20 <400> 86
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
- 25 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
20 25 30
- 30 <210> 87
<211> 30
<212> Білок
<213> Штучна послідовність
- 35 <220>
<223> Тригональний агоніст
- 40 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (1)
<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 45 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (2)
<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 50 <220>
<221> Особлива ознака
<222> (16)..(20)
<223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 55 <400> 87
Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
1 5 10 15
- 60 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys

	20	25	30
5	<210> 88 <211> 31 <212> Білок <213> Штучна послідовність		
10	<220> <223> Тригональний агоніст		
15	<220> <221> Особлива ознака <222> (1) <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)		
20	<220> <221> Особлива ознака <222> (2) <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)		
25	<220> <221> Особлива ознака <222> (16)..(20) <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце		
30	<400> 88 Хаа Хаа Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu 1 5 10 15		
35	Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys 20 25 30		
40	<210> 89 <211> 31 <212> Білок <213> Штучна послідовність		
45	<220> <223> Тригональний агоніст		
50	<220> <221> Особлива ознака <222> (1) <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)		
55	<220> <221> Особлива ознака <222> (2) <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)		
60			

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 5

<400> 89
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
 20 25 30

15

<210> 90
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 20

<220>
 <223> Тригональний агоніст

25

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

30

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 40

<400> 90
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 45

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30

50

<210> 91
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 55

<220>
 <223> Тригональний агоніст

60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
 5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 10

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 15

<400> 91
 20 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
 20 25 30
 25

<210> 92
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 30

<220>
 <223> Тригональний агоніст
 35

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
 40

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 45

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 50

<400> 92
 55 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30
 60

- 5 <210> 93
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 10 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 20 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 25 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 30 <400> 93
 Хаа Хаа Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- 35 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30
- 40 <210> 94
 <211> 31
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 45 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)
- 55 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 5

 <400> 94
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 10
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
 20 25 30

 15
 <210> 95
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 20
 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 25
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 30
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
 35

 <400> 95
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 40
 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Cys His His Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 45 35

 <210> 96
 <211> 39
 50 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Тригональний агоніст
 55

 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 60 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

 10 <400> 96
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His Cys Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

 20 <210> 97
 <211> 39
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 25 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 30 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

 35 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

 40 <400> 97
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 45 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Cys His Pro Ser
 20 25 30

 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 50

 <210> 98
 <211> 40
 <212> Білок
 55 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> Тригональний агоніст

 60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
 5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 10 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 98
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 15 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 99
 25 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 30 <223> Тригональний агоніст

<220>
 <221> Особлива ознака
 35 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>
 40 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 99
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 50 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

55 <210> 100
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 60

<220>
 <223> Тригональний агоніст

5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

15 <400> 100
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

30 <210> 101
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

35 <220>
 <223> Тригональний агоніст

40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

50 <400> 101
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

60 <210> 102

- <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 5 <220>
 <223> Тригональний агоніст
- 10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)
- 15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> Амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце
- 20 <400> 102
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
 1 5 10 15
- 25 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30
- Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
- 30 <210> 103
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- <220>
 <223> Загальна Формула 1
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є гістидином (H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Y)
- 45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є глютаміном (G), альфа-метил-гутаміною кислотою або Aib
 (аміноізомасляною кислотою)
- 50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (3)
 <223> Хаа є глютаміном (E) або гліцином (Q)
- 60 <220>

	<221> Особлива ознака
	<222> (7)
	<223> Хаа є треоніном (Т) або ізолейцином (І)
5	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (10)
10	<223> Хаа є лейцином (L), тирозином (Y), лізином (K), цистеїном (C) або валіном (V)
	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (12)
15	<223> Хаа є лізином (K), серином (S) або ізолейцином (I)
	<220>
	<221> Особлива ознака
20	<222> (13)
	<223> Хаа є глютаміном (Q), тирозином (Y), аланіном (A) або цистеїном (C)
	<220>
25	<221> Особлива ознака
	<222> (14)
	<223> Хаа є лейцином (L), метіоніном (M) або тирозином (Y)
30	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (15)
	<223> Хаа є цистеїном (C), аспарагіноювою кислотою (D), глютаміноювою кислотою (E) або лейцином (L)
35	
	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (16)
40	<223> Хаа є глютаміном (G), глютаміноювою кислотою (E) або серином (S)
	<220>
	<221> Особлива ознака
45	<222> (17)
	<223> Хаа є глютаміном (Q), аргініном (R), ізолейцином (I), глютаміноювою кислотою (E), цистеїном (C) або лізином (K)
50	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (18)
	<223> Хаа є аланіном (A), глютаміном (Q), аргініном (R) або гістидином (H)
55	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (19)
	<223> Хаа є аланіном (A), глютаміном (Q), цистеїном (C) або валіном (V)
60	

	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (20)
5	<223> Хаа є лізином (K), глутаміном (Q) або аргініном (R)
	<220>
	<221> Особлива ознака
10	<222> (21)
	<223> Хаа є глутаміном (E), глутаміном (Q), лейцином (L), цистеїном (C) або аспарагіною кислотою (D)
	<220>
15	<221> Особлива ознака
	<222> (23)
	<223> Хаа є ізолейцином (I) або валіном (V)
20	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (24)
	<223> Хаа є аланіном (A), глутаміном (Q), цистеїном (C), Asn (N), аспарагіною кислотою (D) або глутаміною кислотою (E)
25	
	<220>
	<221> Особлива ознака
30	<222> (27)
	<223> Хаа є валіном (V), лейцином (L), лізином (K) або метіоніном (M)
	<220>
35	<221> Особлива ознака
	<222> (28)
	<223> Хаа є цистеїном (C), лізином (K), аланіном (A), аспарагіном (N) або аспарагіною кислотою (D)
40	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (29)
	<223> Хаа є цистеїном (C) , гліцином (G), глутаміном (Q), треоніном (T), глутаміною кислотою (E) або гістидином (H)
45	
	<220>
	<221> Особлива ознака
50	<222> (30)
	<223> Хаа є цистеїном (C) , гліцином (G), лізином (K) або гістидином (H) або є відсутнім; та Хаа може бути додатково приєднано до R1, який є цистеїном (C), GKKNDWKHNIT, m-SSGAPPPS-n або m-SSGQPPPS-n або є відсутнім, та в яких m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-, та n є -Cys-, -Gly-, -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім
55	
	<400> 103
	Хаа Хаа Хаа Gly Thr Phe Хаа Ser Asp Хаа Ser Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
60	1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

- 5
 <210> 104
 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
- 10
 <220>
 <223> Загальна Формула 2
- 15
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Xaa є гістидином (H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Y)
- 20
 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Xaa є глютаміном (G), альфа-метил-гутаміною кислотою або Aib
 25 (аміноізомасляною кислотою)
- <220>
 <221> Особлива ознака
 30 <222> (10)
 <223> Xaa є тирозином (Y) або цистеїном (C)
- <220>
 35 <221> Особлива ознака
 <222> (13)
 <223> Xaa є глютаміном (Q), тирозином (Y), аланіном (A) або цистеїном (C)
- 40 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (14)
 <223> Xaa є лейцином (L), метіоніном (M) або тирозином (Y)
- 45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (15)
 <223> Xaa є аспарагіною кислотою (D), глютаміною кислотою (E) або лейцином (L)
- 50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)
 55 <223> Xaa є глютаміном (G), глютаміною кислотою (E) або серином (S)
- <220>
 <221> Особлива ознака
 60 <222> (17)

<223> Хаа є глутаміном (Q), аргініном (R), ізолейцином (I), глутаміновою кислотою (E), цистеїном (C) або лізином (K)

5 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (18)
 <223> Хаа є аланіном (A), глутаміном (Q), аргініном (R) або гістидином (H)

10 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (19)
 <223> Хаа є аланіном (A), глутаміном (Q), цистеїном (C) або валіном (V)

15 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (20)
 20 <223> Хаа є лізином (K), глутаміном (Q) або аргініном (R)

<220>
 <221> Особлива ознака
 25 <222> (21)
 <223> Хаа є глутаміном (E), глутаміном (Q), лейцином (L), цистеїном (C) або аспарагіновою кислотою (D)

30 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (23)
 <223> Хаа є ізолейцином (I) або валіном (V)

35 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (24)
 <223> Хаа є аланіном (A), глутаміном (Q), цистеїном (C), аспарагіном (N) або глутаміновою
 40 кислотою (E)

<220>
 <221> Особлива ознака
 45 <222> (28)
 <223> Хаа є цистеїном (C), лізином (K), аспарагіном (N) або аспарагіновою кислотою (D)

<220>
 <221> Особлива ознака
 50 <222> (29)
 <223> Хаа є цистеїном (C) , гліцином (G), глутаміном (Q) або гістидином (H)

55 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (30)
 <223> Хаа є цистеїном (C) , гліцином (G), лізином (K) або гістидином (H)

60

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (31)
 <223> Хаа є проліном (P) або цистеїном (C)
 5

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (40)
 10 <223> Хаа є цистеїном (C) або є відсутнім

<400> 104
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
 15 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
 20 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
 35 40

<210> 105
 25 <211> 40
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 30 <223> Загальна Формула 3

<220>
 <221> Особлива ознака
 35 <222> (1)
 <223> Хаа є гістидином (H) або тирозином (Y)

<220>
 40 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є альфа-метил-глутаміною кислотою або Aib (аміноізомасляною кислотою)

45 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (13)
 <223> Хаа є тирозином (Y), аланіном (A) або цистеїном (C)

50 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (17)
 <223> Хаа є аргініном (R), цистеїном (C) або лізином (K)

55 <220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (18)
 60 <223> Хаа є аланіном (A) або аргініном (R)

	<220>
	<221> Особлива ознака
5	<222> (19)
	<223> Хаа є аланіном (A) або цистеїном (C)
	<220>
10	<221> Особлива ознака
	<222> (21)
	<223> Хаа є глютаміном (E) або аспарагіною кислотою (D)
	<220>
15	<221> Особлива ознака
	<222> (24)
	<223> Хаа є глютаміном (Q) або Asn (N)
	<220>
20	<221> Особлива ознака
	<222> (28)
	<223> Хаа є цистеїном (C) або аспарагіною кислотою (D)
25	<220>
	<221> Особлива ознака
	<222> (29)
30	<223> Хаа є цистеїном (C), глютаміном (Q) або гістидином (H)
	<220>
	<221> Особлива ознака
35	<222> (30)
	<223> Хаа є цистеїном (C) або гістидином (H)
	<220>
40	<221> Особлива ознака
	<222> (31)
	<223> Хаа є проліном (P) або цистеїном (C)
	<220>
45	<221> Особлива ознака
	<222> (40)
	<223> Хаа є цистеїном (C) або є відсутнім
50	<400> 105
	Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
	1 5 10 15
55	Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
	20 25 30
	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
	35 40
60	

<210> 106
 <211> 11
 <212> Білок
 5 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> R1

 10 <400> 106
 Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 1 5 10

 15 <210> 107
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 20 <220>
 <223> R1

 25 <400> 107
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5

 30 <210> 108
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 35 <220>
 <223> R1

 <400> 108
 40 Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 1 5

 <210> 109
 45 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 50 <223> R1

 <400> 109
 Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 55 1 5

 <210> 110
 <211> 10
 60 <212> Білок

<213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> R1
 5
 <400> 110
 Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5 10
 10
 <210> 111
 <211> 11
 <212> Білок
 15 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> R1
 20
 <400> 111
 Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 1 5 10
 25
 <210> 112
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 30
 <220>
 <223> R1
 35 <400> 112
 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5
 40 <210> 113
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 45 <220>
 <223> R1
 <400> 113
 50 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 1 5 10
 <210> 114
 55 <211> 11
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 60 <223> R1

5 <400> 114
 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 1 5 10

10 <210> 115
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

15 <220>
 <223> R1

20 <400> 115
 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
 1 5 10

25 <210> 116
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

30 <220>
 <223> R1

35 <400> 116
 Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 1 5

40 <210> 117
 <211> 10
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

 <220>
 <223> R1

45 <400> 117
 Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 1 5 10

50 <210> 118
 <211> 29
 <212> Білок
 <213> Homo sapiens

55 <400> 118
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15

60 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Виділений пептид, що має функцію потрійного агоніста, де
- 5 виділений пептид має наступні активності:
 - i) активація рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1);
 - ii) активація рецептора глюкагону; та
 - iii) активація рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), де виділений пептид складається з амінокислотної послідовності, вибраної з групи, що містить SEQ ID NOs:
- 10 21, 22, 42, 43, 50, 64-67, 70, 71 та 76, де
 - (i) позиції 29 та 30 мають H(His);
 - (ii) позиції NOs: 16 та 20 формують лактамний місток 16Glu-20Lys; і
 - (iii) позиція 35 має Q(Gln).
2. Виділений пептид за з п. 1, що має амідований С-кінець.
- 15 3. Полінуклеотид, що кодує пептид за п. 1.
4. Фармацевтична композиція для лікування метаболічного синдрому, що містить пептид за п. 1 або 2.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, в якій метаболічний синдром включає порушення механізму засвоювання глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет,
- 20 гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.
6. Фармацевтична композиція для профілактики метаболічного синдрому, що містить пептид за п. 1 або 2.
7. Фармацевтична композиція за п. 6, в якій метаболічний синдром включає порушення
- 25 механізму засвоювання глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.