



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.09

(21) Номер заявки
201792640

(22) Дата подачи заявки
2016.06.09

(51) Int. Cl. **C07K 14/605** (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
C12Q 1/37 (2006.01)

(54) УСТОЙЧИВЫЕ К ДЕЙСТВИЮ ПРОТЕАЗЫ ЛИПИДИРОВАННЫЕ АНАЛОГИ GLP-1

(31) 62/173,631; 62/343,390

(32) 2015.06.10; 2016.05.31

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/EP2016/063206

(87) WO 2016/198544 2016.12.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИММУН ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
**Ревелл Джефферсон Д, Беднарек
Мария А (GB)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(56) HUI HONGXIANG ET AL.: "Structure and function studies of glucagon-like peptide-1 (GLP-1): the designing of a novel pharmacological agent for the treatment of diabetes", DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS, WILEY, LONDON, GB, vol. 21, no. 4, 1 July 2005 (2005-07-01), pages 313-331, XP002559636, ISSN: 1520-7552, DOI: 10.1002/DMRR.553 [retrieved on 2005-04-26] page 320, column 1, paragraph 3 - page 323, column 1, paragraph 3 table 3

GREEN B.D. ET AL.: "DEGRADATION, RECEPTOR BINDING, INSULIN SECRETING AND ANTIHYPERGLYCAEMIC ACTIONS OF PALMITATE-DERIVATISED NATIVE AND ALA8-SUBSTITUTED GLP-1 ANALOGUES", BIOLOGICAL CHEMISTRY, WALTER DE GRUYTER GMBH & CO, BERLIN, DE, vol. 385, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 169-177, XP009067701, ISSN: 1431-6730, DOI: 10.1515/BC.2004.035 the whole document

YOUN ET AL.: "Evaluation of therapeutic potentials of site-specific PEGylated glucagon-like peptide-1 isomers as a type 2 anti-diabetic treatment: Insulinotropic activity, glucose-stabilizing capability and proteolytic stability", BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY, ELSEVIER, US, vol. 73, no. 1, 6 December 2006 (2006-12-06), pages 84-93, XP005794625, ISSN: 0006-2952, DOI: 10.1016/J.BCP.2006.09.013 the whole document page 85, column 1, paragraph 2

KIM S. ET AL.: "Synthesis, bioactivity and specificity of glucagon-like peptide-1 (7-37)/polymer conjugate to isolated rat islets", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, BARKING, GB, vol. 26, no. 17, 1 June 2005 (2005-06-01), pages 3597-3606, XP027767990, ISSN: 0142-9612 [retrieved on 2005-06-01] abstract table 1

WO-A1-2014088631

WO-A2-2014049610

(57) В изобретении предусмотрены устойчивые к действию протеазы пептиды, способы получения таких пептидов, а также композиции, содержащие устойчивые к действию протеазы пептиды, и способ лечения с использованием таких пептидов. Было определено, что комбинация липидизации определенных аминокислотных остатков и замены естественных аминокислот на альфа-метил-функционализированные аминокислоты обеспечивает получение устойчивых к действию протеазы пептидов.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с § 119 Патентного закона США раздела 35 по предварительной заявке на патент США № 62/173631, поданной 10 июня 2015 г., и предварительной заявке на патент США № 62/343390, поданной 31 мая 2016 г., содержание обеих из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

Ссылка на перечень последовательностей, предоставленный в электронном виде

Содержание перечня последовательностей, предоставленного в электронном виде в текстовом файле ASCII (название: ORPEP-101WO1_SL.txt; размер: 424418 байт и дата создания: 7 июня 2016 г.), поданного вместе с заявкой, включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предпосылки изобретения

В настоящем раскрытии предусмотрены устойчивые к действию протеазы пептиды, способы получения таких пептидов, а также композиции, содержащие устойчивые к действию протеазы пептиды, и способы лечения с использованием таких пептидов. В данном документе описана липидная модификация аминокислот в определенных положениях последовательности пептида.

Разработка пептидных терапевтических средств пролонгированного действия затрудняется такими факторами, как короткий период полужизни в плазме крови и низкая биологическая доступность при пероральном введении, в основном по причине естественной подверженности пептидов к ферментативному разрушению. Большинство протеолитических функций являются необходимыми, в частности обеспечивающие регуляцию основных биомолекулярных процессов, таких как процессы прекращения событий передачи сигналов с помощью пептидов на поверхности клеток или расщепление белков и пептидов в желудке в ходе пищеварения. Таким образом, в большинстве случаев активность важных протеаз нельзя просто ингибировать, не вызывая другие нарушения обмена веществ.

Следовательно, чтобы ослабить разрушение, желательно повысить ферментативную устойчивость пептида, представляющего интерес. Обычно используют два способа повышения ферментативной устойчивости: специфические модификации последовательности, например модификации, затрагивающие первичную структуру пептида как такового; и глобально действующие модификации, например модификации, которые изменяют определенные общие физико-химические свойства пептида. Такие модификации, введенные в соответствии с определенной стратегией, могут уменьшить воздействия естественных физиологических процессов, которые в противном случае могли бы удалить или инактивировать пептид, действие которого является необходимым, например ферментативное разрушение и/или выведение посредством ультрафильтрации в почках.

Специфические модификации последовательности включают встраивание устойчивых к протеолиту нестандартных аминокислот или более сложные модификации, включая циклизацию между функциональными группами боковых цепей у встречающихся в природе аминокислот, например образование дисульфидной связи (Cys-Cys) или лактамизация (Lys-Glu или Lys-Asp). Дополнительные модификации включают циклизацию с помощью не встречающихся в природе заменителей аминокислот в пределах пептидного остова, например, сшивание с помощью метатезиса олефинов.

Глобальные модификации включают такие процессы, как липидизация пептида, например пальмитоилирование и/или пегилирование. Пальмитоилирование обуславливает создание резервуара пептида, циркулирующего в кровотоке, который обратимо связывается с альбумином, в норме многочисленным в сыворотке крови. Связанный с альбумином пептид эффективно избегает ультрафильтрации в почках, поскольку размер связанного комплекса превышает предел клубочковой фильтрации. При отделении пептида от поверхности альбумина он снова может свободно взаимодействовать с эндогенными рецепторами. Пегилирование обуславливает физическую защиту пептида от протеолиза и придает значительную гидрофильность, что при гидратации значительно повышает гидродинамический радиус терапевтической молекулы, что приводит к невозможности выведения почками.

Несмотря на то, что в большинстве случаев такие методики могут широко применяться для терапевтических пептидов и до некоторой степени могут увеличивать период полужизни в кровотоке, все еще существует потребность в способах повышения стабильности пептидов и белков в отношении ферментативного разрушения, особенно в свете необходимости получения пептидов, пригодных для перорального введения.

Краткое описание изобретения

В настоящем раскрытии предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность HX2EGSX6TSDVX11X12X13LEGEAAX20EX22IX24X25VVX28GG (SEQ ID NO: 2), где X2 представляет собой A или Aib, X6 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X12 представляет собой S или модифицированный липидом K, X13 представляет собой Y или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X20 представляет собой модифицированный липидом K, K или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X22 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X24 представляет собой A или модифицированный липидом K; X25 представляет собой W или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, и X28 представляет собой K, E или альфа-метил-

функционализированную аминокислоту, где полипептид липидирован только по одному из X12, X20 или X24.

В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, содержит С-концевой амид. В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, содержит С-концевую кислоту.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X2 представляет собой Aib. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, модифицированный липидом К выбран из группы, состоящей из K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ Е-стеарат), K(ϵ - γ Е-пальмитоил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил), K(ϵ - γ Е-лауроил), K(ϵ - γ Е- γ Е-лауроил), K(ϵ - γ Е- γ Е- γ Е-лауроил), K(ϵ -Ahx-лауроил), K(ϵ -Ahx-Ahx-лауроил), K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-лауроил), K(ϵ -(PEG)₂-лауроил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил), K(ϵ - γ Е-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ - γ Е- γ Е-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ - γ Е- γ Е- γ Е-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил), K(ϵ - γ Е-стеароил), K(ϵ - γ Е- γ Е-стеароил), K(ϵ - γ Е- γ Е- γ Е-стеароил), K(ϵ -Ahx-стеароил), K(ϵ -Ahx-Ahx-стеароил), K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-стеароил), K(ϵ -(PEG)₂-стеароил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил), K(ϵ - γ Е-стеарат), K(ϵ - γ Е- γ Е-стеарат), K(ϵ - γ Е- γ Е- γ Е-стеарат), K(ϵ -Ahx-стеарат), K(ϵ -Ahx-Ahx-стеарат), K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-стеарат), K(ϵ -(PEG)₂-стеарат), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат), K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат) и любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления модифицированный липидом К представляет собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ Е-стеарат).

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X6 представляет собой α -MeF, X11 представляет собой α -MeS, X13 представляет собой α -MeF, X22 представляет собой α -MeF, X25 представляет собой α -MeF, X28 представляет собой α -MeK или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления X2 представляет собой Aib, X6 представляет собой α -MeF, X11 представляет собой α -MeS, X13 представляет собой α -MeF, X20 представляет собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ Е-стеарат), X22 представляет собой α -MeF, X25 представляет собой α -MeF, и X28 представляет собой α -MeK (SEQ ID NO: 3). В определенных вариантах осуществления пептид содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 60 или SEQ ID NO: 68.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, полипептид является практически устойчивым к протеолитическому разрушению. В определенных вариантах осуществления полипептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизин, α -химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. В определенных вариантах осуществления полипептид, по меньшей мере, сохраняет практически такую же активность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный полипептид. В определенных вариантах осуществления полипептид по меньшей мере сохраняет практически такую же избирательность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный полипептид. В определенных вариантах осуществления полипептид проявляет повышенную активность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным полипептидом.

В настоящем раскрытии также предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность HX2GX5X6TSDX10X11X12X13X14EGX17AAX20EX22IX24X25X26VX28GX30 (SEQ ID NO: 4); где X2 представляет собой A или Aib, X5 представляет собой T или S, X6 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X10 представляет собой V или модифицированный липидом К, X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X12 представляет собой S или модифицированный липидом К, X13 представляет собой Y, F или модифицированный липидом К, X14 представляет собой L или модифицированный липидом К, X17 представляет собой Q или E, X20 представляет собой K, E или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X22 представляет собой F, норлейцин, метиловый сложный эфир тирозина или альфа-метил-функционализированную аминокислоту, X24 представляет собой A или модифицированный липидом К, X25 представляет собой W, F или модифицированный липидом К, X26 представляет собой L, V или модифицированный липидом К, X28 представляет собой K или E, и X30 представляет собой R или G, где полипептид содержит два модифицированных липидом остатка К, и где один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом остаток К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом остаток К. В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой F, α -MeF, α -MeS или α -MeK; X11 представляет собой S, α -MeF, α -MeS или α -MeK; и X20 представляет собой K, E, α -MeF, α -MeS или α -MeK.

В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, содержит С-концевой амид. В определенных вариантах осуществления пептид,

содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, содержит С-концевую кислоту.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, X2 представляет собой Aib. В определенных вариантах осуществления два модифицированных липидом остатка К являются одинаковыми или отличаются и выбраны из группы, состоящей из $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-лауроил})$, $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитат})$, $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-миристоил})$, $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитоил})$, $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеароил})$, $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеарат})$ и любой их комбинации. В определенных вариантах осуществления из двух модифицированных липидом остатка К оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-лауроил})$, оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитат})$, оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-миристоил})$, оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитоил})$, оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеароил})$ или оба представляют собой $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеарат})$.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, X10 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X12 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X14 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X24 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X25 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X26 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом К.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, X6 представляет собой $\alpha\text{-MeF}$, X11 представляет собой $\alpha\text{-MeS}$, X20 представляет собой $\alpha\text{-MeK}$, X6 представляет собой $\alpha\text{-MeF}$, и X11 представляет собой $\alpha\text{-MeS}$, X6 представляет собой $\alpha\text{-MeF}$, и X20 представляет собой $\alpha\text{-MeK}$, X11 представляет собой $\alpha\text{-MeS}$, и X20 представляет собой $\alpha\text{-MeK}$ или X6 представляет собой $\alpha\text{-MeF}$, X11 представляет собой $\alpha\text{-MeS}$, и X20 представляет собой $\alpha\text{-MeK}$. В определенных вариантах осуществления X13 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X14 представляет собой модифицированный липидом К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом К. В определенных вариантах осуществления X5 представляет собой S. В определенных вариантах осуществления X17 представляет собой E, X28 представляет собой E, и X30 представляет собой G. В определенных вариантах осуществления полипептид содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 252; SEQ ID NO: 263; SEQ ID NO: 269; SEQ ID NO: 405; SEQ ID NO: 408; SEQ ID NO: 409 или SEQ ID NO: 410.

В настоящем раскрытии также предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность $H(\text{Aib})\text{EGS}(\alpha\text{-MeF})\text{TSDX10X11X12X13X14EX16X17X18A}(\alpha\text{-MeK})\text{X21FI-X24X25X26VEGG}$ (SEQ ID NO: 487), где X10 представляет собой V или модифицированный липидом К; X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту; X12 представляет собой S или модифицированный липидом К; X13 представляет собой Y или модифицированный липидом К; X14 представляет собой L или модифицированный липидом К; X16 представляет собой G или модифицированный липидом К; X17 представляет собой E или модифицированный липидом К; X18 представляет собой A или модифицированный липидом К; X21 представляет собой E или модифицированный липидом К; X24 представляет собой A или модифицированный липидом К; X25 представляет собой F или модифицированный липидом К; X26 представляет собой V или модифицированный липидом К; и где полипептид содержит три модифицированных липидом остатка К, и где один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом остаток К, и один из X16, X17, X18 или X21 представляет собой модифицированный липидом остаток К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом остаток К.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 487, содержит С-концевой амид. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 487, содержит С-концевую кислоту.

В определенных вариантах осуществления модифицированные липидом остатки К могут быть присоединены к разнообразным липидам или липидным компонентам, как, например, к любому из таковых, описанных в данном документе. В определенных вариантах осуществления примеры включают таковые, выбранные из группы, состоящей из $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-лауроил})$; $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитат})$; $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-миристоил})$; $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-пальмитоил})$; $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеароил})$; $K(\epsilon\text{-(PEG)}_2\text{-(PEG)}_2\text{-}\gamma\text{E-стеарат})$ и любой их комбинации. В других вариантах осуществления липидная

модификация остатков К может быть одинаковой или отличаться. В определенных вариантах осуществления они являются одинаковыми. Таким образом, в определенных вариантах осуществления по меньшей мере из трех модифицированных липидом остатка К могут все представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-лауроил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-пальмитат})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-миристоил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-пальмитоил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-стеароил})$ или все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-стеарат})$. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 487, все модифицированные остатки могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-лауроил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-пальмитат})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-миристоил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-пальмитоил})$; все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-стеароил})$ или все могут представлять собой $K(\epsilon-(\text{PEG})_2-(\text{PEG})_2-\gamma\text{E-стеарат})$.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4 или 487, полипептид является практически устойчивым к протеолитическому разрушению. В определенных вариантах осуществления синтетический пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизином, α -химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. В определенных вариантах осуществления полипептид, который содержит два модифицированных липидом остатка К, по меньшей мере, сохраняет практически такую же активность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный пептид. В определенных вариантах осуществления полипептид, который содержит два модифицированных липидом остатка К, по меньшей мере, сохраняет практически такую же избирательность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный пептид. В определенных вариантах осуществления полипептид, который содержит два модифицированных липидом остатка К, характеризуется повышенной активностью в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным полипептидом.

В данном документе предусмотрены липидированные пептиды, которые в анализе с измерением cAMP могут связываться с рецептором GLP-1 человека с EC_{50} менее 5000, менее 2500, менее 1000, менее 900, менее 800, менее 700, менее 600, менее 500, менее 400, менее 300, менее 200, менее 100, менее 50, менее 25, менее 20, менее 15, менее 10, менее 5, менее 4, менее 3 или менее 2 пМ.

В настоящем раскрытии также предусмотрены выделенные полинуклеотиды, кодирующие любой из липидированных полипептидов, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены векторы, содержащие такие полинуклеотиды. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены клетки-хозяева, содержащие такие нуклеотиды или векторы.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы получения липидированного полипептида, описанного в данном документе. В определенных вариантах осуществления способ включает культивирование клетки-хозяина в условиях, обеспечивающих возможность экспрессии пептида и выделения пептида.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие липидированный полипептид, описанный подробно в другом месте данного документа. В определенных вариантах осуществления набор содержит такую композицию. В некоторых вариантах осуществления предусмотрены способы лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванных или характеризующихся гипогликемией или нарушением секреции инсулина. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества липидированного полипептида, описанного подробно в другом месте данного документа, или фармацевтической композиции, содержащей такой полипептид. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой диабет. В определенных вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой диабет 2 типа. В определенных вариантах осуществления применение дополнительно обеспечивает улучшение гликемического контроля, обеспечивает контроль веса тела, обеспечивает улучшение в отношении функции и количества β -клеток, обеспечивает снижение скорости секреции желудочного сока и опорожнения желудка или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления полипептид или фармацевтическую композицию вводят перорально или посредством инъекции. В определенных вариантах осуществления полипептид или фармацевтическую композицию вводят перорально. В определенных вариантах осуществления введение посредством инъекции осуществляют подкожно или внутривенно. В определенных вариантах осуществления пептид или фармацевтическую композицию вводят один раз в день. В определенных вариантах осуществления способы лечения или предупреждения заболевания или состояния дополнительно включают применение одного или нескольких дополнительных терапевтических средств. В определенных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство предусматривает мониторинг уровня сахара в крови, модификации рациона, упражнение, инсулин, тиазолидиндион, сульфонилмочевину, инкретин, метформин, глибурид, ингибитор дипептидилпептидазы 4, секвестрант желчных кислот или любую их комбинацию. В определенных вариантах осуществления субъектом, подлежащим лечению, является человек.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показаны репрезентативные липид, липидные компоненты и линкеры для образования липидированных полипептидов, раскрытых в данном документе.

На фиг. 2 показана процентная доля пептида, оставшегося от 100 мкг пептида, гидролизованного 100 мкг/мл неприлизина при pH 8,3.

На фиг. 3 показана процентная доля пептида, оставшегося от 100 мкг пептида, гидролизованного 200 мкг/мл пепсина, 100 мМ HCl при pH 2.

На фиг. 4 показана процентная доля пептида, оставшегося от 100 мкг пептида, гидролизованного 150 мкг/мл трипсина при pH 8,1.

На фиг. 5 показана процентная доля пептида, оставшегося от 100 мкг пептида, гидролизованного 100 мкг/мл химотрипсина при pH 8.

На фиг. 6 показана процентная доля пептида, оставшегося от 1000 мкг пептида, гидролизованного 100 мкг/мл свежеприготовленного SIF/Pancreatin® при pH 6,8.

На фиг. 7 показаны средние значения из анализа в трех повторностях процентной доли пептида, оставшегося от 1000 мкг пептида, гидролизованного 100 мкг/мл свежеприготовленного SIF/Pancreatin® (с энтерокиназой) при pH 6,8.

На фиг. 8 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:3 и SEQ ID NO:17.

На фиг. 9 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:48 и SEQ ID NO:60.

На фиг. 10 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:68 и SEQ ID NO:252.

На фиг. 11 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:263 и SEQ ID NO:269.

На фиг. 12 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:405 и SEQ ID NO:406.

На фиг. 13 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:407 и SEQ ID NO:408.

На фиг. 14 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:409 и SEQ ID NO:410.

На фиг. 15 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:488 и SEQ ID NO:489.

На фиг. 16 показаны химическая структура, химическая формула и молекулярная масса для SEQ ID NO:490 (лираглутида) и SEQ ID NO:491 (семаглутида).

Подробное описание

Следует понимать, что конкретные варианты реализации, показанные и описанные в данном документе, являются примерами, и не предполагается, что они в иных обстоятельствах ограничивают объем применения каким-либо образом.

Опубликованные патенты, заявки на патенты, веб-сайты, названия компаний и научная литература, упоминаемые в данном документе, тем самым включены посредством ссылки в их полноте в той же степени, как если бы было указано, что каждый из них был конкретно и отдельно включен посредством ссылки. Любое противоречие между какими-либо источниками, цитируемыми в данном документе, и конкретными идеями настоящего описания будет разрешаться в пользу последнего. Подобным образом, любое противоречие между понимаемым в данной области техники определением слова или фразы и определением слова или фразы, которое отдельно приведено в данном описании, будет разрешаться в пользу последнего.

Используемые в данном описании формы единственного числа, в частности, охватывают также формы множественного числа для терминов, к которым они относятся, если содержание явно не указывает иное. Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает примерно, порядка, ориентировочно или около. Если термин "приблизительно" используется совместно с числовым диапазоном, то он модифицирует данный диапазон, расширяя границы выше и ниже изложенных числовых значений. В целом, термин "приблизительно" используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже приведенного значения с отклонением на 20%.

Кроме того, выражение "и/или", если оно используется в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, выражение "и/или", используемое в данном документе в такой фразе, как "А и/или В", должно включать "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, подразумевается, что выражение "и/или", используемое в такой фразе, как "А, В и/или С", охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Следует понимать, что какие бы аспекты ни описывались в данном документе формулировкой "со-

держаний", другие аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий по сути из", также предусмотрены.

Если не определено иное, используемые в данном документе технические и научные термины имеют значение, обычно понимаемое специалистом в области техники, к которой относится настоящая заявка. В данном документе приведены ссылки на различные методики и материалы, известные специалистам в данной области техники. Стандартные справочные издания, в которых изложены общие принципы синтеза пептидов, включают W.C. Chan and P.D. White., "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach", Oxford University Press, Oxford (2004).

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон. Если не указано иное, то аминокислотные последовательности записаны слева направо в направлении от аминок- карбоксиконцу. Приведенные в данном документе заголовки не ограничивают различные аспекты настоящего раскрытия, которые могут обеспечиваться ссылкой на описание в целом. Соответственно термины, приведенные непосредственно ниже, более полно определены посредством ссылки на описание во всей своей полноте.

Термины "полипептид", "пептид", "белок" и "фрагмент белка" используются взаимозаменяемо в данном документе по отношению к полимеру из аминокислотных остатков. Термины применимы к полимерам из аминокислот, в которых один или несколько аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к полимерам из встречающихся в природе аминокислот и к полимерам из не встречающихся в природе аминокислот.

Термин "аминокислота" относится к встречающимся в природе и синтетическим аминокислотам, а также к аналогам аминокислот и миметикам аминокислот, которые выполняют функцию, аналогичную таковой у встречающихся в природе аминокислот. Встречающиеся в природе аминокислоты представляют собой аминокислоты, кодируемые генетическим кодом, а также такие аминокислоты, которые затем модифицируются, например гидроксипролин, гамма-карбоксиглутамат и О-фосфосерин. Аналоги аминокислот относятся к соединениям, которые имеют такую же основную химическую структуру, как у встречающейся в природе аминокислоты, например альфа-углерод, который связан с водородом, карбоксильной группой, аминогруппой и R группой, например гомосерин, норлейцин, метионинсульфоксид, метилметионинметил-сульфоний. Такие аналоги могут иметь модифицированные R группы (например, норлейцин) или модифицированные пептидные остовы, но сохранять такую же основную химическую структуру, как у встречающейся в природе аминокислоты. Миметики аминокислот относятся к химическим соединениям, которые характеризуются структурой, отличающейся от общей химической структуры аминокислоты, но которые функционируют так же, как и встречающаяся в природе аминокислота. Термины "аминокислота" и "аминокислотный остаток" в данном документе используются взаимозаменяемо.

Термины "фрагмент", "аналог", "производное" или "вариант", относящиеся к липидированному пептиду, предусмотренному в данном документе, включают любой пептид, который сохраняет, по меньшей мере, некоторую активность соответствующего естественного пептида, например GLP-1. Используемый в данном документе термин "аналог липидированного пептида GLP-1" относится, например, к синтетическому пептиду, содержащему одну или несколько липидированных аминокислот, например, для придания пептиду устойчивости к протеазе, с сохранением при этом, по меньшей мере, некоторой активности GLP-1 естественного пептида GLP-1. Химические модификации, предназначенные для улучшения метаболической стабильности пептидов, могут включать дополнительную химическую манипуляцию после синтеза основной пептидной цепи. Примеры манипуляции включают лактамизацию, замыкание дисульфидными мостиками, липидизацию и/или пегилирование.

Термины "модифицированная липидом аминокислота" и "липидированная аминокислота" в данном документе используются взаимозаменяемо и относятся к аминокислоте, обычно лизину или цистеину, которая имеет присоединенный липидный компонент. Термины "липидированный полипептид", "липо-протеин" и подобные относятся к пептиду или полипептиду, который содержит одну или несколько модифицированных липидом аминокислот. На фиг. 1 проиллюстрированы различные репрезентативные примеры липидов, липидных компонентов и линкеров. Термины "композиция" или "фармацевтическая композиция" относятся к композициям, содержащим пептид или полипептид, предусмотренный в данном документе, вместе, например, с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями для введения субъекту, нуждающемуся в лечении.

Термин "фармацевтически приемлемый" относится к композициям, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются подходящими для контакта с тканями человеческого организма и животных без чрезмерной токсичности или других осложнений в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

"Эффективное количество" представляет собой такое количество пептида или полипептида, предусмотренного в данном документе, введение которого субъекту либо в виде однократной дозы, либо в виде части серии доз является эффективным для лечения.

Термин "субъект" означает любого субъекта, в частности субъекта-млекопитающего, нуждающегося в лечении с помощью пептида или полипептида, предусмотренного в данном документе. Субъекты-млекопитающие включают без ограничения людей, собак, кошек, морских свинок, кроликов, крыс, мышей, лошадей, крупный рогатый скот, медведей, коров, человекообразных обезьян, обезьян, орангутангов и шимпанзе и так далее. В одном аспекте субъектом является субъект-человек. В данном документе предусмотрены композиции и способы, которые решают проблему естественной подверженности пептидов ферментативному воздействию. Путем липидизации выбранных аминокислотных остатков получают пептиды, которые демонстрируют повышенную устойчивость к ферментативному разрушению, сохраняя при этом практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявляя повышенную активность и избирательность в отношении рецептора, как у пептида дикого типа.

Пептиды, демонстрирующие устойчивость к протеазе.

В настоящем раскрытии предусмотрены липидированные пептиды с улучшенной устойчивостью к протеазе и повышенной эффективностью. Улучшения в отношении устойчивости к протеазе и эффективности могут быть связаны с положением липидизации в пептиде. Липидизация может включать карбокси- или аминоконцевую липидизацию или липидизацию основной цепи. В определенных вариантах осуществления модификация затрагивает аминокислотный остаток основной цепи. В определенных вариантах осуществления улучшения в отношении устойчивости к протеазе и повышенной эффективности связаны с избирательным и стратегическим положением липидизации одного или нескольких аминокислотных остатков основной цепи. Способы получения пептидов с модифицированными липидом аминокислотами известны из уровня техники.

В определенных вариантах осуществления предусмотрен липидированный пептид, содержащий по меньшей мере один липидированный аминокислотный остаток. В определенных вариантах осуществления липидированный пептид содержит по меньшей мере два липидированных аминокислотных остатка. В определенных вариантах осуществления липидированный пептид содержит только один липидированный аминокислотный остаток. Как используется в данном документе, пептид с одним присоединенным липидом или липидным компонентом упоминается как монолипидированный пептид. В других вариантах осуществления липидированный пептид содержит два липидированных аминокислотных остатка. Как используется в данном документе, пептид с двумя присоединенными липидами или липидными компонентами упоминается как бис-липидированный пептид.

В определенных вариантах осуществления липидированный пептид представляет собой синтетический пептид (см. международную заявку на патент № PCT/EP 2014/077240, опубликованную как WO 2015/086686 A2, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В определенных вариантах осуществления липидированный синтетический пептид содержит по меньшей мере одну замену естественного аминокислотного остатка на альфа-метил-функционализированную аминокислоту. В других вариантах осуществления липидированный синтетический пептид содержит по меньшей мере два, три, четыре, пять, шесть или больше замен естественных аминокислотных остатков на альфа-метил-функционализированные аминокислоты.

Описанный в данном документе "синтетический пептид" относится к полимеру из аминокислотных остатков, который был получен посредством химического связывания карбоксильной группы или С-конца одной аминокислоты с аминогруппой или N-концом другой. Химический синтез пептида обычно начинается с С-конца пептида и заканчивается на N-конце. Из уровня техники известны различные способы получения синтетических пептидов.

Описанные в данном документе "альфа-метил-функционализированные аминокислоты" относятся к аминокислотам, в которых первый (альфа) атом углерода аминокислоты включает заменяющую метильную группу (CH_3), связанную с альфа-углеродом. Альфа-метил-функционализированные аминокислоты включают любую из встречающихся в природе 20 аминокислот, которые включают такую функционализацию. Описанные в данном документе альфа-метил-функционализированные аминокислоты могут замещать любую естественную аминокислоту в пептиде. Термин "естественная" аминокислота относится к одной из стандартных 20 аминокислот, которые присутствуют в синтезируемых в природе белках. Замена относится к замещению естественной аминокислоты, например, на альфа-функционализированную аминокислоту. В ходе химического синтеза синтетического пептида естественную аминокислоту можно легко замещать альфа-функционализированной аминокислотой.

Синтетические пептиды, описанные в данном документе, могут иметь любую длину, например длина составляет любое количество аминокислот, например длина составляет от приблизительно 5 до приблизительно 200 аминокислот, длина составляет от приблизительно 10 до приблизительно 150 аминокислот, длина составляет от приблизительно 20 до приблизительно 100 аминокислот, длина составляет от приблизительно 30 до приблизительно 75 аминокислот или длина составляет приблизительно 20, приблизительно 30, приблизительно 40, приблизительно 50, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 90 или приблизительно 100 аминокислот. Определенные липидированные синтетические пептиды, описанные в данном документе, содержат одну или несколько альфа-функционализированных аминокислот, заменяющих естественные аминокислоты, при этом, по меньшей мере, сохраняя практически такую же активность в отношении рецептора или проявляя повышенную

активность в отношении рецептора, как и соответствующий синтетический пептид, который не содержит замен. Улучшения в отношении устойчивости к протеазе и эффективности могут быть связаны с избирательным и стратегическим положением липидизации и альфа-функционализированных аминокислот, заменяющих аминокислоты в пептиде. В определенных вариантах осуществления синтетические пептиды, которые, по меньшей мере, сохраняют практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявляют повышенную активность и избирательность в отношении рецептора, содержат две или более альфа-функционализированные аминокислоты, заменяющие естественные аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления синтетические пептиды, которые, по меньшей мере, сохраняют практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявляют повышенную активность и избирательность в отношении рецептора, содержат три, четыре, пять, шесть или более альфа-функционализированных аминокислот, заменяющих естественные аминокислоты.

Термин "активность" в отношении рецептора относится к обратному значению половины максимальной (50%) эффективной концентрации (EC_{50}) пептида. EC_{50} относится к концентрации пептида, которая индуцирует биологический ответ, соответствующий половине между ответом на исходном уровне и максимальным ответом, после определенного времени воздействия на выбранную мишень пептида. Таким образом, пептиды, характеризующиеся малым значением EC_{50} , обладают соответствующей высокой активностью в отношении рецептора, в то время как пептиды, характеризующиеся большим значением EC_{50} , обладают соответствующей низкой активностью в отношении рецептора - чем большее количество пептида необходимо для индукции ответа по отношению к рецептору, тем менее эффективным является пептид в отношении такого рецептора.

Способы определения активности в отношении рецептора и EC_{50} известны из уровня техники и предпочтительно включают определение стимуляции одного или нескольких ответов, связанных с клеточным рецептором. Например, подходящие линии клеток, экспрессирующие рецептор GLP-1 (GLP-1R), глюкагоновый рецептор (GCGR) или рецептор глюкозозависимого инсулиотропного пептида (желудочный ингибиторный полипептид) (GIPR), получают стандартными способами. Пептидная активация таких различных рецепторов приводит в результате к последующей выработке вторичного мессенджера cAMP, который может быть измерен в ходе анализа функциональной активности. Исходя из таких измерений легко определяют значения EC_{50} .

Описанные в данном документе липидированные пептиды, содержащие один или несколько, например один или два присоединенных липида или липидных компонента и замещение естественных аминокислот на альфа-метил-функционализированные аминокислоты, могут сохранять "практически такую же" активность в отношении рецептора или характеризоваться повышенной активностью в отношении рецептора в сравнении с соответствующим пептидом, который не содержит липидов или липидных компонентов или аминокислот, которые не встречаются в природе. Как используется в данном документе, "практически такой же" в контексте активности в отношении рецептора означает, что липидированный пептид может характеризоваться, например, по меньшей мере приблизительно 75% активности в отношении рецептора при сравнении активности в отношении рецептора липидированного пептида и соответствующего пептида, который является нелипидированным или нелипидированным и имеет отличное и/или меньшее количество модификаций аминокислот или другую подходящую последовательность образца сравнения (например, контроля). В дополнительных вариантах осуществления липидированный пептид, предусмотренный в данном документе, может характеризоваться, например, приблизительно 80% активности в отношении рецептора, приблизительно 85% активности в отношении рецептора, приблизительно 90% активности в отношении рецептора, приблизительно 91% активности в отношении рецептора, приблизительно 92% активности в отношении рецептора, приблизительно 93% активности в отношении рецептора, приблизительно 94% активности в отношении рецептора, приблизительно 95% активности в отношении рецептора, приблизительно 96% активности в отношении рецептора, приблизительно 97% активности в отношении рецептора, приблизительно 98% активности в отношении рецептора, приблизительно 99% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,1% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,2% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,3% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,4% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,5% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,6% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,7% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,8% активности в отношении рецептора, приблизительно 99,9% активности в отношении рецептора или приблизительно 100% активности в отношении рецептора при сравнении активности в отношении рецептора липидированного пептида и соответствующего пептида, который является нелипидированным или нелипидированным и имеет отличное и/или меньшее количество модификаций аминокислот или другую подходящую последовательность образца сравнения (например, контроля). Как используется в данном документе, "повышенный" в контексте активности в отношении рецептора означает, что липидированный пептид характеризуется большей активностью в отношении рецептора, чем активность в отношении рецептора соответствующего пептида, который является нелипидированным или нелипидированным и имеет отличное и/или меньшее количество модификаций аминокислот или другую подходящую последовательность образца сравнения (например, контроля). В определенных вариантах осуществления повышенная

активность в отношении рецептора относится, например, к большей на 1% активности в отношении рецептора, большей на 2% активности в отношении рецептора, большей на 3% активности в отношении рецептора, большей на 4% активности в отношении рецептора, большей на 5% активности в отношении рецептора, большей на 6% активности в отношении рецептора, большей на 7% активности в отношении рецептора, большей на 8% активности в отношении рецептора, большей на 9% активности в отношении рецептора, большей на 10% активности в отношении рецептора. В определенных вариантах осуществления повышенная активность в отношении рецептора относится, например, к большей на 1-10% активности в отношении рецептора, большей на 1-20% процентов активности в отношении рецептора, большей на 1-30% процентов активности в отношении рецептора, большей на 1-40% процентов активности в отношении рецептора, большей на 1-50% процентов активности в отношении рецептора, большей на 5-10% процентов активности в отношении рецептора, большей на 5-20% процентов активности в отношении рецептора, большей на 5-30% процентов активности в отношении рецептора, большей на 5-40% процентов активности в отношении рецептора, большей на 5-50% процентов активности в отношении рецептора, большей на 10-50% процентов активности в отношении рецептора, большей на 20-50% процентов активности в отношении рецептора, большей на 30-50% процентов активности в отношении рецептора, большей на 40-50% процентов активности в отношении рецептора или большей на 50-100% процентов активности в отношении рецептора.

Описанный в данном документе липидированный пептид, предусмотренный в данном документе, содержащий один или несколько, например один или два присоединенных липида или липидных компонента и замещение естественных аминокислот на альфа-метил-функционализированные аминокислоты, может также, по меньшей мере, сохранять "практически такую же избирательность", что и соответствующий пептид, который не содержит липида или липидного компонента, или других не встречающихся в природе аминокислот, или другой подходящей последовательности образца сравнения (например, контроля), как описано в данном документе. Как используется в данном документе, термин "избирательность" относится к способности пептида связывать его мишень (например, агониста, с которым предполагается связывание), при этом связывание с другими нецелевыми белками не происходит. Липидированный пептид, предусмотренный в данном документе, может проявлять "практически такую же избирательность" и, таким образом, проявлять, например, по меньшей мере приблизительно 75% избирательности при сравнении избирательности липидированных пептидов и пептидов, которые не содержат липида или липидного фрагмента или другой подходящей последовательности образца сравнения (например, контроля), как описано в данном документе. Например, липидированный пептид, предусмотренный в данном документе, может проявлять приблизительно 80% избирательности, приблизительно 85% избирательности, приблизительно 90% избирательности, приблизительно 91% избирательности, приблизительно 92% избирательности, приблизительно 93% избирательности, приблизительно 94% избирательности, приблизительно 95% избирательности, приблизительно 96% избирательности, приблизительно 97% избирательности, приблизительно 98% избирательности, приблизительно 99% избирательности, приблизительно 99,1% избирательности, приблизительно 99,2% избирательности, приблизительно 99,3% избирательности, приблизительно 99,4% избирательности, приблизительно 99,5% избирательности, приблизительно 99,6% избирательности, приблизительно 99,7% избирательности, приблизительно 99,8% избирательности, приблизительно 99,9% избирательности или приблизительно 100% избирательности при сравнении избирательности липидированного пептида и соответствующего пептида, который не содержит липида или липидного фрагмента или другой подходящей последовательности образца сравнения (например, контроля), как описано в данном документе. В определенных вариантах осуществления избирательное и стратегическое включение липидизации и/или альфа-метил-аминокислот в аналогах GLP-1 повышают активность в отношении рецептора GLP-1 и соответственно повышают избирательность в отношении данного рецептора. В определенных вариантах осуществления липидированный пептид, предусмотренный в данном документе, может также содержать одну или несколько альфа-метил-функционализированных аминокислот, соответствующих замененным естественным аминокислотам в соответствующем белке дикого типа. Например, аминокислота в исходной последовательности пептида дикого типа может быть заменена на альфа-метил-функционализированную аминокислоту, которая имеет такую же боковую цепь, например Phe, Trp, Tyr, Ser, Arg, Ala, Val, Leu, His или Lys можно заменить на α -MePhe, α -MeTrp, α -MeTyr, α -MeSer, α -MeArg, α -MeAla (Aib), α -MeVal, α -MeLeu, α -MeHis или α -MeLys соответственно.

В определенных вариантах осуществления альфа-метил-функционализированная аминокислота в липидированном пептиде, предусмотренном в данном документе, может соответствовать такому же классу, что и замененные естественные аминокислоты. Например, алифатические естественные аминокислоты можно заменить на алифатические альфа-метил-функционализированные аминокислоты; естественные аминокислоты с гидроксильной группой можно заменить на альфа-метил-функционализированные аминокислоты с гидроксильной группой; серосодержащие естественные аминокислоты можно заменить на серосодержащие альфа-метил-функционализированные аминокислоты; циклические естественные аминокислоты можно заменить на циклические альфа-метил-функционализированные аминокислоты; ароматические естественные аминокислоты можно заменить на

ароматические альфа-метил-функционализированные аминокислоты; основные естественные аминокислоты можно заменить на основные альфа-метил-функционализированные аминокислоты и/или кислые естественные аминокислоты можно заменить на кислые альфа-метил-функционализированные аминокислоты.

В дополнительных вариантах осуществления альфа-метил-функционализированная аминокислота в липидированном пептиде, предусмотренном в данном документе, не соответствует замененным естественным аминокислотам.

Коммерческие источники альфа-метил-функционализированных аминокислот включают, например, Bachem AG, Швейцария.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна альфа-метил-функционализированная аминокислота в липидированном синтетическом пептиде, описанном в данном документе, представляет собой альфа-метил-фенилаланин.

В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одна альфа-метил-функционализированная аминокислота в липидированном синтетическом пептиде, описанном в данном документе, выбрана из альфа-метил-функционализированного гистидина, альфа-метил-функционализированного аланина, альфа-метил-функционализированного изолейцина, альфа-метил-функционализированного аргинина, альфа-метил-функционализированного лейцина, альфа-метил-функционализированного аспарагина, альфа-метил-функционализированного лизина, альфа-метил-функционализированной аспарагиновой кислоты, альфа-метил-функционализированного метионина, альфа-метил-функционализированного цистеина, альфа-метил-функционализированного фенилаланина, альфа-метил-функционализированной глутаминовой кислоты, альфа-метил-функционализированного треонина, альфа-метил-функционализированного глутамина, альфа-метил-функционализированного триптофана, альфа-метил-функционализированного глицина, альфа-метил-функционализированного валина, альфа-метил-функционализированного орнитина, альфа-метил-функционализированного пролина, альфа-метил-функционализированного селеноцистеина, альфа-метил-функционализированного серина и альфа-метил-функционализированного тирозина.

В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению.

Как используется в данном документе, "протеолитическое разрушение" означает распад пептидов на более мелкие пептиды или даже аминокислоты, обычно вызванный гидролизом пептидной связи под действием ферментов.

Липидированные пептиды, которые являются "практически устойчивыми" к протеолитическому разрушению, могут, например, оставаться по меньшей мере на приблизительно 50% интактными после воздействия ферментом в условиях, при которых фермент обычно является активным (например, при подходящем pH, температуре, других условиях окружающей среды) в течение определенного периода времени. Липидированные пептиды, предусмотренные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению в течение периода, составляющего по меньшей мере 4 ч, по меньшей мере 8 ч, по меньшей мере 12 ч, по меньшей мере 24 ч, по меньшей мере 36 ч, по меньшей мере 48 ч, по меньшей мере 72 ч, по меньшей мере 96 ч, по меньшей мере 120 ч, по меньшей мере 144 ч, по меньшей мере 168 ч, по меньшей мере 192 ч, по меньшей мере 216 ч, по меньшей мере 240 ч или от приблизительно 36 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 48 до 240 ч, от приблизительно 72 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 96 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 120 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 144 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 168 до приблизительно 240 ч, от приблизительно 192 до приблизительно 240 ч или от приблизительно 216 до приблизительно 240 ч. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере приблизительно 60% липидированного пептида сохраняет интактное состояние после воздействия ферментом в условиях, в которых фермент обычно является активным, в течение определенного периода времени, например по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99%, по меньшей мере приблизительно 99,1%, по меньшей мере приблизительно 99,2%, по меньшей мере приблизительно 99,3%, по меньшей мере приблизительно 99,4%, по меньшей мере приблизительно 99,5%, по меньшей мере приблизительно 99,6%, по меньшей мере приблизительно 99,7%, по меньшей мере приблизительно 99,8%, по меньшей мере приблизительно 99,9% или по меньшей мере приблизительно 100% липидированного пептида сохраняет интактное состояние после воздействия ферментом в условиях, в которых фермент обычно является активным, в течение определенного периода времени.

Липидированные пептиды, предусмотренные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению одним или несколькими ферментами, присутствующими в организме млекопитающего, например в организме человека. Например, липидированные пептиды могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению одним или несколькими из дипептидилпептидазы-IV (DPP-IV), неприлизина, α -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина, трипсина,

эластазы и пепсина. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды могут быть устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством двух или более, трех или более, четырех или более, пяти или более, шести или более, семи или более или предпочтительно всех из перечисленных ферментов. Липидированные пептиды, описанные в данном документе, также могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством других известных в данной области техники ферментов. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством пищеварительных (желудочных) ферментов и/или ферментов крови/сыворотки крови.

В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством DPP-IV и неприлизина. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством пепсина, трипсина, α -химотрипсина и эластазы. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством плазмина, тромбина и калликреина. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством пепсина, трипсина и α -химотрипсина. В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды, описанные в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению посредством пепсина и трипсина и т.д.

Как описано в данном документе, включая различные варианты осуществления, предусмотренные в данном документе, липидизация аминокислотных остатков и/или замена естественных аминокислот на альфа-функционализированные аминокислоты может происходить по естественным аминокислотным остаткам, которые представляют собой сайты, восприимчивые к протеолитическому расщеплению. То есть заменяемые аминокислотные остатки определяют как сайты, в которых протеолитические ферменты проявляют активность в отношении расщепления пептидных связей в естественных пептидах. Способы определения сайтов протеолитического расщепления хорошо известны из уровня техники и описаны в данном документе.

Любой класс пептида можно получить в соответствии с предусмотренными в данном документе способами с получением на выходе липидированных пептидов с перечисленными характеристиками. В иллюстративных вариантах осуществления липидированные пептиды могут представлять собой пептиды из класса инкретинов. Иллюстративные синтетические пептиды из класса инкретинов, которые можно получить как описано в данном документе, включают без ограничения глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), глюкозозависимый инсулиотропный пептид (GIP), пептид эксенатид плюс глюкагон, секретин, теномодулин, оксинтомодулин, инсулин или вазоактивный пептид кишечника (VIP).

Дополнительные классы пептидов можно получить как описано в данном документе.

В определенных вариантах осуществления липидированный пептид, описанный в данном документе, получен из последовательности GLP-1 и обозначается в данном документе как липидированный аналог пептида GLP-1. Последовательности естественных (дикого типа) пептидов для различных пептидов и классов пептидов, описанных в данном документе, которые можно получить с целью создания синтетических пептидов с перечисленными характеристиками, хорошо известны из уровня техники. Естественная аминокислотная последовательность для GLP-1 (7-36) известна из уровня техники и приведена ниже

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (SEQ ID NO: 1).

В определенных вариантах осуществления предусмотренные липидированные аналоги пептида GLP-1 содержат по меньшей мере один модифицированный липидом аминокислотный остаток, как например таковые, представленные в табл. 1. В определенных вариантах осуществления липидированный аналог пептида GLP-1 содержит только один модифицированный липидом аминокислотный остаток. Монолипидированные аналоги пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления монолипидированный пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизином, α -химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. Монолипидированные аналоги пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут сохранять практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявлять повышенную активность и избирательность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным пептидом GLP-1 или аналогом пептида GLP-1.

В определенных вариантах осуществления монолипидированный пептид липидирован только по одному остатку К (лизина) или только одному остатку С (цистеина). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность

HX2EGSX6TSDVX11X12X13LEGEXAAX20EX22IX24X25VVX28GG (SEQ ID NO:2);

где X2 представляет собой А или Aib;

X6 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;
 X12 представляет собой S, модифицированный липидом K или модифицированный липидом C;
 X13 представляет собой Y или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;
 X20 представляет собой модифицированный липидом K, модифицированный липидом C, K или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;
 X22 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;
 X24 представляет собой A, модифицированный липидом K или модифицированный липидом C;
 X25 представляет собой W или альфа-метил-функционализированную аминокислоту; и
 X28 представляет собой K, E или альфа-метил-функционализированную аминокислоту,
 где полипептид липидирован только по одному из X12, X20 или X24.

В определенных вариантах осуществления монолипидированный пептид содержит одну или несколько замен аминокислоты (Aib).

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X2 представляет собой Aib.

Липидированный K или липидированный C могут быть присоединены к разнообразным липидам или липидным компонентам, как, например, к любому из таковых, описанных в данном документе. Примеры включают таковые, выбранные из группы, состоящей из K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат); K(ϵ - γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат); K(γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ - γ E-лауроил); K(ϵ - γ E- γ E-лауроил); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-лауроил); K(ϵ -Ahx-лауроил); K(ϵ -Ahx-Ahx-лауроил); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил); K(ϵ - γ E-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ - γ E- γ E-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеcanoил); K(ϵ - γ E-стеароил); K(ϵ - γ E- γ E-стеароил); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-стеароил); K(ϵ -Ahx-стеароил); K(ϵ -Ahx-Ahx-стеароил); K(ϵ -Ahx-Ahx-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ - γ E-стеарат); K(ϵ - γ E- γ E-стеарат); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-стеарат); K(ϵ -Ahx-стеарат); K(ϵ -Ahx-Ahx-стеарат); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат) и любой их комбинации. Например, в определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X20 представляет собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат). В определенных вариантах осуществления альфа-метил-функционализированная аминокислота представляет собой α -MeF, α -MeS или α -MeK. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X6 представляет собой α -MeF; X11 представляет собой α -MeS; X13 представляет собой α -MeF; X22 представляет собой α -MeF; X25 представляет собой α -MeF и/или X28 представляет собой α -MeK. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X6 представляет собой α -MeF; X11 представляет собой α -MeS; X13 представляет собой α -MeF; X22 представляет собой α -MeF; X25 представляет собой α -MeF, и X28 представляет собой α -MeK. В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, X2 представляет собой Aib; X6 представляет собой α -MeF; X11 представляет собой α -MeS; X13 представляет собой α -MeF; X20 представляет собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат); X22 представляет собой α -MeF; X25 представляет собой α -MeF, и X28 представляет собой α -MeK (SEQ ID NO: 3; табл. 1).

В определенных вариантах осуществления пептид содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 48 (табл. 1), SEQ ID NO: 60 (табл. 1) или SEQ ID NO: 68 (табл. 1).

В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, 3, 48, 60 или 68, является практически устойчивым к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизином, α -химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, 3, 48, 60 или 68, по меньшей мере, сохраняет практически такую же активность в отношении рецептора или проявляет повышенную активность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным пептидом. В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 2, 3, 48, 60 или 68, по меньшей мере, сохраняет практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявляет повышенную активность и избирательность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным пептидом.

Таблица 1

Последовательности пептида с заменой и монолипидизацией

ID	SEQ ID NO	Пептид
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰ -амид
моно-	2	H X2 E G S X6 T S D V X11 X12 X13 L E G E A A X20 E X22 I X24 X25 V V X28 G G
	3	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(ϵ -PEG) ₂ -(PEG) ₂ - γ E-creapt ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	5	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰ -K(ϵ - γ E-пальмитонил)
	6	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰ -K(ϵ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ - γ E-creapt)
	7	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TS-(E) ⁷ -V ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	8	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -(S) ⁷ -SDV ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	9	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -(S) ⁷ -S-(E) ⁹ -V ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	10	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -(V) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	11	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -(V) ²³ -A-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	12	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -(S) ⁷ -S-(E) ⁹ -V ¹⁰ SS-(α -MeF) ¹³ -(V) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -(V) ²³ -A-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	13	H-(Aib) ² -QG-(S) ⁵ -(α -MePhe) ⁶ -TSD-K ¹⁰ (γ E-пальмитонил)-SE-(α -MePhe) ¹³ -LD ¹⁵ SERAR ²⁰ D-(α -MePhe) ²² -VA-(α -MePhe) ²⁵ -LEAGG ³⁰
	14	H-(Aib) ² -QG-(S) ⁵ -(α -MePhe) ⁶ -TSD-(α -MePhe) ¹⁰ -SK-(α -MePhe) ¹³ -LD ¹⁵ SRRAR ²⁰ D-(α -MePhe) ²² -VQ-(α -MePhe) ²⁵ -LMNT ²⁹
	15	Y-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MePhe) ⁶ -ISD-(α -MePhe) ¹⁰ -SIAMD ¹⁵ KIHQQ ²⁰ D-(α -MePhe) ²² -VN-(α -MePhe) ²⁵ -LLAQK ³⁰
	16	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(α -MeS) ⁸ -DV ¹⁰ -SS-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	17	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	18	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(α -MeS) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	19	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FT-(α -MeSer) ⁸ -DV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	20	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FT-(Aib) ⁸ -DV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	21	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ (α -MeSer) ¹¹ -SYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	22	II-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ (Aib) ¹¹ -SYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	23	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FT-(α -MeSer) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -SYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	24	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FT-(Aib) ⁸ -DV ¹⁰ -(Aib) ¹¹ -SYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	25	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(G) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	26	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(A) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	27	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(D) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	28	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(E) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	29	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(T) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	30	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(V) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	31	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ϵ -PEG) ₂ -(PEG) ₂ - ϵ - γ E-creapt)
	32	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ϵ - γ E-пальмитонил)
	33	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(ϵ -PEG) ₂ -(PEG) ₂ - ϵ - γ E-creapt ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	34	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α -MeS) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(ϵ - γ E-пальмитонил) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	35	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α -MeF) ⁶ -T-(D) ⁸ -DV ¹⁰ -(α -MeSer) ¹¹ -S-(α -MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α -MeK) ²⁰ E-(α -MeF) ²² -IA-(α -MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α -MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ϵ - γ E-пальмитонил)

	36	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -T-(D) ⁸ -DV ¹⁰ -(α-MeSer) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -ε-γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	37	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -T-(D) ⁸ -DV ¹⁰ -(α-MeSer) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-γE-пальмитоил) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	38	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -VKG-(G) ³⁰ K(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -ε-γE-creaptar
	39	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -VKG-(G) ³⁰ K(Ε-γE-пальмитоил)
	40	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -ε-γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -VKG-(G) ³⁰
	41	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-γE-пальмитоил) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -VKG-(G) ³⁰
	42	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	43	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	44	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	45	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -FTSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	46	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	47	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ EFIA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	48	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ EFIA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	49	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IAW-(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	50	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptar ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -VKG-(G) ³⁰
	51	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -FTSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -σтеароил ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	52	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -σтеароил ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	53	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -σтеароил ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	54	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -σтеароил ²⁰ EFIA-(α-MeF) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	55	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AAK(Ε-PEG) ₂ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -σтеароил ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IAW-(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	56	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ^{11</}

		(PEG) ₂ -γE-среарат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ³⁶ ·V-(E) ²⁸ -G(G) ³⁰
68		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EF1-K(ξ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-среарат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ³⁶ ·V-(E) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
69		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(A) ²⁰ EF1-K(ξ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-среарат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ³⁶ ·V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
70		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-K(ξ-γE-пальмитонил) ³⁰
71		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁹ ·G ³⁰
72		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
73		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁷ ·(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
74		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
75		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
76		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IK(ξ-γE-пальмитонил) ²⁴ ·(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
77		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·K(ξ-γE-пальмитонил) ²³ ·A-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
78		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-K(ξ-γE-пальмитонил) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
79		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ K(ξ-γE-пальмитонил) ²¹ ·(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
80		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-K(ξ-γE-пальмитонил) ²⁰ ·E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
81		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AK(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁹ ·(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
82		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁸ ·A-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
83		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
84		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁶ ·(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
85		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·L-K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁵ ·G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
86		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁴ ·EG-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
87		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·S-K(ξ-γE-пальмитонил) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
88		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ¹² ·(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
89		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSDV ¹⁰ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
90		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TSD-K(ξ-γE-пальмитонил) ¹⁰ ·(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
91		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·TS-K(ξ-γE-пальмитонил) ⁹ ·V-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
92		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·T-K(ξ-γE-пальмитонил) ⁸ ·DV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
93		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ⁷ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
94		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ⁶ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
95		H-(Aib) ³ -EG-K(ξ-γE-пальмитонил) ⁵ ·(α-MeF) ⁶ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
96		H-(Aib) ³ ·E-K(ξ-γE-пальмитонил) ⁴ ·(S) ⁵ ·(α-MeF) ⁶ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
97		H-(Aib) ³ ·K(ξ-γE-пальмитонил) ³ ·G-(S) ⁵ ·(α-MeF) ⁶ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰
98		H-K(ξ-γE-пальмитонил) ² ·EG-(S) ⁵ ·(α-MeF) ⁶ ·TSDV-(α-MeS) ¹¹ ·S-(α-MeF) ¹³ ·LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ ·AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² ·IA-(α-MeF) ²⁵ ·(V) ³⁶ ·V-(α-MeK) ²⁸ ·G-(G) ³⁰

		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ³⁰
99		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁹ -(G) ³⁰
100		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁹ -(G) ³⁰
101		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁸ -G-(G) ³⁰
102		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁷ -(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
103		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
104		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
105		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IK(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²⁴ -(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
106		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²³ -A-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
107		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
108		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ²¹ -(α-MeF) ²⁵ -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
109		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-
		пальмитат) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
110		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AK(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁹ -(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
111		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁸ -A-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
112		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
113		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁶ -(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
114		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -L-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
115		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹⁴ -EG-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰
116		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(Ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-creaptan) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ </

[illegible]

[illegible]

[illegible]

225	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -среаронил) ³¹
226	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -среаронил) ³¹
227	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-γE-среар) ³¹
228	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-γE-γE-среар) ³¹
229	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-γE-γE-среар) ³¹
230	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-Ahx-среар) ³¹
231	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-Ahx-Ahx-среар) ³¹
232	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-среар) ³¹
233	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-(PEG) ₂ -среар) ³¹
234	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -среар) ³¹
235	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -среар) ³¹

В определенных вариантах осуществления предусмотренные липидированные аналоги пептида GLP-1 содержат по меньшей мере два модифицированных липидом аминокислотных остатка, как например, таковые, представленные в табл. 2. В определенных вариантах осуществления липидированные аналоги пептида GLP-1 содержат два липидированных аминокислотных остатка. Бис-липидированные аналоги пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления бис-липидированный пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизин, α-химохотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. Бис-липидированные аналоги пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут сохранять практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявлять повышенную активность и избирательность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным пептидом GLP-1 или аналогом пептида GLP-1.

Бис-липидированный пептид модифицирован липидом по двум аминокислотным остаткам. В определенных вариантах осуществления это можно выполнять по двум остаткам К (лизина), по двум остаткам С (цистеина) или по одному остатку К и одному остатку С в одном и том же пептиде. В определенных вариантах осуществления два остатка К модифицированы липидом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность

HX2EGX5X6TSDX10X11X12X13X14EGX17AAX20EX22IX24X25X26VX28GX30 (SEQ ID NO: 4),

где X2 представляет собой А или Aib;

X5 представляет собой Т или S;

X6 представляет собой F или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X10 представляет собой V или модифицированный липидом K;

X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X12 представляет собой S или модифицированный липидом K;

X13 представляет собой Y, F или модифицированный липидом K;

X14 представляет собой L или модифицированный липидом K;

X17 представляет собой Q или E;

X20 представляет собой K, E или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X22 представляет собой F, норлейцин, метиловый сложный эфир тирозина или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X24 представляет собой А или модифицированный липидом K;

X25 представляет собой W, F или модифицированный липидом K;

X26 представляет собой L, V или модифицированный липидом K;

X28 представляет собой K или E; и

X30 представляет собой R или G,

при этом полипептид содержит два модифицированных липидом остатка K, и при этом один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом остаток K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом остаток K.

В определенных вариантах осуществления бис-липидированный пептид содержит одну или не-

сколько замен аминокислотной последовательности с SEQ ID NO: 4, X2 представляет собой Aib. В определенных вариантах осуществления альфа-метил-функционализированная аминокислота представляет собой одно из α -MeF, α -MeS или α -MeK.

Модифицированные липидом остатки K могут быть присоединены к разнообразным липидам или липидным компонентам, как, например, к любому из таковых, описанных в данном документе. Примеры включают таковые, выбранные из группы, состоящей из K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат) и любой их комбинации. Липидная модификация остатков K может быть одинаковой или отличаться. В определенных вариантах осуществления они являются одинаковыми. Таким образом, в определенных вариантах осуществления по меньшей мере из двух модифицированных липидом остатков K могут оба представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); оба представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил) или оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат). В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, оба модифицированных остатка могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил) или оба могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат).

В определенных вариантах осуществления липидная модификация аминокислот пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, осуществляется в двух различных участках: одна аминокислота в положении X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом остаток K, а другая аминокислота в положении X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом остаток K. Таким образом, в определенных вариантах осуществления X10 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K; X12 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K; X13 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K; X14 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K; X24 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом K; X25 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом K или X26 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом K.

Число, положение и идентичность альфа-метил-функционализированной аминокислоты в бис-липидированном полипептиде, содержащем аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, могут варьироваться. В определенных вариантах осуществления положение X6 представляет собой α -MeF; X11 представляет собой α -MeS; X20 представляет собой α -MeK и/или X22 представляет собой α -MeF. В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой α -MeF. В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой α -MeF, и X11 представляет собой α -MeS. В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой α -MeF, и X20 представляет собой α -MeK. В определенных вариантах осуществления X6 представляет собой α -MeF, X11 представляет собой α -MeS, X20 представляет собой α -MeK, и X22 представляет собой α -MeF.

В определенных вариантах осуществления число, положение и идентичность альфа-метил-функционализированной аминокислоты в бис-липидированном полипептиде, содержащем аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, могут варьироваться вместе с положением модифицированных липидом аминокислотных остатков. В определенных вариантах осуществления если X13 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K, то X6 представляет собой α -MeF, и X11 представляет собой α -MeS. В определенных вариантах осуществления если X14 представляет собой модифицированный липидом K, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом K, то X6 представляет собой α -MeF, и X11 представляет собой α -MeS.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего полученную из GLP-1 аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, одну или несколько аминокислот последовательности GLP-1 дикого типа можно заменять другой встречающейся в природе аминокислотой. Например, в определенных вариантах осуществления остаток T дикого типа в положении X5 заменен на S. В определенных вариантах осуществления остатки Q, K, и R дикого типа в положениях X17, X28 и X30 соответственно можно заменять на E, E и G соответственно.

В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, пептид содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 252 (табл. 2); SEQ ID NO: 263 (табл. 2); SEQ ID NO: 269 (табл. 2); SEQ ID NO: 405 (табл. 2); SEQ ID NO: 408 (табл. 2); SEQ ID NO: 409 (табл. 2) или SEQ ID NO: 410 (табл. 2).

В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, 252, 263, 269, 405, 408, 409 или 410, является практически устойчивым к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизинном, α -химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, 252, 263, 269, 405, 408, 409 или 410, по меньшей мере сохраняет практически такую же активность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный пептид. В определенных вариантах осуществления пептид, содержащий аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 4, 252, 263, 269, 405, 408, 409 или 410, по меньшей мере сохраняет практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора, что и соответствующий нелипидированный пептид.

Таблица 2

Последовательности бис-липидированного пептида

ID	SEQ ID NO	
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰ -амид
бис-	4	H X2 E G X5 X6 T S D X10 X11 X12 X13 X14 E G X17 A A X20 E F I X24 X25 X26 V X28 G X30
	236	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	237	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	238	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	239	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	240	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	241	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	242	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	243	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	244	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	245	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	246	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	247	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	248	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	249	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	250	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -(F) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	251	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	252	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁵ (V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	253	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰

		EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
254		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
255		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
256		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
257		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
258		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
259		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
260		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
261		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
262		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
263		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
264		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
265		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
266		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PE) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
267		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
268		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
269		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
270		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
271		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
272		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
273		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
274		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰
		EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
275		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
276		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
277		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
278		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
279		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
280		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
281		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
282		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
283		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFlAW ²⁵ -K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ³⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
284		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFl-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурилл) ²⁴ -W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰

285	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурион) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
286	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIAW ²⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурион) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
287	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
288	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
289	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIAW ²⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
290	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
291	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
292	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIAW ²⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лауриол) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
293	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
294	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
295	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIAW ²⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
296	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -YLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
297	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -YLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
298	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -YLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
299	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -YLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁴ ·W ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
300	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁴ ·(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
301	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁴ ·(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
302	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁴ ·(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
303	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γ

[illegible]

	348	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	349	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	350	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	351	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	352	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	353	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(E) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	354	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	355	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	356	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	357	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	358	H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	359	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	360	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	361	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	362	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	363	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	364	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	365	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹² -YLE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	366	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
	367	H-(Aib) ³ -EG-(S) ³ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹² -(F) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷

		(E) ³⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
380		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристионил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристионил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
381		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
382		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
383		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурат) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
384		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(Aib) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
385		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-γE-лауронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-лауронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
386		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-γE-миристионил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-миристионил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
387		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-γE-пальмитонил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-пальмитонил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
388		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-γE-стеаронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-стеаронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
389		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -γE-лауронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-лауронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
390		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -γE-миристионил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-миристионил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
391		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
392		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(E-(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
393		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-γE-лауронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-лауронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
394		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-γE-миристионил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-миристионил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
395		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-γE-пальмитонил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-пальмитонил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
396		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-γE-стеаронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-γE-стеаронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
397		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-(PEG) ₂ -γE-лауронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-лауронил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
398		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-(PEG) ₂ -γE-миристионил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-миристионил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
399		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-пальмитонил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
400		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁴ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -SS-K(E-(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFIA-K(E-(PEG) ₂ -γE-стеаронил) ²⁵

411	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
412	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-миристат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
413	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
414	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
415	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лауроил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лауроил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
416	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-миристоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
417	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
418	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-стеароил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
419	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-лаурат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
420	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-миристат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-миристат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
421	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
422	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-(PEG) ₂ -γE-стеарат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-(PEG) ₂ -γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
423	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-лауроил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-лауроил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
424	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-миристоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
425	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-пальмитоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
426	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-стеароил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
427	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-лаурат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-лаурат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
428	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-миристат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-миристат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
429	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
430	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-γE-стеарат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-γE-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
431	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-лауроил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-лауроил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
432	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-миристоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-миристоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
433	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-пальмитоил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-пальмитоил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
434	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-стеароил) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-стеароил) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
435	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-лаурат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-лаурат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
436	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-миристат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-миристат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
437	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-пальмитат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-пальмитат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
438	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ε-стеарат) ¹³ -LE ¹⁵ G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² IA-K(ε-стеарат) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰

В определенных вариантах осуществления предусмотренные липидированные аналоги пептида GLP-1 содержат по меньшей мере три модифицированных липидом аминокислотных остатка, как например, таковые, представленные в табл. 3. В определенных вариантах осуществления липидированные аналоги пептида GLP-1 содержат три липидированных аминокислотных остатка. Трис-липидированные аналоги пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению. Например, в определенных вариантах осуществления трис-липидированный пептид является практически устойчивым к разрушению DPP-IV, неприлизин, α-химотрипсином, плазмином, тромбином, калликреином, трипсином, эластазой и/или пепсином. Аналоги трис-липидированного пептида GLP-1, раскрытые в данном документе, могут сохранять практически такую же активность и избирательность в отношении рецептора или проявлять повышенную активность и из-

бирательность в отношении рецептора в сравнении с соответствующим нелипидированным пептидом GLP-1 или аналогом пептида GLP-1.

Трис-липидированный пептид модифицирован липидом по трем аминокислотным остаткам. В определенных вариантах осуществления это можно выполнять по трем остаткам К (лизина), по трем остаткам С (цистеина) или по одному остатку К, одному остатку С и третьему остатку К или С в одном и том же пептиде. В определенных вариантах осуществления три остатка К модифицированы липидом. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления предусмотрен выделенный полипептид, содержащий аминокислотную последовательность

H(Aib)EGS(α -MeF)TSDX10X11X12X13X14EX16X17X18A(α -MeK)X21FIX24X25X26VEGG (SEQ ID NO: 487);

где X10 представляет собой V или модифицированный липидом К;

X11 представляет собой S или альфа-метил-функционализированную аминокислоту;

X12 представляет собой S или модифицированный липидом К;

X13 представляет собой Y или модифицированный липидом К;

X14 представляет собой L или модифицированный липидом К;

X16 представляет собой G или модифицированный липидом К;

X17 представляет собой E или модифицированный липидом К;

X18 представляет собой A или модифицированный липидом К;

X21 представляет собой E или модифицированный липидом К;

X24 представляет собой A или модифицированный липидом К;

X25 представляет собой F или модифицированный липидом К;

X26 представляет собой V или модифицированный липидом К; и

при этом полипептид содержит три модифицированных липидом остатка К, и при этом один из X10, X12, X13 или X14 представляет собой модифицированный липидом остаток К, и один из X16, X17, X18 или X21 представляет собой модифицированный липидом остаток К, и один из X24, X25 или X26 представляет собой модифицированный липидом остаток К.

Модифицированные липидом остатки К могут быть присоединены к разнообразным липидам или липидным компонентам, как, например, к любому из таковых, описанных в данном документе. Примеры включают таковые, выбранные из группы, состоящей из K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат) и любой их комбинации. Липидная модификация остатков К может быть одинаковой или отличаться. В определенных вариантах осуществления они являются одинаковыми. Таким образом, в определенных вариантах осуществления по меньшей мере из трех модифицированных липидом остатка К могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил) или могут все представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат). В определенных вариантах осуществления пептида, содержащего аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 487, все модифицированные остатки могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-лауроил); все могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитат); все могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-миристоил); все могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-пальмитоил); все могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеароил) или все могут представлять собой K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат).

Таблица 3

Последовательности трис-липидированного пептида

ID	Seq ID No	
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰ -амид
Трис-	487	H (Aib) ³ E G S (α-MeF) T S D X10 X11 X12 X13 X14 E X16 X17 X18 A(α-MeK) X21 F I X24 X25 X26 V E G G
439		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁶ -(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
440		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ -G-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
441		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁸ -A-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
442		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSD-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁰ -SSYLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²¹ -FI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
443		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁶ -(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
444		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ -G-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
445		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ -(E) ¹⁷ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁸ -A-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
446		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹² -YLE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²¹ -FI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
447		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹³ -LE ¹⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁶ -(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
448		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
449		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁸ -A-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
450		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -S-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹³ -LE ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²¹ -FI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
451		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁴ -E ¹⁵ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁶ -(E) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
452		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁷ -AA-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
453		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁴ -E ¹⁵ -G-(E) ¹⁷ -K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ¹⁸ -A-(α-MeK) ²⁰ EFI-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-лаурил) ²⁴ -(F) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(E) ²⁸ -G-(G) ³⁰
454		H-(Aib) ³ -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ -(α-MeS) ¹¹ -SY-K(ℰ-(PEG) ₂ -(PEG)

[illegible]

С-конец пептида обычно представляет собой либо свободную карбоновую кислоту, либо амид. Таким образом, в некоторых аспектах любой из пептидов из табл. 1, 2 и 3 может содержать либо С-концевую кислоту, либо С-концевой амид. В некоторых аспектах любой из пептидов из табл. 1, 2 и 3 содержит С-концевую кислоту. В некоторых аспектах любой из пептидов из табл. 1, 2 и 3 содержит С-концевой амид.

Используемые в различных полипептидах линкеры, предусмотренные в данном документе, могут способствовать образованию структуры. В некоторых аспектах полипептидный линкер может содержать 1-50 аминокислот, 1-25 аминокислот, 25-50 аминокислот или 30-50 аминокислот. В целом более длинные линкеры коррелируют с более высокой активностью (большей гибкостью), но также и с более низкой стабильностью, поскольку пептид становится более незащищенным. Линкеры могут содержать, например, (Gly-Ser)_n, остатки, где n является целым числом, составляющим по меньшей мере один и вплоть до, например, 4, 5, 6, 10, 20, 50, 100 или более, необязательно с несколькими остатками Glu или Lys, распределенными по всей длине для повышения растворимости. Альтернативно, определенные линкеры не содержат остатков серина, например, если линкер подвергается О-связанному гликозилированию. В некоторых аспектах линкеры могут содержать остатки цистеина, например, если применяют димеризацию линкеров для приведения двух или более полипептидов-агонистов в димерную конфигурацию. В некоторых аспектах полипептид-агонист может содержать по меньшей мере один, два, три, четыре или больше линкеров. Длину и аминокислотную последовательность линкера легко можно выбрать и оптимизировать.

Способы получения липидированных пептидов.

Хотя известны различные способы присоединения липидов и липидных компонентов к пептидам, в данном документе представлен по меньшей мере один репрезентативный способ получения липидированных пептидов.

В определенных вариантах осуществления липидированные пептиды могут быть получены в виде С-концевых карбоксамидов, например, на смоле NovaSyn® TGR. В определенных вариантах осуществления аминокислоты (как естественные, так и не встречающиеся в природе) можно связывать при температуре окружающей среды, как например, с применением HCTU/DIPEA в NMP, с кэппированием функциональной группы остатка с помощью раствора уксусного ангидрида и пиридина. В таких способах группу N-Fmoc можно удалять с использованием пиперидина в DMF (20% об./об.) при температуре окружающей среды, и при этом С-концевой остаток включен в N-Вос-защищенной форме, например Вос-His(Trt)-ОН или Вос-Tyr(tBu)-ОН или эквивалентной форме. В положении(положениях) липидизации Fmoc-Lys(Mmt)-ОН можно включать в пептидный остов во время автоматической сборки и по окончании защитную группу(группы) Mmt можно вручную и избирательно удалять посредством обработки смолы для синтеза с помощью 1% TFA, 2% TIPS, DCM (10×1 мин, 20,0 мл/г). Обработанную кислотой смолу можно гасить, как например, с помощью 5% DIPEA/NMP, и незащищенную аминокислотную функциональную группу(функциональные группы) лизина подвергали ацетилированию, пегилированию или липидизации, что требуется перед отщеплением пептида.

Неочищенные пептиды можно отщеплять от смолы в качестве носителя посредством обработки смесью для расщепления. В определенных вариантах осуществления смесь составляют из TFA (95% об./об.), TIPS (2,5% об./об.) и воды (2,5% об./об.) с перемешиванием (3×1 ч при температуре окружающей среды). Аликвоты с отщепленными пептидами можно объединять, концентрировать посредством ротационного выпаривания и осаждать посредством добавления холодного простого диэтилового эфира с выделением твердой фазы посредством центрифугирования. Неочищенные пептиды можно высушивать над потоком сухого азота, восстанавливать в подходящем водном буфере и фильтровать перед хроматографической очисткой. Неочищенные монолипидированные пептиды можно растворять в растворе уксусная кислота/ацетонитрил/вода (1:5:50 об./об.) и фильтровать. Неочищенные фильтраты можно подвергать хроматографии, как например, на колонке Agilent Polaris C8-A (21,2×250 мм, 5 мкм) с неподвижной фазой, с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 10-70, 15-80 или 20-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин с применением двухкомпонентной системы насосов Varian SD-1 PrepStar, с отслеживанием по УФ-поглощению на 210 нм. Фракции, содержащие пептиды, затем можно объединять, замораживать (сухой лед/ацетон) и лиофилизировать.

Неочищенные бис-липидированные пептиды можно растворять, как например, в растворе 0,1 М бикарбоната аммония (1:5 ацетонитрил/вода об./об., pH 8,0) и фильтровать. Неочищенные фильтраты можно подвергать хроматографии, как например, на колонке Waters X-Bridge C18 (19,0×250 мм, 5 мкм) с неподвижной фазой, с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 20-90% В против А в течение 30 мин с применением двухкомпонентной системы насосов Varian SD-1 PrepStar, с отслеживанием по УФ-поглощению на 210 нм. (А=0,1 М бикарбоната аммония в воде, В=0,1 М бикарбоната аммония в смеси 1:2 вода/ацетонитрил). Фракции, содержащие пептиды, затем можно объединять, замораживать (сухой лед/ацетон) и лиофилизировать.

Последовательность пептида может представлять собой последовательность аналога GLP-1, как например, таковых, раскрытых в табл. 1 и 2. Липид или липидный компонент может быть любым, как на-

пример, таковым, раскрытым в данном документе, включая без ограничения K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат); K(ϵ - γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂- γ E-стеарат); K(γ E-пальмитоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ - γ E-лауроил); K(ϵ - γ E- γ E-лауроил); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-лауроил); K(ϵ -Ahx-лауроил); K(ϵ -Ahx-Ahx-лауроил); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-лауроил); K(ϵ - γ E-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ - γ E- γ E-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-12-(4-карбоксифеноксидодеканоил); K(ϵ - γ E-стеароил); K(ϵ - γ E- γ E-стеароил); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-стеароил); K(ϵ -Ahx-стеароил); K(ϵ -Ahx-Ahx-стеароил); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеароил); K(ϵ - γ E-стеарат); K(ϵ - γ E- γ E-стеарат); K(ϵ - γ E- γ E- γ E-стеарат); K(ϵ -Ahx-стеарат); K(ϵ -Ahx-Ahx-стеарат); K(ϵ -Ahx-Ahx-Ahx-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат); K(ϵ -(PEG)₂-(PEG)₂-(PEG)₂-стеарат) и любую их комбинацию.

Способы получения синтетических пептидов.

Также предусмотрены способы получения синтетических пептидов.

В некоторых вариантах осуществления способы предпочтительно предусматривают выявление по меньшей мере одного естественного аминокислотного остатка в пептиде для замены. В других вариантах осуществления способы предпочтительно предусматривают выявление по меньшей мере двух естественных аминокислотных остатков в пептиде для замены. Выявленные естественные аминокислотные остатки затем можно заменять на альфа-метил-функционализированные аминокислоты.

Как описано в данном документе, синтетические пептиды, полученные с помощью предусмотренных в данном документе способов, предпочтительно сохраняют практически такую же или проявляют повышенную активность в отношении рецептора и в некоторых случаях избирательность, что и соответствующий синтетический пептид, который не содержит замен. В дополнение к этому синтетические пептиды, полученные в соответствии с описанными в данном документе способами, также могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению.

Предпочтительно в предусмотренных в данном документе способах заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты соответствуют замененным естественным аминокислотным остаткам, а в дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты соответствуют такому же классу, что и замененные естественные аминокислотные остатки.

В дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты могут представлять собой альфа-метил-фенилаланин. В иллюстративных вариантах осуществления альфа-метил-фенилаланином заменяют соответствующие естественные аминокислоты, хотя в дополнительных вариантах осуществления способов альфа-метил-фенилаланин не обязательно должен соответствовать таким же естественным аминокислотам, с которыми производят замену.

В определенных вариантах осуществления синтетические пептиды, полученные в соответствии с описанными в данном документе способами, могут быть практически устойчивыми к разрушению одним или несколькими из DPP-IV, неприлизина, α -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина, трипсина, эластазы и пепсина.

В вариантах осуществления синтетические пептиды можно получать в виде С-концевых карбоксамидов на смоле NOVASYN® TGR. Аминокислоты (как естественные, так и не встречающиеся в природе) можно связывать при температуре окружающей среды с применением HCTU/DIPEA в NMP, с кэпированием функциональной группы остатка с помощью раствора уксусного ангидрида и пиридина. Fmoc предпочтительно удаляют с применением пиперидина в DMF при температуре окружающей среды.

Описанное в данном документе выявление по меньшей мере одного естественного аминокислотного остатка в пептиде для замены предпочтительно включает выявление аминокислот в сайтах, которые восприимчивы к ферментативному расщеплению. Иллюстративные способы выявления аминокислот в сайтах, восприимчивых к ферментативному расщеплению, хорошо известны из уровня техники. В определенных вариантах осуществления способы выявления аминокислот в сайтах, восприимчивых к ферментативному расщеплению, предпочтительно предусматривают воздействие на естественный пептид (например, пептид дикого типа) одним ферментом в условиях, при которых фермент является активным (например, при подходящем pH, буферных условиях, температуре и т.д.), в течение предварительно определенного интервала времени и оценку продуктов ферментативного разрушения пептида. Иллюстративные способы оценки продуктов ферментативного разрушения включают, например, обращенно-фазовую жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию.

Растворы пептида можно добавлять к растворам протеазы. Пептид и фермент можно совместно инкубировать, предпочтительно при приблизительно 37°C. Периодически можно отбирать аликвоты инкубируемой смеси пептид-фермент, гасить для блокировки протеолитической активности и анализировать с помощью жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (LC/MS). Анализируемые вещества можно

детектировать как по УФ-поглощению (например, при 210 нм), так и посредством ионизации с применением масс-детектора (режим ESI+). Пептидные молекулы (фрагменты), получаемые в результате ферментативного расщепления пептидов, можно анализировать после завершения обработки, а их молекулярные массы можно применять для выявления точного положения расщепления (с выделением в каждом случае неустойчивой химической связи).

В определенных вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, можно применять для получения любого класса пептида с перечисленными характеристиками.

В определенных вариантах осуществления способы можно применять для получения пептидов из класса инкретинов. Синтетические пептиды из класса инкретинов, которые можно получить как описано в данном документе, включают без ограничения глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1), глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (GIP), пептид эксенатид плюс глюкагон, секретин, теномодулин и оксинтомодулин.

Дополнительные классы пептидов можно получить как описано в данном документе.

В вариантах осуществления способы можно применять для получения синтетических пептидов GLP-1. В дополнительных вариантах осуществления способы можно применять для получения синтетического инсулина.

В дополнительных вариантах осуществления предусмотрены способы получения протеолитически стабильного пептида. Предпочтительно такие способы предусматривают воздействие на пептид одной или несколькими протеазами, выявление по меньшей мере двух естественных аминокислотных остатков, которые представляют собой сайты, восприимчивые к протеолитическому расщеплению, и замену выявленных аминокислотных остатков на альфа-метил-функционализированные аминокислоты.

Как описано в данном документе, предпочтительно с помощью таких способов получают синтетический пептид, который сохраняет практически такую же или проявляет повышенную активность в отношении рецептора и, в некоторых случаях, избирательность, что и соответствующий синтетический пептид, который не содержит замены(замен). В дополнительных вариантах осуществления с помощью способов также получают синтетический пептид, который является практически устойчивым к протеолитическому разрушению.

Предпочтительно в предусмотренных в данном документе способах заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты соответствуют замененным естественным аминокислотным остаткам, а в дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты соответствуют такому же классу, что и замененные естественные аминокислотные остатки.

В еще одних дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты можно выбрать из альфа-метил-функционализированного гистидина, альфа-метил-функционализированного аланина, альфа-метил-функционализированного изолейцина, альфа-метил-функционализированного аргинина, альфа-метил-функционализированного лейцина, альфа-метил-функционализированного аспарагина, альфа-метил-функционализированного лизина, альфа-метил-функционализированной аспарагиновой кислоты, альфа-метил-функционализированного метионина, альфа-метил-функционализированного цистеина, альфа-метил-функционализированного фенилаланина, альфа-метил-функционализированной глутаминовой кислоты, альфа-метил-функционализированного треонина, альфа-метил-функционализированного глутамина, альфа-метил-функционализированного триптофана, альфа-метил-функционализированного глицина, альфа-метил-функционализированного валина, альфа-метил-функционализированного орнитина, альфа-метил-функционализированного пролина, альфа-метил-функционализированного селеноцистеина, альфа-метил-функционализированного серина и альфа-метил-функционализированного тирозина.

В дополнительных вариантах осуществления заменяющие альфа-метил-функционализированные аминокислоты могут представлять собой альфа-метил-фенилаланин и/или альфа-метил-лизин. В иллюстративных вариантах осуществления альфа-метил-фенилаланином и/или альфа-метил-лизином можно заменять соответствующие естественные аминокислоты, хотя в дополнительных вариантах осуществления способов альфа-метил-фенилаланин и/или альфа-метил-лизин не обязательно должны соответствовать таким же естественным аминокислотам, с которыми осуществляют замену.

В определенных вариантах осуществления синтетические пептиды, полученные в соответствии с описанными в данном документе способами, могут быть практически устойчивыми к разрушению одним или несколькими из DPP-IV, неприлизина, α -химотрипсина, плазмина, тромбина, калликреина, трипсина, эластазы и пепсина.

Составы, содержащие липидированные пептиды.

Также предусмотрены составы (или фармацевтические композиции), содержащие описанный в данном документе липидированный пептид. Предпочтительно такие составы содержат описанный в данном документе липидированный пептид и носитель. Такие составы можно легко вводить различными способами, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления состав содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает один или несколько нетоксичных мате-

риалов, которые не препятствуют эффективности биологической активности липидированных пептидов. Термин "носитель" обозначает органический или неорганический ингредиент, природный или синтетический, с которым объединяют липидированный пептид для облегчения применения.

Составы, описанные в данном документе, могут быть составлены в определенной дозировке. Схемы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального ответа. Преимущественным может быть составление композиций для парентерального применения в стандартные лекарственные формы для удобства введения и однородности дозирования. Стандартные лекарственные формы, как используется в данном документе, относятся к физически дискретным единицам, пригодным в качестве однократных доз для субъектов, подлежащих лечению; при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество липидированного пептида, рассчитанное для получения терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Требования для стандартных лекарственных форм обусловлены (а) характерными признаками липидированного пептида и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничениями, которые имеют место в данной области техники, сопряженными с составлением такого липидированного пептида, и непосредственно зависят от таковых.

Составы, описанные в данном документе, могут быть составлены для конкретных путей введения, таких как пероральное, назальное, ингаляционное, местное (включая трансбуккальное и сублингвальное), ректальное, вагинальное и/или парентеральное введение. Составы в целях удобства могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любыми способами, известными в области фармации. Количество липидированного пептида, которое может быть объединено с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению субъекта и конкретного способа введения. Количество липидированного пептида, которое можно объединить с материалом-носителем для получения единичной лекарственной формы, будет, как правило, таким количеством композиции, которое вызывает терапевтический эффект.

Способы лечения с использованием липидированных пептидов.

Также в данном документе предусмотрены способы лечения пациента, включающие введение липидированного пептида, например, описанных в данном документе составов, нуждающемуся в этом субъекту.

Предпочтительно субъектами, которым можно вводить липидированные пептиды различными способами, описанными в данном документе, являются млекопитающие, такие как, например, люди, собаки, кошки, приматы, крупный рогатый скот, овца, лошади, свиньи и т.д.

Способы, с помощью которых липидированные пептиды можно вводить субъекту в любом из различных способов, описанных в данном документе, включают без ограничения внутривенное (IV), внутриопухолевое (IT), внутриочаговое (IL), аэрозольное, чрескожное, пероральное, эндоскопическое, местное, внутримышечное (IM), внутрикожное (ID), внутриглазное (IO), внутрибрюшинное (IP), трансдермальное (TD), интраназальное (IN), интрацеребральное (IC), внутриорганное (например, внутрипеченочное), подкожное введение, или введение с помощью имплантата с медленным высвобождением лекарственного вещества, или введение с помощью осмотического или механического насоса.

Предпочтительно липидированные пептиды можно вводить в кратчайшие сроки после соответствующего диагностирования, например в пределах часов или дней.

Как описано в данном документе, в подходящем случае различные способы можно осуществлять по отношению к субъектам-млекопитающим, которыми являются люди, в том числе взрослые любого возраста и дети.

В определенных вариантах осуществления способы лечения включают лечение субъекта (также называемого в данном документе пациентом) с диагностированным диабетом, предусматривающим введение терапевтически эффективного количества подходящего липидированного пептида, описанного в данном документе, предпочтительно липидированного пептида GLP-1, описанного в данном документе.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству липидированного пептида, или состава, которое является достаточным для уменьшения тяжести заболевания или нарушения (или их одного или нескольких симптомов), ослабления одного или нескольких симптомов такого заболевания или нарушения, предупреждения прогрессирования такого заболевания или нарушения, обеспечения ремиссии такого заболевания или нарушения или усиления или улучшения терапевтического(терапевтических) эффекта(эффектов) другого терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество нельзя точно указать заранее, и оно может быть определено лицом, осуществляющим уход и лечение, например врачом или другим медицинским работником, с применением различных способов, например подбора дозы.

В вариантах осуществления предусмотрены способы лечения пациента с диагностированным диабетом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества липидированного инсулина.

Как описано в данном документе, в определенных вариантах осуществления способы введения липидированных пептидов или составов, описанных в данном документе, могут предусматривать перо-

ральную доставку. Описанные в данном документе липидированные пептиды могут быть практически устойчивыми к протеолитическому разрушению, например разрушению посредством ферментов в желудке после перорального введения.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что можно осуществить другие подходящие модификации и адаптации способов и применений, описанных в данном документе, без отступления от объема любого из вариантов осуществления. Приведенные далее примеры включены в данный документ лишь в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

Примеры

Пример 1. Химический синтез и тестирование устойчивых к протеолизу липидированных пептидов.

1. Введение.

Далее приведены иллюстративные способы получения устойчивых к протеолизу пептидов, описанных в данном документе.

2. Сокращения.

Вос - трет-бутилоксикарбонил; DCM - дихлорметан; DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин; DMF - N,N-диметилформамид; DMSO - диметилсульфоксид; ЕК - энтерокиназа; ESI - ионизация электрораспылением; Fmoc - 9-флуоренилметилоксикарбонил; GIP - желудочный ингибиторный полипептид; GLP-1 - глюкагоноподобный пептид-1; HCTU - O-(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурия гексафторфосфат; RP-HPLC - обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография; EC₅₀ - полумаксимальная (50%) эффективная концентрация; LC/MS - жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией; MeCN - ацетонитрил; Mmt - 4-метокситриил; NMP - N-метилпирролидин; Pbf - 2,2,4,6,7-пентаметилдигидробензофуран-5-сульфонил; PBS - фосфатно-солевой буферный раствор; ^tBu - третичный-бутил; TFA - трифторуксусная кислота; TIS - триизопропилсилан; Tris - Tris(гидроксиметил)аминометан; Trt - трифенилметил; УФ - ультрафиолет.

3. Экспериментальная часть.

3.1. Синтез пептидов.

3.1.1. Материалы.

N-α-Fmoc-L-аминокислоты приобретены у Bachem AG, Швейцария. Отличные от природных аминокислоты приобретены у Iris Biotech AG (Германия), полученные Pharmaron (Китай) или Peptech corporation (США). Смолы для синтеза NovaSyn® TGR (TentaGel Rink) и NovaSyn® TGA (TentaGel Wang) приобретены у Novabiochem, Merck Biosciences (Германия). Пептиды получали посредством автоматизированного синтеза (PTI Prelude) с применением протокола для Fmoc/Bu. Аспарагин (Asn) и глутамин (Gln) встраивали в виде тритиловых (Trt) производных их боковой цепи. Триптофан (Trp) и лизин (Lys) встраивали в виде Вос-производных их боковой цепи. Серин (Ser), треонин (Thr) и тирозин (Tyr) встраивали в виде ^tBu простых эфиров боковой цепи, а аспартат (Asp) и глутамат (Glu) в виде O^tBu сложных эфиров их боковой цепи. Аргинин (Arg) встраивали в виде Pbf-производного боковой цепи. Реактивы для синтеза приобретены у Sigma-Aldrich, Дорсет, Великобритания. Растворители приобретены у Merck, Дармштадт, Германия, с наиболее высокой доступной степенью чистоты и применяли их без дополнительной очистки.

3.1.2. Химический синтез липидированных пептидов, содержащих α-метил-аминокислоты.

Если не указано иное, пептиды получали в виде C-концевых карбоксамидов на смоле NovaSyn® TGR (исходная замена 0,24 ммоль/г). Аминокислоты (как естественные, так и не встречающиеся в природе) связывали при температуре окружающей среды с применением HCTU/DIPEA в NMP, с эквивалентом функциональной группы остатка с помощью раствора уксусного ангидрида и пиридина. Группу N-Fmoc удаляли с применением пиперидина в DMF (20% об./об.) при температуре окружающей среды. C-концевой остаток включали в N-Вос-защитенной форме, например Вос-His(Trt)-ОН или Вос-Tyr(^tBu)-ОН, или эквивалентной форме. В положении(положениях) липидизации Fmoc-Lys(Mmt)-ОН включали в пептидный остов во время автоматической сборки и по окончании защитную группу(группы) Mmt вручную удаляли посредством обработки смолы для синтеза с помощью 1% TFA, 2% TIPS, DCM (10×1 мин, 20,0 мл/г). Обработанную кислотой смолу гасили с помощью 5% DIPEA/NMP, и незащищенную аминокислотную функциональную группу(функциональные группы) лизина подвергали ацетилированию, пегилированию или липидизации, что требуется перед отщеплением пептида.

3.1.3. Отщепление липидированных пептидов.

Неочищенные пептиды отщепляли от смолы в качестве носителя посредством обработки смесью, состоящей из TFA (95% об./об.), TIPS (2,5% об./об.), воды (2,5% об./об.) с перемешиванием (3×1 ч при температуре окружающей среды). Аликвоты с отщепленными пептидами объединяли, концентрировали посредством ротационного выпаривания и осаждали посредством добавления холодного простого диэтилового эфира с выделением твердой фазы посредством центрифугирования. Неочищенные пептиды высушивали над потоком сухого азота, восстанавливали в подходящем буфере и фильтровали перед хроматографической очисткой.

3.1.4. Очистка неочищенных монолипидированных пептидов.

Неочищенные монолипидированные пептиды растворяли в растворе уксусная кисло-

та/ацетонитрил/вода (1:5:50 об./об.) и фильтровали. Неочищенные фильтраты подвергали хроматографии на колонке Agilent Polaris C8-A (21,2×250 мм, 5 мкм) с неподвижной фазой, с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 10-70%, 15-80% или 20-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин с применением двухкомпонентной системы насосов Varian SD-1 PrepStar, с отслеживанием по УФ-поглощению на 210 нм. Фракции, содержащие пептиды, объединяли, замораживали (сухой лед/ацетон) и лиофилизировали.

3.1.5. Очистка неочищенных бис-липидированных пептидов.

Неочищенные бис-липидированные пептиды растворяли в растворе 0,1 М бикарбоната аммония (1:5 ацетонитрил/вода об./об., pH 8,0) и фильтровали. Неочищенные фильтраты подвергали хроматографии на колонке Waters X-Bridge C18 (19,0×250 мм, 5 мкм) с неподвижной фазой с элюированием с помощью линейного градиента растворителя 20-90% В против А в течение 30 мин с применением двухкомпонентной системы насосов Varian SD-1 PrepStar, с отслеживанием по УФ-поглощению на 210 нм. (А=0,1 М бикарбоната аммония в воде, В=0,1 М бикарбоната аммония в смеси 1:2 вода/ацетонитрил). Фракции, содержащие пептиды, объединяли, замораживали (сухой лед/ацетон) и лиофилизировали.

3.1.6. Анализ и определение характеристик пептидов.

Характеристики очищенных пептидов оценивали посредством одноквадрупольной LC/MS с применением платформы Mass Lynx 3100 от Waters. Анализируемые вещества подвергали хроматографии посредством элюирования на колонке Waters X-Bridge C18 с неподвижной фазой (4,6×100 мм, 3 мкм) с применением стандартного линейного бинарного градиента 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 10 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды. Анализируемые вещества выявляли как по УФ-поглощению на 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺), с проверкой молекулярной массы относительно рассчитанных теоретических значений. Аналитические спектры RP-HPLC регистрировали с применением двухкомпонентной градиентной системы Agilent 1260 Infinity. Анализируемые вещества подвергали хроматографии посредством элюирования на колонке Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) с неподвижной фазой при скорости 1,5 мл мин⁻¹ с использованием линейного бинарного градиента 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 15 мин при 40°C.

3.2. Оценка протеолитической устойчивости пептидов, содержащих α-метил-остатки.

В табл. 3 детально описаны несколько коммерчески доступных протеаз крови и желудочно-кишечного тракта, которые, вероятно, способствуют инактивации эндогенных пептидных гормонов, например GLP-1, посредством гидролиза по множественным сайтам в немодифицированных лигандах. Несколько из данных протеаз инкубировали как с естественными пептидами, так и с их модифицированными аналогами, содержащими α-метил-аминокислоты, в известных подверженных расщеплению сайтах.

Таблица 3

Коммерчески доступные очищенные протеазы

Протеаза	Локализация	Семейство	Специфичность расщепления	Примечания
Неприлизин	Щеточная каемка	Цинк-зависимая металлопротеаза	Амино сторона: Y, F, W	R&D Systems: 1182-ZNC-010
DPP-IV	Щеточная каемка	Сериновая протеаза	N-концевые дипептиды	Sigma: D3446
Пепсин	Желудок	Аспартат-протеаза	Амино сторона: Y, F, W, L	Sigma: P7012
Трипсин	Двенадцатиперстная кишка	Сериновая протеаза	Карбоксильная сторона: R, K	Sigma: T1426
α-Химотрипсин	Двенадцатиперстная кишка	Сериновая протеаза	Карбоксильная сторона: Y, F, W, L, M	R&D Systems: 6907-SE-010
Панкреатическая эластаза	Двенадцатиперстная кишка	Сериновая протеаза	Карбоксильная сторона: G, A, S, V, I, L	Sigma: E1250, E7885

3.3. Получение исходных растворов пептидов и протеаз.

Неприлизин: 10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного неприлизина (R&D Systems: 1182-ZNC-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 50 mM NaCl, 50 mM NaHCO₃, доведенном до pH 8,3) с получением исходного раствора фермента. Для оценки нелипидированных пептидов 10 мкл (1 мкг, ~1 ед.) исходного раствора неприлизина инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мкг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:33. Для оценки липидированных пептидов 100 мкл (10 мкг, ~10 ед.) исходного раствора неприлизина

инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:2,5.

Пепсин.

Леофилизированный пепсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: P7012) разбавляли для обеспечения раствора 200 мкг/мл (~500 ед./мл) в буфере для анализа (0,1 М HCl, pH 2,0) с получением исходного раствора фермента. Для оценки нелипидированных пептидов 10 мкл (2 мкг, ~5 ед.) раствора фермента инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:6. Для оценки липидированных пептидов 100 мкл (20 мкг, ~50 ед.) раствора фермента инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~2:1.

Трипсин.

Леофилизированный трипсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: T1426) разбавляли для обеспечения раствора 100 мкг/мл (~300 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Для оценки нелипидированных пептидов 10 мкл (1 мкг, ~3 ед.) раствора фермента инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:11. Для оценки липидированных пептидов 100 мкл (10 мкг, ~30 единиц) раствора фермента инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1,2:1.

α-Химотрипсин.

10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного α-химотрипсина (R&D Systems: 6907-SE-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Для оценки нелипидированных пептидов 10 мкл (1 мкг, ~1 ед.) исходного раствора α-химотрипсина инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:33. Для оценки липидированных пептидов 100 мкл (10 мкг, ~10 ед.) исходного раствора α-химотрипсина инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль). Соотношение фермент (единиц) : пептид (мкмоль) ~1:2,5.

Эластаза.

1,0 мг (~5 ед.) леофилизированной эластазы поджелудочной железы свиньи (Sigma: E7885) разбавляли до 100 мкл (10 мг/мл, ~50 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 50 mM NaCl, 50 mM NaHCO₃) и доводили до pH 8,1 с использованием NaOH (0,1 M) с получением исходного раствора фермента. Для оценки нелипидированных пептидов 20 мкл (200 мкг, ~1 ед.) исходного раствора эластазы инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль). Соотношение фермент (единиц):пептид (мкмоль) ~1:33. Для оценки липидированных пептидов 100 мкл (1000 мкг, ~5 ед.) исходного раствора эластазы инкубировали с 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль). Соотношение фермент (единиц) : пептид (мкмоль) ~1:5.

3.4. Процедуры по протеолизу пептидов.

3.4.1. Оценка протеолитической устойчивости нелипидированных пептидов к неприлизину.

10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного неприлизина (R&D Systems: 1182-ZNC-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 50 mM NaCl, 50 mM NaHCO₃, доведенном до pH 8,3) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 330 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 10 мкл (1 мкг, ~1 ед.) исходного раствора неприлизина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц] : пептид [мкмоль] ~1:33). Периодически отбирали аликвоты объемом 15 мкл (~15 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент (t=0, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (15 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 20 мкл (~10 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-абсорбции при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI+). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

3.4.2. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к неприлизину.

10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного неприлизина (R&D Systems: 1182-ZNC-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 мМ Tris, 50 мМ NaCl, 50 мМ NaHCO₃, доведенном до pH 8,3) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 250 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 100 мкл (10 мкг, ~10 ед.) исходного раствора неприлизина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:2,5). Периодически отбирали аликвоты объемом 25 мкл (~12,5 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент (t=0, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (25 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 25 мкл (~6 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента. В табл. 4 показаны результаты данного эксперимента.

Таблица 4

Процентная доля оставшегося пептида
(AUC в определенный момент времени при RP-HPLC)
при инкубации с неприлизином

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 30 мин.	t = 1 ч.	t = 2 ч.	t = 4 ч.	t = 8 ч.	t = 24 ч.
	488	Нелипидированный	100%	63,4%	38,0%	13,1%	2,4%	1,4%	0%
	17	Нелипидированный	100%						
	489	Моно-липидированный	100%						
	3	Моно-липидированный	100%	100%	99,8%	100%	98,6%	96,5%	96,9%
	48	Моно-липидированный	100%	96,8%	96,5%	93,0%	93,9%	89,5%	90,0%
	60	Моно-липидированный	100%						
	68	Моно-липидированный	100%	97,4%	95,4%	96,4%	95,4%	93,9%	94,9%
	252	Бис-липидированный	100%	98,1%	98,2%	96,0%	95,2%	89,4%	88,1%
	263	Бис-	100%	98,3%	99,5%	97,7%	92,3%	91,2%	91,9%
		липидированный							
	269	Бис-липидированный	100%	95,7%	92,8%	93,8%	95,3%	89,7%	89,3%
Лираглутид	490	Моно-липидированный	100%	95,6%	91,7%	89,6%	85,5%	77,9%	63,7%
Семаглутид	491	Моно-липидированный	100%	93,8%	92,2%	84,9%	78,1%	61,3%	29,8%

3.4.3. Оценка протеолитической устойчивости нелипидированных пептидов к пепсину поджелудочной железы свиньи.

Липофилизированный пепсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: P7012) разбавляли до 200 мкг/мл (~500 ед./мл) в буфере для анализа (1,0 М HCl, pH 2,0) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептидов получали с концентрацией 330 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа,

чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 10 мкл (2 мкг, ~5 ед.) исходного раствора пепсина добавляли к 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:6). Периодически отбирали аликвоты объемом 15 мкл (~15 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0$, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (15 мкл) 0,1 М раствора бикарбоната аммония в воде/ацетонитриле (1:4, pH 8) для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 20 мкл (~10 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента. В табл. 5 показаны результаты данного эксперимента.

3.4.4. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к пепсину поджелудочной железы свиньи.

Липофилизированный пепсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: P7012) разбавляли до 200 мкг/мл (~500 ед./мл) в буфере для анализа (1,0 М HCl, pH 2,0) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 250 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 50 мкл (10 мкг, ~25 ед.) исходного раствора пепсина добавляли к 100 мкл раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:1). Периодически отбирали аликвоты объемом 25 мкл (~17 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0$, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч.) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (25 мкл) 0,1 М раствора бикарбоната аммония в воде/ацетонитриле (1:4, pH 8) для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 25 мкл (~8 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента. В табл. 5 показаны результаты данного эксперимента.

Таблица 5

Процентная доля оставшегося интактного пептида
(AUC в определенный момент времени при RP-HPLC)
при инкубации с пепсином

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 30 мин.	t = 1 ч.	t = 2 ч.	t = 4 ч.	t = 8 ч.	t = 24 ч.
	488	Нелипидированный	100%						
	17	Нелипидированный	100%						
	489	Моно-липидированный	100%						
	3	Моно-липидированный	100%	99,4%	99,3%	99,1%	98,9%	97,4%	91,3%
	48	Моно-липидированный	100%	89,1%	80,8%	71,4%	60,6%	45,9%	9,4%
	60	Моно-липидированный	100%	99,9%	98,5%	95,5%	92,1%	89,8%	87,0%
	68	Моно-липидированный	100%	96,5%	94,7%	92,2%	88,2%	86,0%	85,3%
	252	Бис-липидированный	100%	90,6%	83,2%	69,7%	57,7%	38,8%	0,7%
	263	Бис-липидированный	100%	57,7%	36,0%	14,3%	5,1%	1,1%	0,0%
	269	Бис-липидированный	100%	74,9%	55,8%	38,6%	22,4%	13,4%	0,0%
Лиразглютид	490	Моно-липидированный	100%	12,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Семаглютид	491	Моно-липидированный	100%	10,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

3.4.5. Оценка протеолитической устойчивости нелипидированных пептидов к трипсину поджелудочной железы свиньи.

Липофилизированный трипсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: T7409) разбавляли до 200 мкг/мл (~300 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 330 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 10 мкл (2 мкг, ~3 ед.) исходного раствора трипсина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:11). Периодически отбирали аликвоты объемом 15 мкл (~15 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент (t=0, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (15 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 20 мкл (~10 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента. В табл. 6 показаны результаты данного эксперимента.

3.4.6. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к трипсину поджелудочной железы свиньи.

Липофилизированный трипсин поджелудочной железы свиньи (Sigma: T7409) разбавляли до 200 мкг/мл (~300 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 250 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 50 мкл (10 мкг, ~15 ед.) исходного раствора трипсина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на бане с регулируемой температурой

при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:1,7). Периодически отбирали аликвоты объемом 25 мкл (~17 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0, 30$ мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (25 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 25 мкл (~8 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента. В табл. 6 показаны результаты данного эксперимента.

Таблица 6

Процентная доля оставшегося интактного пептида
(AUC в определенный момент времени при RP-HPLC)
при инкубации с трипсином

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 30 мин.	t = 1 ч.	t = 2 ч.	t = 4 ч.	t = 8 ч.	t = 24 ч.
	488	Нелипидированный	100%						
	17	Нелипидированный	100%						
	489	Моно-липидированный	100%						
	3	Моно-липидированный	100,0%	90,2%	86,7%	82,5%	79,3%	76,2%	74,8%
	48	Моно-липидированный	100,0%	93,0%	89,2%	83,5%	75,6%	68,9%	56,5%
	60	Моно-липидированный	100,0%	90,0%	87,1%	82,4%	78,6%	73,5%	65,1%
	68	Моно-липидированный	100,0%	92,3%	86,2%	76,8%	48,6%	39,8%	27,4%
	252	Бис-липидированный	100,0%	97,2%	92,5%	86,0%	80,1%	78,1%	70,2%
	263	Бис-липидированный	100,0%	98,9%	97,2%	94,8%	89,8%	85,0%	78,6%
	269	Бис-липидированный	100%	96,8%	95,2%	89,9%	85,2%	82,9%	74,7%
Лираглутид	490	Моно-липидированный	100,0%	9,6%	4,8%	1,8%	0,0%	0,0%	0,0%
Семаглутид	491	Моно-липидированный	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

3.4.7. Оценка протеолитической устойчивости нелипидированных пептидов к α -химотрипсину.

10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного α -химотрипсина (R&D Systems: 6907-SE-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 330 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 10 мкл (1 мкг, ~1 ед.) исходного раствора α -химотрипсина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:33). Периодически отбирали аликвоты объемом 15 мкл (~15 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0, 30$ мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (15 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 20 мкл (~10 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при тем-

температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

3.4.8. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к α -химотрипсину.

10,0 мкг (~10 ед.) рекомбинантного α -химотрипсина (R&D Systems: 6907-SE-010) разбавляли до 100 мкл (100 мкг/мл, ~100 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 10 mM CaCl₂, 150 mM NaCl, 1 mM HCl, доведенном до pH 7,8) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 250 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 100 мкл (10 мкг, ~10 ед.) исходного раствора α -химотрипсина добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:2,5). Периодически отбирали аликвоты объемом 25 мкл (~12,5 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент (t=0, 30 мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (25 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 25 мкл (~6 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

Таблица 7

Процентная доля оставшегося пептида
(AUC в определенный момент времени при RP-HPLC)
при инкубации с α -химотрипсином

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 30 мин.	t = 1 ч.	t = 2 ч.	t = 4 ч.	t = 8 ч.	t = 24 ч.
	488	Нелипидированный	100%	93,9%	92,6%	86,7%	81,7%	70,2%	22,1%
	17	Нелипидированный	100%	91,6%	87,2%	86,3%	86,6%	87,7%	82,1%
	3	Моно-липидированный	100%	97,8%	96,6%	95,4%	95,2%	95,1%	94,6%
	48	Моно-липидированный	100%	97,8%	94,6%	90,9%	88,8%	89,4%	86,4%
	252	Бис-липидированный	100%	96,3%	96,4%	94,2%	91,4%	86,4%	77,4%
	263	Бис-липидированный	100%	88,1%	93,9%	92,2%	93,5%	95,0%	92,3%
	269	Бис-липидированный	100%	97,1%	95,8%	96,0%	94,2%	92,6%	89,4%
Лираглутид	490	Моно-липидированный	100%	95,7%	95,6%	91,5%	89,4%	84,4%	73,8%
Семаглутид	491	Моно-липидированный	100%	93,6%	90,8%	87,8%	84,3%	78,6%	63,6%

3.4.9. Оценка протеолитической устойчивости нелипидированных пептидов к эластазе поджелудочной железы свиньи.

1,0 мг (~5 ед.) лиофилизированной эластазы поджелудочной железы свиньи (Sigma: E7885) разбавляли до 100 мкл (10 мг/мл, ~50 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 50 mM NaCl, 50 mM NaHCO₃) и доводили до pH 8,1 с использованием NaOH (1,0 M) с получением исходного раствора фермента. Исход-

ные растворы пептида получали с концентрацией 330 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 20 мкл (200 мкг, ~1 ед.) исходного раствора эластазы добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~33 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на водяной бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:33). Периодически отбирали аликвоты объемом 15 мкл (~15 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0, 30$ мин, 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (15 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 20 мкл (~10 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

3.4.10. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к эластазе поджелудочной железы свиньи.

1,0 мг (~5 ед.) лиофилизированной эластазы поджелудочной железы свиньи (Sigma: E7885) разбавляли до 100 мкл (10 мг/мл, ~50 ед./мл) в буфере для анализа (50 mM Tris, 50 mM NaCl, 50 mM NaHCO₃) и доводили до pH 8,1 с использованием NaOH (1,0 M) с получением исходного раствора фермента. Исходные растворы пептида получали с концентрацией 250 мкМ (~1,0 мг/мл) в буфере для анализа, чистой воде или 1XPBS (Дульбекко). 100 мкл (1000 мкг, ~5 ед.) исходного раствора эластазы добавляли к 100 мкл исходного раствора пептида (1,0 мг/мл, ~100 мкг пептида, ~25 мкмоль) и смесь совместно инкубировали на бане с регулируемой температурой при 37°C в течение всего эксперимента (соотношение фермент [единиц]:пептид [мкмоль] ~1:5). Периодически отбирали аликвоты объемом 25 мкл (~17 мкг первоначального пептида) смеси пептид-фермент ($t=0, 30$ мин., 1, 2, 4, 8, 24 ч) и сразу же гасили посредством добавления равного объема (25 мкл) 5% TFA (об./об.) в смеси 1:1 вода/ацетонитрил для блокировки протеолитической активности. Аликвоты объемом 25 мкл (~8 мкг первоначального пептида) анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

3.4.11. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к среде, имитирующей кишечный сок натошак (FASSIF/Pancreatin®).

Свежеприготовленную суспензию FASSIF/P (среда, имитирующая кишечный сок натошак+USP Pancreatin®) получали согласно тому, как описано в Galia, Nicolaidis, Horter, Lobenberg, Reppas и Dressman: Pharm. Res. 15 (1998) 698-705. Полученный в результате препарат был протеолитически эквивалентным ~375 ед./мл (375 кед./л) и его сразу применяли без хранения. Пептиды для оценки (1,0 мг, ~250 нмоль) вначале растворяли в предварительно нагретой FASSIF без Pancreatin® (200 мкл), к которой добавляли предварительно нагретую свежеприготовленную FASSIF/Pancreatin® (100 мкл) для инициации потенциального переваривания. После кратковременного перемешивания на вортексе реакционной пробирки Eppendorf смесь инкубировали при 37°C на термостатической водяной бане на протяжении всего эксперимента. Периодически отбирали аликвоты совместно инкубированной смеси пептид-фермент объемом 25 мкл ($t=0, 5, 10, 15, 30$ мин, 1, 2 ч) и сразу же гасили посредством добавления раствора 10% TFA в 1:1 вода/ацетонитрил (75 мкл) для блокировки протеолитической активности. Погашенные образцы центрифугировали (7800 об/мин, 3 мин) для осаждения твердых веществ и аликвоты раствора супернатанта объемом 30 мкл анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при

210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

Таблица 8
Процентная доля оставшегося интактного пептида
(AUC в определенный момент времени при RP-HPLC) при инкубации
со средой, имитирующей кишечный сок натошак (FASSIF/P)

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 5	t = 10	t = 15	t = 30	t = 1	t = 2
				мин.	мин.	мин.	мин.	ч.	ч.
	3	Моно-липидированный	100%	99,6	98,3	97,6	95,7	92,1	82,3
	252	Бис-липидированный	100%	66,3	39,4	19,9	3,1	0,0	0,0
	263	Бис-липидированный	100%	93,1	85,6	76,8	57,6	35,1	7,8
	405	Бис-липидированный	100%	99,5	99,0	99,4	95,7	88,7	60,4
	406	Бис-липидированный	100%	93,9	85,7	75,9	56,1	33,2	7,7
	407	Бис-липидированный	100%	86,2	72,9	60,3	36,3	16,2	2,1
Семаглутид	491	Моно-липидированный	100%	14,8	4,0	0,0	0,0	0,0	0,0

3.4.12. Оценка протеолитической устойчивости моно- или бис-липидированных пептидов к среде, имитирующей кишечный сок натошак (FASSIF/Pancreatin®), после полной активации проферментов энтерокиназой.

Свежеприготовленную суспензию FASSIF/P (среда, имитирующая кишечный сок натошак+USP Pancreatin®) получали согласно тому, как описано в Galia, Nicolaidis, Horter, Lobenberg, Reppas и Dressman: Pharm. Res. 15 (1998) 698-705. К полученному в результате препарату добавляли энтерокиназу человека (100 мкг/мл) для обеспечения потенциала для полной активности проферментов смеси, которую сразу применяли без хранения. Пептиды для оценки (1,0 мг, ~250 нмоль) вначале растворяли в предварительно нагретой FASSIF без Pancreatin® (200 мкл), к которой добавляли предварительно нагретую свежеприготовленную FASSIF/Pancreatin® (100 мкл) для инициации потенциального переваривания. После кратковременного перемешивания на вортке реакционной пробирки Eppendorf смесь инкубировали при 37°C на термостатической водяной бане на протяжении всего эксперимента. Периодически отбирали аликвоты совместно инкубированной смеси пептид-фермент объемом 25 мкл (t=0, 5, 10, 15, 30 мин, 1, 2 ч) и сразу же гасили посредством добавления раствора 10% TFA в 1:1 вода/ацетонитрил (75 мкл) для блокировки протеолитической активности. Погашенные образцы центрифугировали (7800 об/мин, 3 мин) для осаждения твердых веществ и аликвоты раствора супернатанта объемом 30 мкл анализировали с помощью LC/MS и/или аналитической RP-HPLC следующим образом: Способ LC/MS: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение 30 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при температуре окружающей среды с детекцией как по УФ-поглощению при 210 нм, так и посредством ионизации с применением масс-детектора Waters 3100 (режим ESI⁺). Пептидные фрагменты, получаемые в результате ферментативного гидролиза, идентифицировали по молекулярной массе, что позволило предположить расположение сайта расщепления. Способ аналитической RP-HPLC: содержимое колонки Agilent Polaris C8-A (4,6×100 мм, 3 мкм) элюировали линейным бинарным градиентом 10-90% MeCN (0,1% TFA об./об.) в воде (0,1% TFA об./об.) в течение либо 10 мин, либо 15 мин при скорости 1,5 мл мин⁻¹ при 40°C с детекцией по УФ-поглощению на 210 нм. Ручное интегрирование (AUC) позволило оценить содержание оставшегося интактного пептида за период времени эксперимента.

Таблица 9

Процентная доля оставшегося интактного пептида (AUC в определенный момент времени при RP-HPLC) при инкубации со средой, имитирующей кишечный сок натощак (FASSIF), активированной с помощью 100 мкг/мл энтерокиназы для обеспечения полного превращения проферментов

Пептид	SEQ ID	Класс	t = 0	t = 5 мин.	t = 10 мин.	t = 15 мин.	t = 30 мин.	t = 1 ч.	t = 2 ч.	t = 4 ч.
	3	Моно-липидированный	100%	96,3%	96,0%	95,5%	94,1%	93,6%	94,1%	94,6%
	252	Бис-липидированный	100%	42,5%	26,8%	14,6%	2,4%	0,0%	0,0%	0,0%
	263	Бис-липидированный	100%	94,3%	86,3%	74,4%	56,2%	29,6%	8,2%	1,4%
	269	Бис-липидированный	100%	78,4%	57,9%	46,2%	21,1%	3,7%	0,0%	0,0%
	405	Бис-липидированный	100%	99,5%	98,9%	96,8%	93,2%	86,6%	75,7%	59,4%
Семаглутид	491	Моно-липидированный	100%	10,7%	3,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

4.1 Анализы с измерением cAMP.

Показатели биологической активности/активности в отношении рецептора описанных в данном документе липидированных аналогов пептидов GLP-1 предпочтительно тестировали в отношении биологической активности, например стимуляции одного или нескольких ответов, связанных с клеточными рецепторами. Стабильные линии клеток, экспрессирующие рецептор GLP-1 (GLP-1R), глюкагоновый рецептор (GCGR) или рецептор глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (желудочного ингибиторного полипептида) (GIPR) человека, мыши, крысы или собаки, создавали из клеток HEK293 или клеток CHO посредством стандартных способов. Пептидная активация таких различных рецепторов приводила в результате к последующему накоплению вторичного мессенджера cAMP, который может быть измерен в анализе функциональной активности.

Анализы cAMP осуществляли с применением "буфера для анализа". Буфер для анализа: 0,1% BSA (Sigma № A3059) в HBSS (Sigma № H8264) с 25 mM HEPES, pH 7,4 и содержащий 0,5 mM IBMX (Sigma № I7018). Применяли 384-луночные планшеты для связывания низких концентраций белков (Greiner № 781280) для осуществления одиннадцати серийных разведений 1 к 5 тестируемых образцов, которые проводили в буфере для анализа. Разведения образцов выполняли в двух повторностях.

Замороженную криوبرобирку с клетками, экспрессирующими рецептор, представляющий интерес, быстро размораживали на водяной бане, переносили в предварительно нагретый буфер для анализа и центрифугировали при 240×g в течение 5 мин. Клетки ресуспендировали в буфере для анализа в концентрации, которая была оптимизирована под серию опытов (например, клетки hGCGR в количестве 2×10 клеток/мл, клетки hGLP-1R и hGIPR в количестве 1×10 клеток/мл).

Из планшета для разведений 5 мкл повтора вносили в 384-луночный планшет с черными мелкими лунками с u-образным дном (Corning № 3676). В него добавляли 5 мкл клеточной суспензии и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Уровни cAMP измеряли с помощью коммерчески доступного набора cAMP dynamic 2 HTRF (Cis-bio, № по каталогу 62AM4PEJ) согласно двухстадийному протоколу в соответствии с рекомендациями производителя. Вкратце, отдельно получали криптит антитела к cAMP (донорный флуорофор) и cAMP-d2 (акцепторный флуорофор) путем разведения каждого 1/20 в буфере для конъюгата и лизиса, который был предоставлен в наборе. В лунки планшета для анализа добавляли 5 мкл криптита антитела к cAMP и в лунки добавляли 5 мкл cAMP-d2, за исключением лунок для неспецифического связывания (NSB), в которые добавляли буфер для конъюгата и лизиса. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа, а затем считывали на Envision (Perkin Elmer) с применением длины волны возбуждения 320 нм и длин волн испускания 620 и 665 нм. Затем определяли значения EC₅₀ для синтетических пептидов, определенных в анализе с определением cAMP.

В дополнительных экспериментах по определению биологической активности/активности в отношении рецептора клетки CHO со стабильной рекомбинантной экспрессией рецептора GCGR или GLP-1 человека, мыши или крысы культивировали в буфере для анализа, как описано выше. Криоконсервированные исходные суспензии клеток получали в 1× бессывороточной среде для замораживания клеток DMSO (Sigma Aldrich) в количестве либо 1×10, либо в 2×10/пробирку и хранили при -80°C. Клетки быстро размораживали при 37°C и затем разводили в буфере для анализа (описанном выше буфере), содержащем сывороточный альбумин в количестве 4,4, 3,2 и 3,2% в случае сывороточного альбумина человека, крысы и мыши соответственно. Пептиды серийно разводили в 100% DMSO, а затем разводили в

100 раз в буфере для анализа, который описан выше, содержащем сывороточный альбумин в установленной итоговой концентрации. Разведенные пептиды затем переносили в 384-луночные микротитровальные планшеты для анализа с черными мелкими лунками. В планшеты для анализа добавляли клетки и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. После инкубирования анализ прекращали и измеряли уровни cAMP с помощью набора для анализа HTRF® dynamic d2 cAMP, доступного от Cis-Bio Bioassays, в соответствии с руководствами производителя. Планшеты считывали на флуоресцентных планшет-ридерах ENVISION® от Perkin Elmer. Сывороточный альбумин человека и крысы приобретен у Sigma Aldrich, а сывороточный альбумин мыши - у Equitech Bio Ltd.

Данные преобразовывали в % дельта F, как описано в руководствах производителя и анализировали с применением 4-параметрической логистической модели для определения значений EC₅₀. Определяемые значения EC₅₀ зависели как от эффективности тестируемых пептидов в отношении GLP-1 и глюкагоновых рецепторов в линиях клеток с рекомбинантным белком, так и от аффинности пептида для сывороточного альбумина, которым определялось количество свободного пептида. Связывание с сывороточным альбумином способствовало повышению получаемого значения EC₅₀. Фракцию свободного пептида в концентрациях в плазме крови альбумина и EC₅₀ с 0% сывороточным альбумином (SA) можно было рассчитать исходя из изменения образования cAMP с концентрацией SA. Для сравнения баланса активностей в отношении GLP-1R и GCGR среди разных пептидов и при разных условиях можно было провести корреляционный анализ, при котором значения EC₅₀ соотносили со значениями пептидов образца сравнения. В табл. 7-10 показаны результаты данных экспериментов.

Таблица 7

**Активность в отношении cAMP пептидов
с заменой и монолипидированных пептидов**

		Первичный анализ EC ₅₀			Первичный анализ EC ₅₀			Среднее значение
		Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	
			n1			n2		nM GLP-1R
ID	SEQ ID NO							
GLP-1 (7-36)	1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08	2,8
моно-	2							
	3	2.5E-08	6.4E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	100
	5	8.1E-08	7.5E-12	8.1E-08	8.1E-08	5.5E-12	8.1E-08	6,5
	6	2.2E-08	4.8E-12	2.2E-08	2.2E-08	5.3E-12	2.2E-08	5,1
	7	1.0E-07	3.5E-10	1.0E-07	1.0E-07	4.3E-10	1.0E-07	389
	8	7.8E-09	7.1E-11	2.3E-08	1.2E-08	1.1E-10	2.3E-08	88
	9	2.9E-08	1.2E-09	2.9E-08	2.9E-08	1.2E-09	2.9E-08	1195
	10	1.0E-07	8.7E-11	1.0E-07	1.0E-07	9.3E-11	1.0E-07	90
	11	1.0E-07	3.2E-11	1.0E-07	1.0E-07	3.2E-11	1.0E-07	32
	12	1.0E-08	2.1E-09	4.5E-08	1.3E-08	2.1E-09	4.5E-08	2105
	13	7.6E-09	2.2E-11	6.9E-10	4.1E-09	9.6E-12	6.3E-10	16
	14	3.0E-09	3.1E-09	1.5E-08	1.1E-09	1.8E-09	1.9E-08	2445
	15	1.2E-07	1.2E-07	1.6E-10	1.2E-07	1.2E-07	7.9E-11	119000
	16	1.0E-07	1.1E-08	1.0E-07	1.0E-07	9.4E-09	1.0E-07	10120
	17	3.1E-08	2.5E-13	3.1E-08	3.1E-08	2.4E-13	3.1E-08	0,2
	18	1.0E-07	4.1E-09	1.0E-07	1.0E-07	5.8E-09	1.0E-07	4940
	19	1.3E-07	3.5E-09	1.3E-07	1.3E-07	3.3E-09	1.3E-07	3410
	20	2.9E-07	1.5E-08	2.9E-07	2.9E-07	1.2E-08	2.9E-07	13450
	21	3.4E-07	1.0E-10	3.4E-07	3.4E-07	1.1E-10	3.4E-07	108
	22	3.9E-07	1.2E-10	4.8E-07	2.4E-07	1.2E-10	4.8E-07	118
	23	5.4E-07	4.0E-09	5.4E-07	5.4E-07	4.9E-09	5.4E-07	4460
	24	7.4E-07	3.3E-09	7.4E-07	7.4E-07	7.9E-09	7.4E-07	5595
	25	1.0E-07	5.0E-10	1.0E-07	2.2E-08	5.9E-10	1.0E-07	544
	26	1.0E-07	9.9E-11	1.0E-07	3.0E-08	1.5E-10	1.0E-07	123
	27	1.0E-07	4.2E-10	1.0E-07	4.0E-08	4.8E-10	1.0E-07	446
	28	1.0E-07	4.6E-09	1.0E-07	1.0E-07	4.7E-09	1.0E-07	4620
	29	1.0E-07	7.8E-10	1.0E-07	1.0E-07	8.2E-10	1.0E-07	801
	30	1.0E-07	8.0E-08	1.0E-07	1.0E-07	9.7E-08	1.0E-07	88550
	32	9.0E-08	3.6E-11	9.0E-08	9.0E-08	1.8E-11	9.0E-08	27
	33	2.5E-08	6.4E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	100
	34	9.3E-08	3.9E-11	9.3E-08	9.3E-08	4.8E-11	9.3E-08	43
	35	8.9E-08	4.9E-09	8.9E-08	2.7E-08	1.7E-09	2.7E-08	3260
	36	8.4E-08	6.3E-08	8.4E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	44200

	37	9.2E-08	7.3E-09	9.2E-08	2.8E-08	1.7E-09	2.8E-08	4500
	38	2.5E-08	6.2E-11	2.5E-08	2.5E-08	8.2E-11	2.5E-08	72
	39	2.7E-08	3.3E-11	2.7E-08	2.7E-08	3.3E-11	2.7E-08	33
	40	8.5E-08	1.8E-09	8.5E-08	2.6E-08	5.7E-10	2.6E-08	1173
	41	9.4E-08	2.4E-10	9.4E-08	2.8E-08	5.1E-11	2.8E-08	147
	42	3.1E-08	6.9E-12	3.1E-08	3.1E-08	1.1E-11	3.1E-08	8,7
	43	3.1E-08	4.5E-13	3.1E-08	3.1E-08	7.1E-13	3.1E-08	0,6
	44	3.1E-08	6.5E-12	3.1E-08	3.1E-08	6.9E-12	3.1E-08	6,7
	45	2.6E-08	3.8E-09	2.6E-08	2.6E-08	3.3E-09	2.6E-08	3555,0
	46	2.6E-08	9.2E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-09	2.6E-08	1555,0
	47	2.5E-08	3.7E-11	2.5E-08	2.5E-08	5.0E-11	2.5E-08	43,3
	48	2.6E-08	3.9E-12	2.6E-08	2.6E-08	8.2E-12	2.6E-08	6,1
	49	2.5E-08	9.6E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.5E-10	2.5E-08	123,9
	50	2.6E-08	1.7E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-10	2.6E-08	215,5
	51	2.6E-08	1.7E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.4E-12	2.6E-08	2,1
	52	2.6E-08	1.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.5E-12	2.6E-08	2,0
	53	2.6E-08	8.3E-13	2.6E-08	2.6E-08	9.0E-13	2.6E-08	0,9
	54	2.6E-08	7.9E-13	2.6E-08	2.6E-08	9.3E-13	2.6E-08	0,9
	55	2.5E-08	1.4E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.3E-12	2.5E-08	1,8
	56	2.6E-08	2.9E-12	2.6E-08	2.6E-08	3.5E-12	2.6E-08	3,2
	57	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	2.5E-08	1.7E-10	2.5E-08	153
	58	2.5E-08	5.2E-09	2.5E-08	2.5E-08	4.3E-09	2.5E-08	4725
	59	2.56E-08	2.43E-10	2.56E-08	2.56E-08	1.79E-10	2.56E-08	211
	60	2.5E-08	4.9E-11	2.5E-08	2.5E-08	5.0E-11	2.5E-08	49
	61	2.5E-08	8.5E-13	2.5E-08	2.5E-08	9.1E-13	2.5E-08	0,9
	62	2.5E-08	2.0E-12	2.5E-08	2.5E-08	1.8E-12	2.5E-08	1,9
	63	2.57E-08	3.21E-12	2.57E-08	2.57E-08	2.55E-12	2.57E-08	2,9
	64	2.5E-08	1.4E-12	2.5E-08	2.5E-08	1.2E-12	2.5E-08	1,3
	65	2.51E-08	1.97E-11	2.51E-08	2.51E-08	1.40E-11	2.51E-08	16,9
	66	2.51E-08	2.03E-10	2.51E-08	2.51E-08	9.79E-11	2.51E-08	150,5
	67	2.54E-08	7.21E-11	2.54E-08	2.54E-08	4.80E-11	2.54E-08	60,1
	68	2.50E-08	2.21E-11	2.50E-08	2.50E-08	1.55E-11	2.50E-08	18,8
	69	2.55E-08	6.61E-11	2.55E-08	2.55E-08	3.99E-11	2.55E-08	53,0
	70	2.7E-08	7.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	9.2E-11	2.7E-08	83
	71	2.7E-08	6.2E-12	2.7E-08	2.7E-08	8.0E-12	2.7E-08	7,1
	72	2.8E-08	4.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	5.2E-11	2.8E-08	49
	73	2.8E-08	1.3E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-10	2.8E-08	146
	74	2.8E-08	2.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.0E-12	2.8E-08	2,1
	75	2.8E-08	2.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	1.4E-12	2.8E-08	1,7
	76	2.7E-08	8.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-12	2.7E-08	7,2
	77	2.8E-08	1.9E-09	2.8E-08	2.8E-08	1.8E-09	2.8E-08	1855
	78	2.8E-08	1.8E-11	2.8E-08	2.8E-08	9.3E-12	2.8E-08	14
	79	2.8E-08	3.9E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.3E-12	2.8E-08	3,1
	80	2.8E-08	3.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	1.7E-11	2.8E-08	24
	81	2.7E-08	3.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.0E-10	2.7E-08	283
	82	2.7E-08	3.0E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.0E-12	2.7E-08	2,5
	83	2.8E-08	3.2E-12	2.8E-08	2.8E-08	4.0E-12	2.8E-08	3,6
	84	2.7E-08	7.8E-12	2.7E-08	2.7E-08	8.1E-12	2.7E-08	8,0
	85	2.8E-08	6.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	101
	86	2.8E-08	1.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	1.7E-12	2.8E-08	1,5
	87	2.8E-08	1.6E-12	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-12	2.8E-08	1,6
	88	2.8E-08	4.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	5.7E-12	2.8E-08	5,0
	89	2.8E-08	4.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	6.5E-10	2.8E-08	548
	90	2.8E-08	6.8E-13	2.8E-08	2.8E-08	7.9E-13	2.8E-08	0,7
	91	2.8E-08	2.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.7E-11	2.8E-08	24
	92	2.8E-08	4.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	3.9E-10	2.8E-08	423
	93	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27600
	94	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	3.2E-10	2.8E-08	228
	95	2.8E-08	2.6E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.9E-10	2.8E-08	224
	96	2.7E-08	9.2E-10	2.7E-08	2.7E-08	5.7E-10	2.7E-08	746
	97	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27800
	98	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27500
	99	2.5E-08	5.8E-11	2.5E-08	2.49E-08	4.93E-11	2.49E-08	54

	100	2.5E-08	1.6E-11	2.5E-08	2.49E-08	1.46E-11	2.49E-08	15
	101	2.5E-08	5.8E-11	2.5E-08	2.54E-08	5.12E-11	2.54E-08	55
	102	2.5E-08	2.4E-11	2.5E-08	2.52E-08	2.06E-11	2.52E-08	22
	103	2.5E-08	4.7E-12	2.5E-08	2.52E-08	4.56E-12	2.52E-08	5
	104	2.6E-08	5.9E-12	2.6E-08	2.56E-08	5.11E-12	2.56E-08	5
	105	2.5E-08	2.1E-11	2.5E-08	2.50E-08	1.48E-11	2.50E-08	18
	106	2.5E-08	6.5E-09	2.5E-08	2.53E-08	5.79E-09	2.53E-08	6145
	107	2.6E-08	8.3E-11	2.6E-08	2.56E-08	7.05E-11	2.56E-08	77
	108	2.5E-08	3.8E-12	2.5E-08	2.54E-08	3.46E-12	2.54E-08	4
	109	2.6E-08	3.4E-11	2.6E-08	2.56E-08	3.46E-11	2.56E-08	34
	110	2.5E-08	6.0E-11	2.5E-08	2.50E-08	6.39E-11	2.50E-08	62
	111	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.50E-08	1.64E-11	2.50E-08	17
	112	2.5E-08	6.1E-12	2.5E-08	2.54E-08	5.07E-12	2.54E-08	6
	113	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.49E-08	1.74E-11	2.49E-08	18
	114	2.5E-08	5.5E-10	2.5E-08	2.54E-08	4.58E-10	2.54E-08	503
	115	2.5E-08	6.0E-12	2.5E-08	2.53E-08	5.39E-12	2.53E-08	6
	116	2.6E-08	9.3E-12	2.6E-08	2.56E-08	9.12E-12	2.56E-08	9
	117	2.5E-08	2.6E-11	2.5E-08	2.51E-08	2.44E-11	2.51E-08	25
	118	2.5E-08	8.1E-10	2.5E-08	2.52E-08	7.58E-10	2.52E-08	783
	119	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.52E-08	1.57E-11	2.52E-08	17
	120	2.5E-08	4.1E-09	2.5E-08	2.53E-08	3.13E-09	2.53E-08	3635
	121	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
	122	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.52E-08	2.52E-08	2.52E-08	25200
	123	2.6E-08	4.9E-09	2.6E-08	2.56E-08	4.43E-09	2.56E-08	4655
	124	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
	125	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.49E-08	2.49E-08	2.49E-08	24900
	126	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.54E-08	2.54E-08	2.54E-08	25400
	127	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
	128	2.8E-08	1.5E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.1E-11	2.8E-08	18,2
	129	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	1.1E-11	2.7E-08	11,5
	130	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.3E-11	2.6E-08	14,4
	131	2.9E-08	1.4E-11	2.9E-08	2.9E-08	9.9E-12	2.9E-08	11,7
	132	2.8E-08	1.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	7.1E-12	2.8E-08	9,0
	133	2.7E-08	3.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.5E-11	2.7E-08	29,4
	134	2.8E-08	7.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	4.9E-12	2.8E-08	6,0
	135	2.7E-08	5.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	4.5E-12	2.7E-08	5,0
	136	2.6E-08	3.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.5E-12	2.6E-08	3,0
	137	2.7E-08	6.6E-12	2.7E-08	2.7E-08	3.8E-12	2.7E-08	5,2
	138	2.6E-08	1.9E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	17,2
	139	2.6E-08	2.9E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	25,5
	140	2.7E-08	5.9E-12	2.7E-08	2.7E-08	3.9E-12	2.7E-08	4,9
	141	2.7E-08	8.7E-12	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-12	2.7E-08	6,9
	142	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	7.9E-12	2.6E-08	10,1
	143	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	5.2E-12	2.7E-08	8,6
	144	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	9.6E-12	2.6E-08	12,6
	145	2.5E-08	2.7E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.5E-11	2.5E-08	21,0
	146	2.8E-08	9.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	4.2E-11	2.8E-08	69,0
	147	2.7E-08	3.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	1.4E-11	2.7E-08	23,2
	148	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	8.7E-12	2.6E-08	12,1
	149	2.8E-08	8.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	5.1E-11	2.8E-08	66,2
	150	2.7E-08	2.8E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.2E-11	2.7E-08	25,4
	151	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	18,2
	152	2.8E-08	3.9E-11	2.8E-08	2.8E-08	3.1E-11	2.8E-08	34,7
	153	2.7E-08	7.9E-12	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-12	2.7E-08	6,4
	154	2.6E-08	2.8E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.3E-12	2.6E-08	2,5
	155	2.8E-08	2.9E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.9E-10	2.8E-08	238,0
	156	2.7E-08	1.1E-10	2.7E-08	2.7E-08	1.0E-10	2.7E-08	105,0
	157	2.6E-08	2.4E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-10	2.6E-08	227,0
	158	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-10	2.8E-08	148,0
	159	2.7E-08	2.8E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.3E-10	2.7E-08	254,5
	160	2.6E-08	3.9E-10	2.6E-08	2.6E-08	3.2E-10	2.6E-08	350,5
	161	2.7E-08	1.6E-10	2.7E-08	2.7E-08	6.2E-11	2.7E-08	111,7
	162	2.6E-08	5.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	5.5E-11	2.6E-08	54,0

	163	2.5E-08	6.3E-11	2.5E-08	2.5E-08	4.9E-11	2.5E-08	56,0
	164	2.8E-08	2.2E-11	2.8E-08	2.8E-08	7.8E-12	2.8E-08	14,6
	165	2.7E-08	1.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-12	2.7E-08	10,2
	166	2.6E-08	7.2E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.7E-12	2.6E-08	4,9
	167	2.7E-08	1.3E-11	2.9E-08	2.9E-08	6.9E-12	2.9E-08	10,0
	168	2.8E-08	5.1E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.6E-12	2.8E-08	3,8
	169	2.7E-08	3.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	1.7E-12	2.7E-08	2,6
	170	2.8E-08	8.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	4.5E-12	2.8E-08	6,2
	171	2.7E-08	2.5E-12	2.7E-08	2.7E-08	1.2E-12	2.7E-08	1,9
	172	2.6E-08	1.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	7.2E-13	2.6E-08	1,1
	173	2.7E-08	2.1E-11	2.7E-08	2.7E-08	9.2E-12	2.7E-08	15,1
	174	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.1E-11	2.6E-08	16,3
	175	2.6E-08	2.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	17,4
	176	2.7E-08	2.3E-11	2.7E-08	2.7E-08	9.6E-12	2.7E-08	16,0
	177	2.7E-08	6.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	3.0E-12	2.7E-08	4,7
	178	2.6E-08	5.0E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.3E-12	2.6E-08	3,6
	179	2.7E-08	1.1E-11	2.7E-08	2.7E-08	4.4E-12	2.7E-08	7,9
	180	2.6E-08	3.2E-12	2.6E-08	2.6E-08	1.1E-12	2.6E-08	2,2
	181	2.5E-08	2.1E-12	2.5E-08	2.5E-08	8.3E-13	2.5E-08	1,5
	182	2.8E-08	1.3E-10	2.8E-08	2.8E-08	5.2E-11	2.8E-08	89,9
	183	2.7E-08	6.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	1.8E-11	2.7E-08	40,9
	184	2.6E-08	4.7E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	29,5
	185	2.8E-08	3.8E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.2E-10	2.8E-08	251,0
	186	2.7E-08	1.3E-10	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-11	2.7E-08	87,5
	187	2.6E-08	6.4E-11	2.6E-08	2.6E-08	3.1E-11	2.6E-08	47,4
	188	2.8E-08	1.7E-10	2.8E-08	2.8E-08	7.7E-11	2.8E-08	125,4
	189	2.7E-08	3.0E-11	2.7E-08	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	20,8
	190	2.6E-08	9.7E-12	2.6E-08	2.6E-08	4.7E-12	2.6E-08	7,2
	191	2.8E-08	2.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	1.1E-10	2.8E-08	182,5
	192	2.7E-08	1.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-11	2.7E-08	113,5
	193	2.6E-08	3.3E-10	2.6E-08	2.6E-08	9.5E-11	2.6E-08	213,0
	194	2.8E-08	2.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	6.8E-11	2.8E-08	154,2
	195	2.7E-08	1.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	4.6E-11	2.7E-08	107,4
	196	2.6E-08	1.9E-10	2.6E-08	2.6E-08	6.3E-11	2.6E-08	124,6
	197	2.7E-08	1.2E-10	2.7E-08	2.7E-08	3.4E-11	2.7E-08	79,0
	198	2.6E-08	4.1E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	27,9
	199	2.5E-08	2.9E-11	2.5E-08	2.5E-08	7.5E-12	2.5E-08	18,3

Таблица 8
Активность в отношении cAMP пептидов с заменой и
монолипидированных пептидов (продолжение)

		Анализ EC ₅₀ с использованием INS1e		Среднее значение
		GLP-1R		pM GLP-1R
ID	SEQ ID NO	n1	n2	
GLP-1 (7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11	17
моно-	2			
	3	3.59E-09	3.78E-09	3685
	6	1.04E-10	1.39E-10	122
	17	5.10E-12	7.87E-12	6
	33	3.59E-09	3.78E-09	3685
	42	2.07E-10	1.67E-10	187
	43	1.60E-11	1.05E-11	13
	44	4.75E-10	4.35E-10	455
	45	7.61E-08	0.000000113	94550
	46	5.26E-08	8.34E-08	68000
	47	7.13E-09	1.22E-08	9665
	48	7.29E-10	8.71E-10	800
	49	9.35E-09	1.07E-08	10025
	50	2.21E-08	4.26E-08	32350
	51	2.47E-11	2.07E-11	23
	52	2.14E-11	1.93E-11	20
	53	6.25E-12	8.15E-12	7

036415

	54	2.67E-12	8.37E-12	6
	55	1.25E-11	1.01E-11	11
	56	3.52E-11	7.70E-11	56
	60	1.43E-08	1.21E-08	13200
	61	5.57E-12	1.35E-11	10
	62	2.09E-10	8.37E-11	146
	63	2.31E-11	3.92E-11	31
	64	6.80E-12	1.21E-11	9
	65	2.57E-09	3.74E-09	3155
	66	4.56E-08	3.88E-08	42200
	67	6.15E-09	1.81E-08	12125
	68	2.69E-09	4.87E-09	3780
	69	1.92E-08	2.50E-08	22100
	71	6.04E-10	8.41E-10	723
	72	4.26E-09	8.07E-09	6165
	74	7.74E-11	1.27E-10	102
	75	4.97E-11	6.3E-11	56
	76	3.26E-10	5.31E-10	429
	78	3.45E-10	3.46E-10	346
	79	2.89E-10	5.27E-10	408
	80	3.89E-09	1.33E-09	2610
	82	1.51E-10	2.38E-10	195
	83	1.37E-10	2.50E-10	194
	84	4.55E-10	6.65E-10	560
	86	4.53E-11	8.45E-11	65
	87	4.36E-11	6.22E-11	53
	88	2.77E-10	4.15E-10	346
	90	4.34E-11	5.86E-11	51
	91	1.93E-09	3.50E-09	2715
	99	1.10E-08	5.88E-09	8440
	100	2.33E-10	1.41E-09	822
	101	1.47E-09	6.65E-09	4060
	102	4.22E-09	2.89E-09	3555
	103	4.28E-10	5.90E-10	509
	104	3.91E-10	2.70E-10	331
	105	2.20E-10	1.72E-09	970
	107	5.23E-09	1.17E-08	8465
	108	3.80E-11	4.58E-10	248
	109	8.35E-09	4.32E-09	6335
	110	3.16E-08	2.31E-08	27350
	111	5.01E-10	1.11E-09	806
	112	2.94E-10	4.76E-10	385
	113	8.23E-10	1.26E-09	1042
	115	5.93E-10	4.94E-10	544
	116	1.61E-09	6.10E-10	1110
	117	7.65E-10	1.67E-09	1218
	119	2.71E-09	1.45E-09	2080
	132	1.29E-10	1.15E-10	122
	134	1.68E-10	7.76E-11	123
	135	9.86E-11	5.93E-11	79
	136	5.26E-11	2.15E-11	37
	137	6.37E-11	3.62E-11	50
	140	4.32E-11	1.67E-11	30
	141	4.47E-11	3.67E-11	41
	143	4.51E-11	2.27E-11	34
	153	5.50E-11	6.12E-11	58
	154	3.23E-11	1.71E-11	25
	166	2.33E-10	6.87E-10	460
	168	1.89E-10	4.62E-10	325,5
	169	9.31E-11	2.69E-10	181,05
	170	5.48E-10	3.76E-10	462
	171	8.17E-11	1.75E-10	128,35
	172	3.96E-11	2.8E-11	33,8

	177	2.66E-10	7.55E-10	510,5
	178	3.1E-10	2.58E-10	284
	179	3.36E-10	3.45E-10	340,5
	180	6.78E-11	5.06E-11	59,2
	181	4.53E-11	1.14E-10	79,65
	184	3.51E-10	5.01E-10	426
	189	1.14E-10	1.73E-10	143,5
	190	3.97E-11	4.85E-11	44,1
	198	1.38E-09	8.9E-10	1135
	199	7.87E-10	2.13E-09	1458,5

Таблица 9
Активность в отношении cAMP бис-липидированных пептидов-агонистов

		Первичный анализ EC ₅₀			Первичный анализ EC ₅₀			Среднее значение
		Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	nM GLP-1R
ID	SEQ ID NO		n1			n2		
GLP-1 (7-36)	1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08	2,8
бис-	4							
	236	2.22E-08	1.65E-11	2.22E-08	2.22E-08	2.68E-11	2.22E-08	21,7
	237	2.23E-08	1.95E-11	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-11	2.23E-08	20,9
	238	2.24E-08	8.75E-12	2.24E-08	2.24E-08	1.32E-11	2.24E-08	11,0
	239	2.25E-08	6.30E-12	2.25E-08	2.25E-08	8.45E-12	2.25E-08	7,4
	240	2.22E-08	1.09E-11	2.22E-08	2.22E-08	1.71E-11	2.22E-08	14,0
	241	2.25E-08	7.55E-12	2.25E-08	2.25E-08	1.16E-11	2.25E-08	9,6
	242	2.14E-08	3.58E-09	2.14E-08	2.14E-08	4.11E-09	2.14E-08	3845,0
	243	2.15E-08	2.93E-09	2.15E-08	2.15E-08	3.48E-09	2.15E-08	3205,0
	244	2.16E-08	7.77E-09	2.16E-08	2.16E-08	1.69E-08	2.16E-08	12335,0
	245	2.16E-08	1.23E-08	2.16E-08	2.16E-08	1.02E-08	2.16E-08	11250,0
	246	2.14E-08	9.99E-10	2.14E-08	2.14E-08	1.80E-09	2.14E-08	1399,5
	247	2.16E-08	1.31E-09	2.16E-08	2.16E-08	2.02E-09	2.16E-08	1665,0
	248	2.24E-08	3.77E-12	2.24E-08	2.24E-08	6.20E-12	2.24E-08	5,0
	249	2.21E-08	4.47E-12	2.21E-08	2.21E-08	6.49E-12	2.21E-08	5,5
	250	2.16E-08	2.92E-11	2.16E-08	2.16E-08	6.10E-11	2.16E-08	45,1
	251	2.13E-08	1.60E-11	2.13E-08	2.13E-08	4.62E-11	2.13E-08	31,1
	252	2.27E-08	2.88E-12	2.27E-08	2.27E-08	2.17E-12	2.27E-08	2,5
	253	2.23E-08	2.34E-11	2.23E-08	2.23E-08	1.77E-11	2.23E-08	20,6
	254	2.19E-08	2.23E-10	2.19E-08	2.19E-08	1.86E-10	2.19E-08	204,5
	255	2.15E-08	5.32E-10	2.15E-08	2.15E-08	3.93E-10	2.15E-08	462,5
	256	2.22E-08	9.46E-12	2.22E-08	2.22E-08	5.57E-12	2.22E-08	7,5
	257	2.28E-08	4.36E-12	2.28E-08	2.28E-08	1.24E-11	2.28E-08	8,4
	258	2.23E-08	5.96E-11	2.23E-08	2.23E-08	1.25E-10	2.23E-08	92,3
	259	2.14E-08	3.39E-10	2.14E-08	2.14E-08	2.87E-10	2.14E-08	313,0
	260	2.19E-08	3.34E-10	2.19E-08	2.19E-08	4.43E-10	2.19E-08	388,5
	261	2.30E-08	4.14E-10	2.30E-08	2.30E-08	4.22E-10	2.30E-08	418,0
	262	2.25E-08	6.73E-12	2.25E-08	2.25E-08	4.14E-12	2.25E-08	5,4
	263	2.15E-08	9.98E-13	2.15E-08	2.15E-08	1.45E-12	2.15E-08	1,2
	264	2.26E-08	1.82E-11	2.26E-08	2.26E-08	7.37E-12	2.26E-08	12,8
	265	2.16E-08	3.91E-11	2.16E-08	2.16E-08	2.80E-11	2.16E-08	33,6
	266	2.22E-08	4.00E-10	2.22E-08	2.22E-08	5.57E-10	2.22E-08	478,5
	267	2.17E-08	6.28E-10	2.17E-08	2.17E-08	5.10E-10	2.17E-08	569,0
	268	2.22E-08	4.46E-12	2.22E-08	2.22E-08	5.05E-12	2.22E-08	4,8
	269	2.28E-08	4.01E-12	2.28E-08	2.28E-08	5.24E-12	2.28E-08	4,6
	270	2.23E-08	2.93E-11	2.23E-08	2.23E-08	3.65E-11	2.23E-08	32,9
	271	2.14E-08	8.91E-10	2.14E-08	2.14E-08	7.50E-10	2.14E-08	820,5
	272	2.19E-08	3.39E-10	2.19E-08	2.19E-08	3.31E-10	2.19E-08	335,0
	273	2.15E-08	7.41E-10	2.15E-08	2.15E-08	7.83E-10	2.15E-08	762,0
	405	2.15E-08	4.05E-12	2.15E-08	2.15E-08	3.66E-12	2.15E-08	3,9
	406	2.15E-08	2.19E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.31E-12	2.15E-08	2,3
	407	2.15E-08	1.96E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.01E-12	2.15E-08	2,0
	408	2.15E-08	9.96E-12	2.15E-08	2.15E-08	7.89E-12	2.15E-08	8,9
	409	2.15E-08	3.95E-11	2.15E-08	2.15E-08	3.26E-11	2.15E-08	36,1
	410	2.15E-08	2.48E-10	2.15E-08	2.15E-08	1.26E-10	2.15E-08	187,0

Таблица 10
Активность в отношении сАМР бис-липидированных
пептидов-агонистов (продолжение)

		Анализ EC ₅₀ с использованием INS1e		Среднее значение
		GLP-1R		nM GLP-1R
ID	SEQ ID NO	n1	n2	
GLP-1 (7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11	17
бис-	4			
	236	1.20E-08	1.27E-08	12350
	237	1.43E-08	2.43E-08	19300
	238	1.50E-08	1.24E-08	13700
	239	1.47E-08	1.12E-08	12950
	240	6.86E-09	5.17E-09	6015
	241	5.84E-09	6.71E-09	6275
	246	7.13E-08	7.13E-08	71300
	247	7.21E-08	7.21E-08	72100
	248	3.37E-10	4.68E-10	403
	249	7.21E-10	4.10E-10	566
	250	3.67E-08	3.94E-08	38050
	251	6.47E-09	7.85E-09	7160
	252	1.84E-10	1.66E-10	175
	253	2.08E-09	2.14E-09	2110
	256	1.25E-09	1.34E-09	1295
	257	8.12E-10	3.42E-10	577
	262	7.00E-10	4.03E-10	552
	263	1.20E-10	1.44E-10	132
	264	9.63E-10	1.1E-09	1032
	265	1.22E-08	5.34E-09	8770
	268	1.09E-09	1.23E-09	1160
	269	2.43E-10	1.81E-10	212
	270	1.41E-09	2.02E-09	1715
	405	1.10E-10	1.21E-10	116
	406	1.01E-10	8.72E-11	94
	407	1.13E-10	9.52E-11	104
	408	3.76E-10	4.48E-10	412
	409	1.83E-10	2.49E-10	216
	410	6.98E-10	8.62E-10	780

Таблица 11
Активность в отношении сАМР трис-липидированных пептидов-агонистов

		Первичный анализ EC ₅₀			Первичный анализ EC ₅₀			Среднее значение
		Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	nM GLP-1R
ID	SEQ ID NO		n1			n2		
GLP-1 (7-36)	1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08	2,8
трис-	487							
	439	1.95E-08	5.99E-11	1.95E-08	1.95E-08	1.34E-10	1.95E-08	97,0
	440	1.97E-08	9.67E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.64E-10	1.97E-08	130,4
	441	1.95E-08	1.10E-10	1.95E-08	1.95E-08	2.41E-10	1.95E-08	175,5
	442	1.97E-08	6.09E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.03E-10	1.97E-08	82,0
	443	1.94E-08	1.92E-10	1.94E-08	1.94E-08	2.54E-10	1.94E-08	223,0
	444	1.97E-08	1.25E-10	1.97E-08	1.97E-08	1.62E-10	1.97E-08	143,5
	445	1.95E-08	2.42E-10	1.95E-08	1.95E-08	2.77E-10	1.95E-08	259,5
	446	1.97E-08	8.73E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.27E-10	1.97E-08	107,2
	447	1.97E-08	1.23E-10	1.97E-08	1.97E-08	1.76E-10	1.97E-08	149,5
	448	1.99E-08	7.88E-11	1.99E-08	1.99E-08	1.06E-10	1.99E-08	92,4
	449	1.97E-08	2.16E-10	1.97E-08	1.97E-08	2.76E-10	1.97E-08	246,0
	450	1.99E-08	2.80E-11	1.99E-08	1.99E-08	7.00E-11	1.99E-08	49,0

	451	1.97E-08	2.88E-11	1.97E-08	1.95E-08	1.58E-10	1.95E-08	93,4
	452	1.95E-08	8.57E-11	1.95E-08	1.97E-08	7.61E-11	1.97E-08	80,9
	453	1.95E-08	6.29E-11	1.95E-08	1.95E-08	1.65E-10	1.95E-08	114,0
	454	1.97E-08	2.21E-11	1.97E-08	1.97E-08	6.52E-11	1.97E-08	43,7
	455	1.98E-08	5.48E-11	1.98E-08	1.98E-08	1.20E-10	1.98E-08	87,4
	456	1.00E-08	1.16E-10	2.00E-08	2.00E-08	2.24E-10	2.00E-08	170,0
	457	1.98E-08	1.27E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.56E-10	1.98E-08	141,5
	458	2.00E-08	3.63E-11	2.00E-08	2.00E-08	4.64E-11	2.00E-08	41,4
	459	1.97E-08	8.95E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.11E-10	1.97E-08	100,3
	460	2.00E-08	6.74E-11	2.00E-08	2.00E-08	8.88E-11	2.00E-08	78,1
	461	1.98E-08	7.45E-11	1.98E-08	1.98E-08	1.45E-10	1.98E-08	109,8
	462	2.00E-08	3.76E-11	2.00E-08	2.00E-08	5.64E-11	2.00E-08	47,0
	463	2.00E-08	6.95E-11	2.00E-08	2.00E-08	9.44E-11	2.00E-08	82,0
	464	2.02E-08	2.54E-11	2.02E-08	2.02E-08	3.51E-11	2.02E-08	30,3
	465	2.00E-08	1.01E-10	2.00E-08	2.00E-08	1.33E-10	2.00E-08	117,0
	466	2.02E-08	1.72E-11	2.02E-08	2.02E-08	2.75E-11	2.02E-08	22,4
	467	1.98E-08	4.93E-11	1.98E-08	1.98E-08	6.15E-11	1.98E-08	55,4
	468	2.00E-08	6.24E-11	2.00E-08	2.00E-08	8.45E-11	2.00E-08	73,5
	469	1.98E-08	4.18E-11	1.98E-08	1.98E-08	4.90E-11	1.98E-08	45,4
	470	2.00E-08	2.60E-11	2.00E-08	2.00E-08	3.65E-11	2.00E-08	31,3
	471	1.96E-08	2.77E-10	1.96E-08	1.96E-08	4.70E-10	1.96E-08	373,5
	472	1.99E-08	2.97E-10	1.99E-08	1.99E-08	2.77E-10	1.99E-08	287,0
	473	1.96E-08	3.99E-10	1.96E-08	1.96E-08	4.70E-10	1.96E-08	434,5
	474	1.99E-08	2.79E-10	1.99E-08	1.99E-08	3.00E-10	1.99E-08	289,5
	475	1.95E-08	2.28E-10	1.95E-08	1.95E-08	3.47E-10	1.95E-08	287,5
	476	1.98E-08	1.74E-10	1.98E-08	1.98E-08	2.57E-10	1.98E-08	215,5
	477	1.96E-08	2.26E-10	1.96E-08	1.96E-08	3.02E-10	1.96E-08	264,0
	478	1.98E-08	1.03E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.34E-10	1.98E-08	118,5
	479	1.98E-08	1.32E-10	1.98E-08	1.98E-08	2.39E-10	1.98E-08	185,5
	480	2.00E-08	5.60E-11	2.00E-08	2.00E-08	5.89E-11	2.00E-08	57,5
	481	1.98E-08	1.37E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.49E-10	1.98E-08	143,0
	482	2.00E-08	2.83E-11	2.00E-08	2.00E-08	4.42E-11	2.00E-08	36,3
	483	1.96E-08	2.29E-10	1.96E-08	1.96E-08	2.58E-10	1.96E-08	243,5
	484	1.99E-08	1.63E-10	1.99E-08	1.99E-08	1.68E-10	1.99E-08	165,5
	485	1.96E-08	1.67E-10	1.96E-08	1.96E-08	2.24E-10	1.96E-08	195,5
	486	1.99E-08	1.65E-10	1.99E-08	1.99E-08	2.59E-10	1.99E-08	212,0

Таблица 12
Активность в отношении cAMP трис-липидированных
пептидов-агонистов (продолжение)

		Анализ EC ₅₀ с использованием		Среднее значение
		INS1e		
		GLP-1R		nM GLP-1R
ID	SEQ ID NO	n1	n2	
GLP-1 (7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11	17
трис-	487			
	450	6.38E-09	7.24E-09	6810,00
	454	4.10E-09	6.99E-09	5545,00
	455	6.74E-09	3.08E-09	4910,00
	458	3.07E-09	3.67E-09	3370,00
	462	5.40E-09	3.73E-09	4565,00
	464	4.46E-09	3.57E-09	4015,00
	466	3.86E-09	2.55E-09	3205,00
	467	9.92E-09	7.91E-09	8915,00
	469	6.90E-09	2.89E-09	4895,00
	470	3.84E-09	3.48E-09	3660,00
	480	9.37E-09	3.69E-09	6530,00
	482	8.57E-09	3.15E-09	5860,00

Таблица 13

Дополнительные последовательности сравнения

Пептид	Seq ID	
	488	H-(Aib) ² -EGT ⁵ FTSDV ¹⁰ SSYLE ¹⁵ GQAAK ²⁰ EFIAW ²⁵ LVKGR ³⁰
	489	H-(Aib) ² -EG-(S) ⁵ -(α-MeF) ⁶ -TSDV ¹⁰ SS-(α-MeF) ¹³ -LE ¹⁵ GQAA-(α-MeK) ²⁰ E-(α-MeF) ²² -IA-(α-MeF) ²⁵ -(V) ²⁶ -V-(α-MeK) ²⁸ -G-(G) ³⁰ -K(ε-пальмитоил)
Лираглутид	490	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK(ε-γE-пальмитоил)EFIAWLVRGRG-кислота
Семаглутид	491	H-Aib ² -EGTFTSDVSSYLEGQAAK(ε-(PEG) ₂ -(PEG) ₂ -γE-стеарат)EFIAWLVRGRG-кислота

Примеры последовательностей сравнения находятся в табл. 13. Дополнительные последовательности сравнения можно найти в международной заявке на патент № PCT/EP 2014/077240, опубликованной как WO 2015/086686 A2, и такие последовательности включены в данный документ посредством ссылки.

Все документы, патенты, статьи в научных журналах и другие материалы, упомянутые в данной заявке, включены в данный документ посредством ссылки.

Хотя в настоящем раскрытии предусмотрено множество вариантов осуществления, включая ссылку на прилагающиеся графические материалы, следует понимать, что различные изменения и модификации могут быть очевидны для специалистов в данной области. Такие изменения и модификации следует понимать как включенные в объем настоящего раскрытия, что определяется прилагающейся формулой изобретения, если только они не отклоняются от него.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Выделенный полипептид, являющийся аналогом GLP-1, содержащий аминокислотную последовательность

HAibEGS-(αMeF)TSDV-(αMeS)SX13LE-GEAA(αMeK)-E(αMeF)IAX25-VVEGG;

X13 представляет собой модифицированный липидом K, и

X25 представляет собой модифицированный липидом K,

где два модифицированных липидом остатка K являются одинаковыми или отличаются, и они выбраны из группы, состоящей из K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-лауроил), K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-миристоил), K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-пальмитоил), K(ε-(PEG)₂-(PEG)₂-γE-стеароил) и любой их комбинации.

2. Полипептид по п.1, где пептид содержит C-концевой амид.

3. Полипептид по п.1, где полипептид содержит аминокислотную последовательность с SEQ ID NO: 405, SEQ ID NO: 408, SEQ ID NO: 409 или SEQ ID NO: 410.

4. Фармацевтическая композиция для лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванных или характеризующихся гипогликемией или нарушением секреции инсулина, содержащая полипептид по п.1 и носитель.

5. Способ лечения или предупреждения заболевания или состояния, вызванных или характеризующихся гипогликемией или нарушением секреции инсулина, где субъекту, нуждающемуся в лечении, вводят эффективное количество полипептида по любому из пп. 1-3 или фармацевтической композиции по п.4.

6. Способ по п.5, где заболевание или состояние представляет собой диабет.

7. Способ по п.6, где заболевание или состояние представляет собой диабет 2 типа.

8. Способ по п.5, где введение дополнительно обеспечивает улучшение гликемического контроля, контроль веса тела, улучшение в отношении функции и количества β-клеток, снижение скорости секреции желудочного сока и опорожнения желудка или любую их комбинацию.

9. Способ по п.5, где полипептид или фармацевтическую композицию вводят перорально или посредством инъекции.

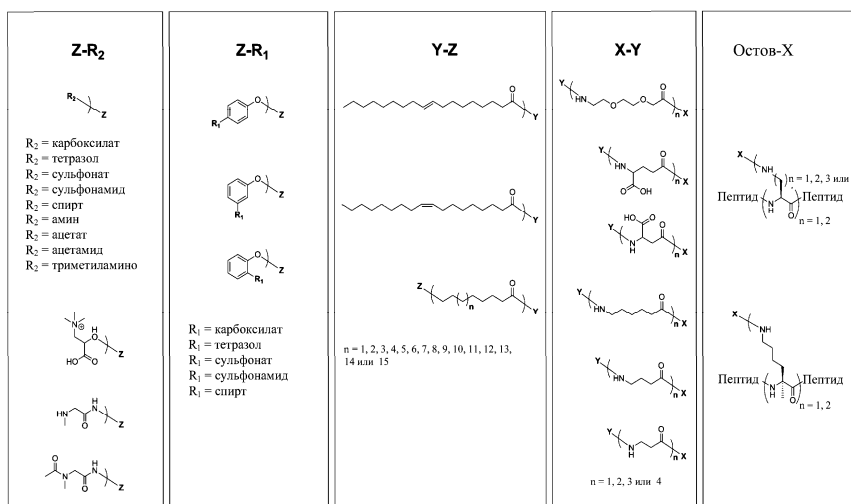
10. Способ по п.9, где введение посредством инъекции осуществляют подкожно или внутривенно.

11. Способ по п.5, где пептид или фармацевтическую композицию вводят один раз в день.

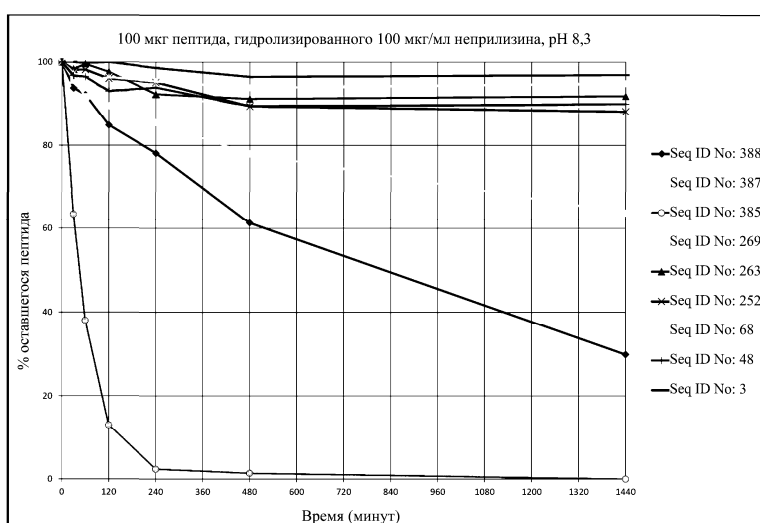
12. Способ по п.5, дополнительно включающий применение одной или нескольких дополнительных терапий.

13. Способ по п.12, где дополнительная терапия включает мониторинг уровня сахара в крови, модификации рациона, физические упражнения, введение инсулина, тиазолидиндиона, сульфонилмочевины, инкретина, метформина, глибурида, ингибитора дипептидилпептидазы 4, секвестранта желчных кислот или любую их комбинацию.

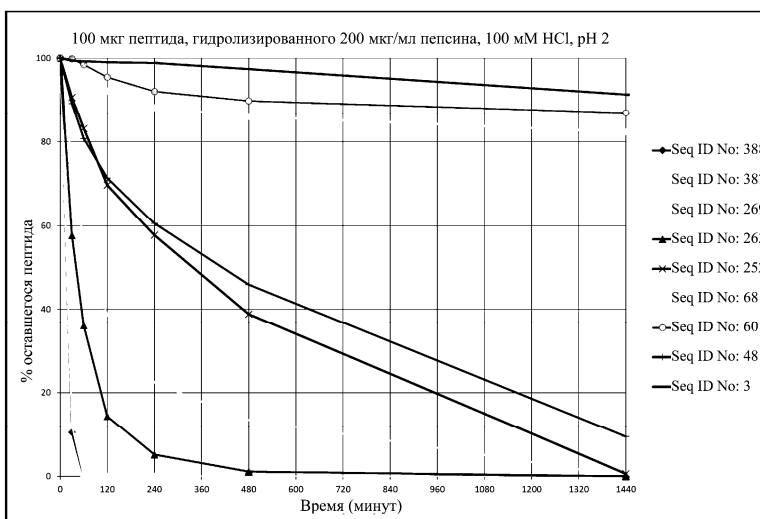
14. Способ по п.13, где субъектом является человек.



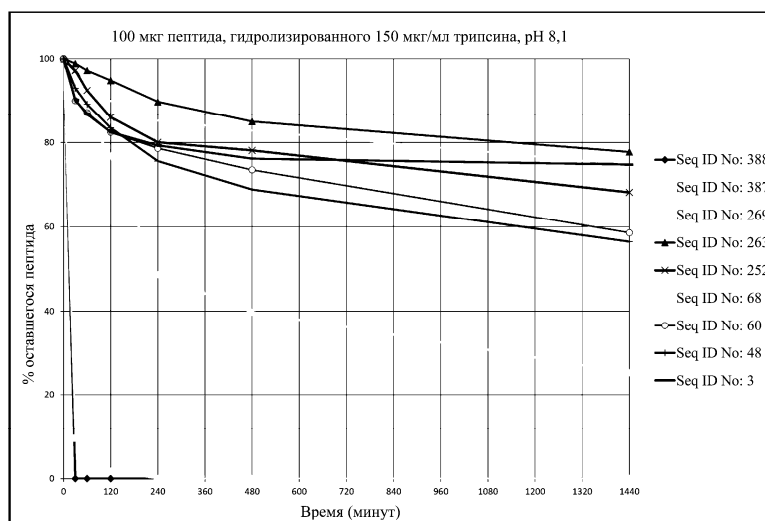
Фиг. 1



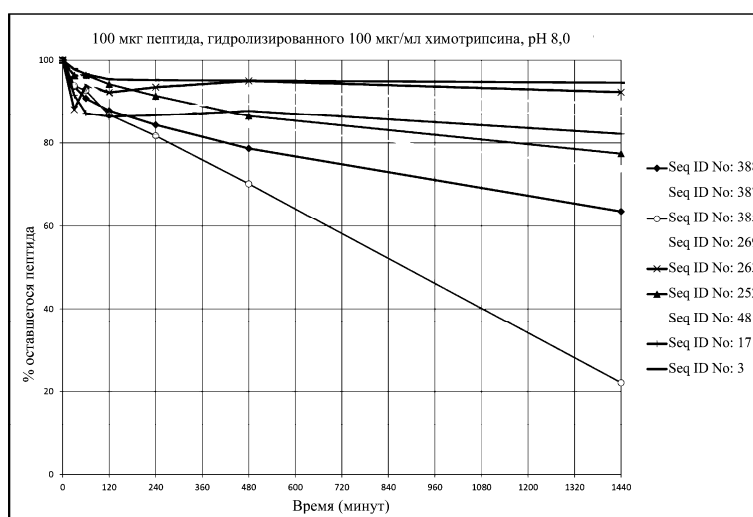
Фиг. 2



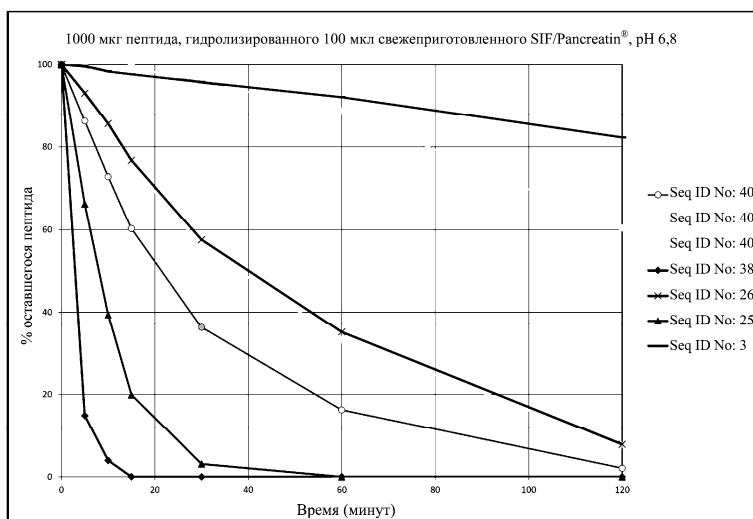
Фиг. 3



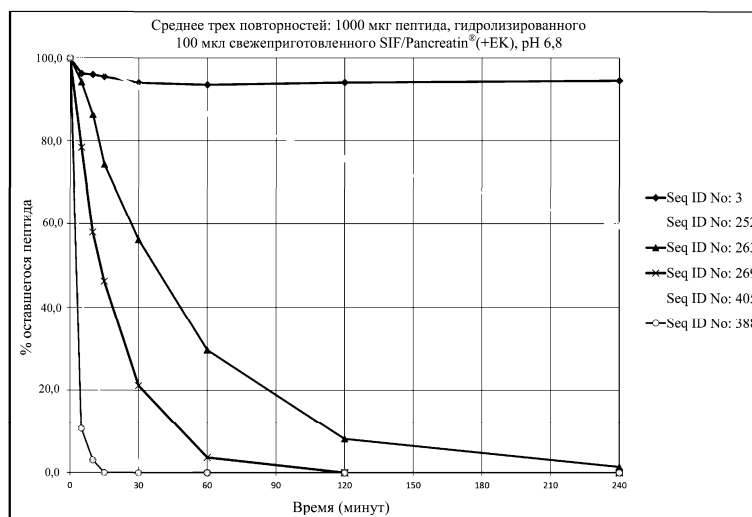
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

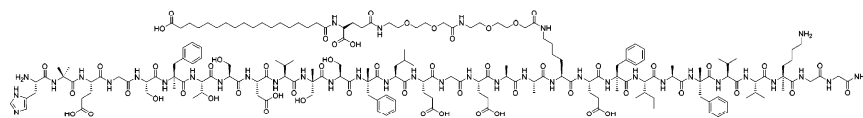


Фиг. 7

SEQ ID NO: 3

Химическая формула: $C_{183}H_{286}N_{18}O_{57}$

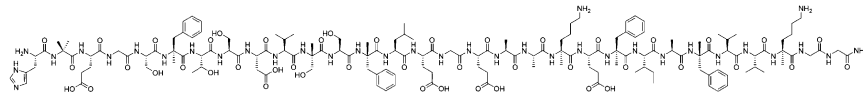
Молекулярная масса: 3930,51



SEQ ID NO: 17

Химическая формула: $C_{140}H_{227}N_{13}O_{45}$

Молекулярная масса: 3228,66

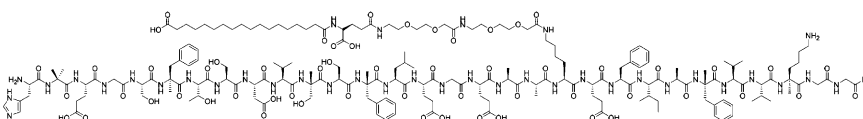


Фиг. 8

SEQ ID NO: 48

Химическая формула: $C_{182}H_{284}N_{18}O_{57}$

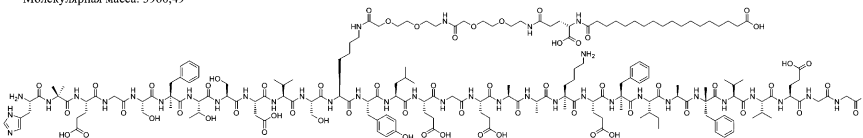
Молекулярная масса: 3916,48



SEQ ID NO: 60

Химическая формула: $C_{183}H_{284}N_{18}O_{59}$

Молекулярная масса: 3960,49



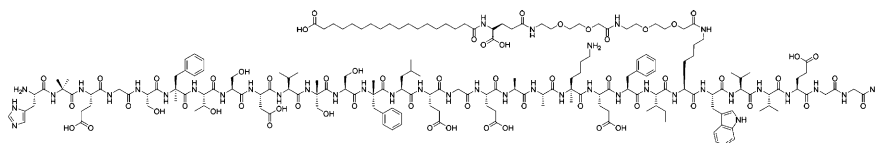
Фиг. 9

036415

SEQ ID NO: 68

Химическая формула: $C_{188}H_{288}N_{39}O_{59}$

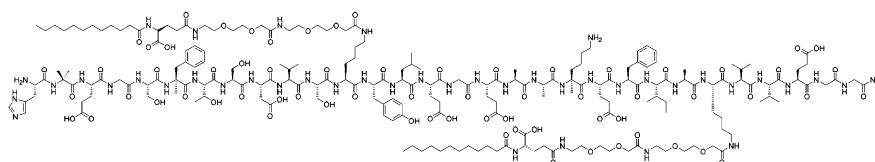
Молекулярная масса: 3999,53



SEQ ID NO: 252

Химическая формула: $C_{201}H_{324}N_{42}O_{67}$

Молекулярная масса: 4401,03

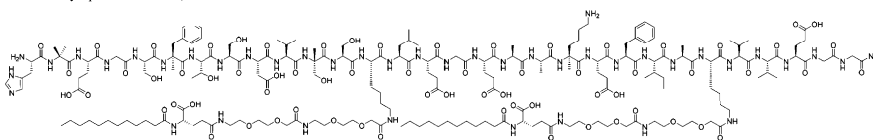


Фиг. 10

SEQ ID NO: 263

Химическая формула: $C_{196}H_{322}N_{42}O_{67}$

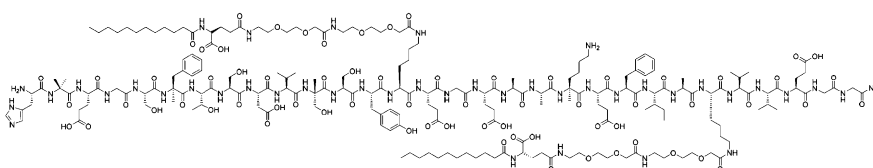
Молекулярная масса: 4338,96



SEQ ID NO: 269

Химическая формула: $C_{199}H_{320}N_{42}O_{68}$

Молекулярная масса: 4388,98

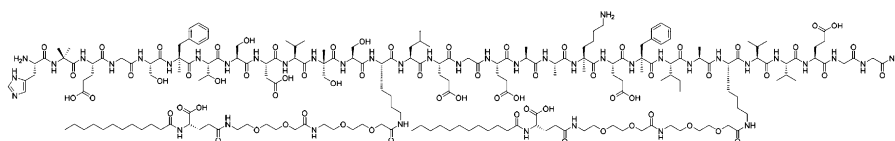


Фиг. 11

SEQ ID NO: 405

Химическая формула: $C_{197}H_{324}N_{42}O_{67}$

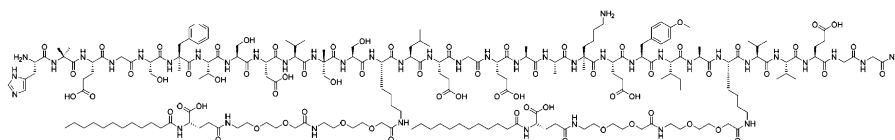
Молекулярная масса: 4352,99



SEQ ID NO: 406

Химическая формула: $C_{197}H_{324}N_{42}O_{68}$

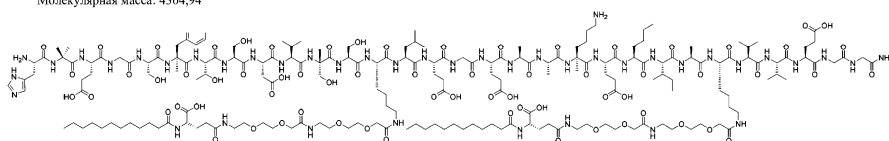
Молекулярная масса: 4368,99



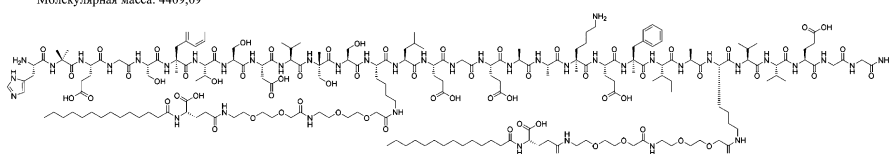
Фиг. 12

036415

SEQ ID NO: 407
Химическая формула: $C_{192}H_{324}N_{42}O_{67}$
Молекулярная масса: 4304,94

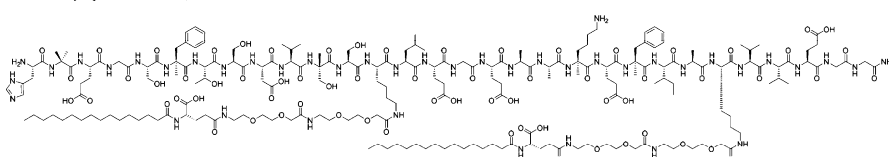


SEQ ID NO: 408
Химическая формула: $C_{201}H_{332}N_{42}O_{67}$
Молекулярная масса: 4404,09

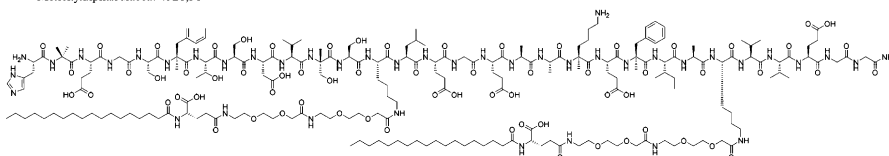


Фиг. 13

SEQ ID NO: 409
Химическая формула: $C_{201}H_{340}N_{42}O_{67}$
Молекулярная масса: 4465,20

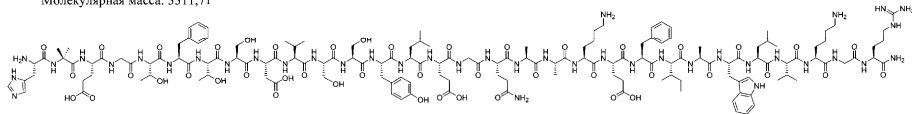


SEQ ID NO: 410
Химическая формула: $C_{200}H_{348}N_{42}O_{67}$
Молекулярная масса: 4521,31

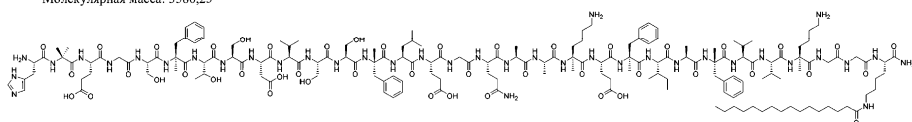


Фиг. 14

SEQ ID NO: 488
Химическая формула: $C_{150}H_{228}N_{40}O_{45}$
Молекулярная масса: 3311,71



SEQ ID NO: 489
Химическая формула: $C_{179}H_{268}N_{38}O_{46}$
Молекулярная масса: 3580,23



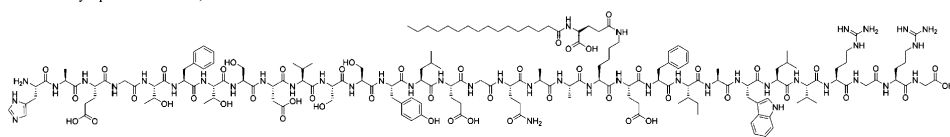
Фиг. 15

036415

SEQ ID NO: 490 (лираглутид)

Химическая формула: $C_{172}H_{263}N_{41}O_{51}$

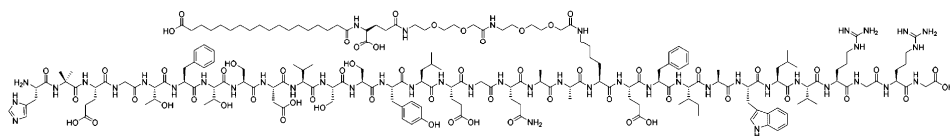
Молекулярная масса: 3751,26



SEQ ID NO: 491 (семаглутид)

Химическая формула: $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

Молекулярная масса: 4113,64



Фиг. 16



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2