

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390394 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.05.30

(51) Int. Cl. C07K 14/575 (2006.01)  
A61K 38/22 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.09.23

---

(54) АНАЛОГИ hAM<sub>15-52</sub> С УЛУЧШЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ  
АМИЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА (hAMУЗР)

---

(31) 20198117.2

(32) 2020.09.24

(33) EP

(86) PCT/EP2021/076250

(87) WO 2022/063925 2022.03.31

(71) Заявитель:  
ГУБРА АПС (DK)

(72) Изобретатель:

Нильсен Енс Христиан Фреслев,  
Ригбольт Кристоффер Тобиас Густав,  
Бек Эсбен Матсен, Лунд Мортен,  
Маготти Паола, Балларин-Гонсалес  
Борья, Педерсен Серен Лунгберг,  
Вранг Нильс (DK)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) Изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> с улучшенной активностью в отношении амилинового рецептора (hAMУЗР) (hAMУЗР-EC<sub>50</sub> ≤ 250 пМ), и которые в значительной степени основаны на последовательности фрагмента адреномедуллина человека, hAM<sub>15-52</sub>. Изобретение дополнительно относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub>, которые являются селективными агонистами амилиновых рецепторов (hAMУЗР) (hAMУЗР-EC<sub>50</sub> ≤ 250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub> ≥ 25 нМ), и которые в значительной степени основаны на последовательности фрагмента адреномедуллина человека hAM<sub>15-52</sub>. Аналоги hAM<sub>15-52</sub> по изобретению сохраняют хорошую физическую стабильность hAM<sub>15-52</sub>. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие полипептиды, и их применению при лечении таких заболеваний, как ожирение, НАСГ и/или диабет.

---

A1

202390394

202390394

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577188EA/042

### АНАЛОГИ hAM<sub>15-52</sub> С УЛУЧШЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ АМИЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА (hAMY3R)

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> с улучшенной активностью в отношении амилинового рецептора (hAMY3R) (hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ), которые в значительной степени основаны на последовательности фрагмента аденомедуллина человека, hAM<sub>15-52</sub>. Изобретение дополнительно относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub>, которые являются селективными агонистами амилиновых рецепторов (hAMY3R) (hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ). В частности, настоящее изобретение основано на реализации того, что фрагмент аденомедуллина человека, hAM<sub>15-52</sub>, может быть превращен в высокоселективные агонисты амилиновых рецепторов (hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ) путем замены аминокислоты в положении X<sub>11</sub> в hAM<sub>15-52</sub> вместе с одной или несколькими аминокислотами в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и/или X<sub>38</sub> в hAM<sub>15-52</sub>. Таким образом, замена по меньшей мере двух аминокислот на hAM<sub>15-52</sub> привела к получению аналогов hAM<sub>15-52</sub> с эффективностью в отношении AMY3R и AM1R, сопоставимой с таковой у hAMY<sub>1-37</sub> (амилина). Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие аналоги hAM<sub>15-52</sub>, и их медицинскому применению при лечении такого заболевания, как ожирение и/или диабет.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ожирение представляет собой заболевание, при котором избыток жира в организме накапливается до такой степени, что он оказывает негативное влияние на здоровье. Оно затрагивает огромное число людей во всем мире, и число случаев быстро возрастает в некоторых частях мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году около 650 миллионов человек во всем мире страдали ожирением. Ожирение определяется как индекс массы тела (ИМТ) выше 30. Ожирение считается основным фактором риска развития различных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания (например, гипертония, атеросклероз, сердечные приступы или инсульт), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), нарушения опорно-двигательного аппарата, некоторые виды рака, депрессия и диабет II типа, и, поэтому, наносит ущерб здоровью человека. Сердечно-сосудистые заболевания и диабет являются двумя основными заболеваниями, связанными с ожирением. Большое количество исследований было проведено в связи с ожирением в поисках новых методов лечения ожирения или связанных с ожирением заболеваний и расстройств.

Диабет представляет собой группу метаболических нарушений, характеризующихся высоким уровнем сахара в крови. По состоянию на 2019 год Международная федерация диабета подсчитала, что 463 миллиона человек страдают от диабета во всем мире, причем диагноз установлен примерно у половины из них. Диабет подразделяется на два типа, а именно диабет I и II типа. Диабет I типа является

результатом неспособности поджелудочной железы вырабатывать достаточное количество инсулина из-за потери бета-клеток, вызванной аутоиммунным ответом. С другой стороны, диабет II типа представляет собой состояние, которое начинается с резистентности к инсулину, при котором клетки не реагируют на инсулин должным образом, и по мере прогрессирования заболевания может также привести к недостатку инсулина.

Амилин человека (hAMY<sub>1-37</sub> или амилин) представляет собой пептидный гормон из 37 аминокислотных остатков, который секретируется совместно с инсулином  $\beta$ -клетками поджелудочной железы и имеет аминокислотную последовательность Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Phe-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr с дисульфидным мостиком между остатками 2 и 7. Амилин подавляет высвобождение глюкагона и ингибирует опорожнение желудка и, следовательно, играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, снижая концентрацию сахара в крови. Поэтому амилин является потенциальным кандидатом для лечения диабета. Кроме того, было показано, что амилин снижает потребление пищи и играет важную роль в достижении состояния сытости, что также делает его потенциальным кандидатом для лечения ожирения. Однако амилин обладает некоторыми недостатками, такими как высокая тенденция к фибриллообразованию, короткий период полужизни *in vivo* и химическую нестабильность при pH 7. Таким образом, нативный амилин является неоптимальным для использования в качестве фармацевтически активного ингредиента.

Большое количество производных амилина являются известными из уровня техники, такие как те, которые раскрыты в WO2016/146739. Эти аналоги амилина представляют собой попытки решения некоторых из известных недостатков, которыми обладает человеческий амилин. Одним из успешных примеров является аналог амилина Прамлинтид, который был одобрен FDA для использования при диабете I и II типа. Однако прамлинтид изготавливается при pH 4, так как он образует фибриллы при pH 7. Таким образом, по-прежнему существует потребность в новых аналогах амилина с повышенной химической стабильностью, повышенной метаболической стабильностью и/или сниженной склонностью к фибриллообразованию. В частности, желательны аналоги амилина, которые являются стабильными при более широком диапазоне pH. Кроме того, существует потребность в новых аналогах амилина с повышенной эффективностью, например, за счет повышения силы действия, более высокой эффективности и/или более продолжительного периода полужизни, чтобы снизить частоту введения и повысить соблюдение пациентами схемы лечения. Настоящее изобретение направлено на решение одной или нескольких проблем, известных из уровня техники, путем применения новой химической стратегии.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В первом аспекте настоящее изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> с улучшенной эффективностью в отношении рецептора амилина (hAMY3R) (hAMY3R-

EC<sub>50</sub>≤250 пМ). Таким образом, в первом аспекте изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> или их фармацевтически приемлемой соли, содержащим 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>), где аминокислоту в положении X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit, и где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1). Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что положение аминокислоты X<sub>11</sub> было очень важно для повышения эффективности hAM<sub>15-52</sub> в отношении амилиновых рецепторов. Таким образом, одиночной замены в X<sub>11</sub> остатка K на R, W или Cit было достаточно для значительного улучшения активности hAM<sub>15-52</sub> в отношении амилиновых рецепторов (hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ) при сохранении адреномедуллярной активности (в отношении hAM1R).

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к селективным аналогам hAM<sub>15-52</sub> (hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ), которые действуют как агонисты амилинового рецептора hAMY3R, но которые, в отличие от прототипа (например, WO2016/146739), получены на основе пептидного каркаса адреномедуллярного фрагмента hAM<sub>15-52</sub>. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что каждое из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> было очень важно для активности hAM<sub>15-52</sub> в отношении hAM1R, и активность hAM<sub>15-52</sub> в отношении hAM1R может быть устранена или снижена (hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ) за счет некоторых аминокислотных замен в любом из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и/или X<sub>38</sub>. Таким образом, во втором аспекте изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub>, содержащим 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>), или их фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислоту в положении X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit, и где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), и где дополнительно X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Hур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K, при условии, что по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что фрагмент адреномедуллярного человека hAM<sub>15-52</sub> может быть превращен в высокоселективные агонисты амилиновых рецепторов (значение hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ) путем замены аминокислоты в положении X<sub>11</sub> в hAM<sub>15-52</sub> вместе с одной или несколькими аминокислотами в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и/или X<sub>38</sub> в hAM<sub>15-52</sub>. Таким образом, замена по меньшей мере двух аминокислот в hAM<sub>15-52</sub> привела к получению аналогов hAM<sub>15-52</sub> с активностью в отношении hAMY3R и hAM1R, сопоставимой с амилином, а не с hAM<sub>15-52</sub>. Одним из преимуществ этого подхода является то, что в отличие от амилина человека, hAM<sub>15-52</sub> не склонен к образованию фибрилл, и, используя эту новую химическую стратегию, авторы также предусмотрели, что хорошие свойства hAM<sub>15-52</sub> в отношении фибриллообразования могут быть сохранены в новых аналогах hAM<sub>15-52</sub>. Поэтому аналоги hAM<sub>15-52</sub> по изобретению содержат значительную часть пептидного каркаса hAM<sub>15-52</sub> в качестве важной части последовательности (т.е. имеют по меньшей

мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1). Таким образом, во втором аспекте изобретения первая решенная проблема заключается в предоставлении новых мощных агонистов hAMY3R с высокой селективностью в сравнении с hAM1R, которые получают путем направления полифармакологических свойств фрагмента hAM<sub>15-52</sub> на агонизм в отношении hAMY3R. Второй проблемой, решаемой вторым аспектом, является предоставление новых агонистов hAMY3R, которые менее склонны к фибриллообразованию, тем самым преодолевая проблему, присущую амилину человека. В отличие от производных амилина, известных из уровня техники, аналоги hAM<sub>15-52</sub> по настоящему изобретению обладают структурно отличной последовательностью, принадлежащей фрагменту hAM<sub>15-52</sub>. Таким образом, аналоги hAM<sub>15-52</sub> по изобретению обладают иными физико-химическими свойствами по сравнению с производными амилина в известном уровне техники, такими как другие растворимость, химическая, физическая и/или метаболическая стабильность.

В третьем аспекте изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту для использования в качестве лекарственного средства. Более конкретно, третий аспект изобретения относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту для использования при лечении, профилактике или улучшении различных заболеваний, расстройств или состояний, таких как, но не ограничиваясь этим, избыточное потребление пищи, избыточная масса тела, ожирение, расстройство пищевого поведения, синдром Прадера-Вилли, дислипидемия, метаболические заболевания/нарушения, диабет I или II, нарушение толерантности к глюкозе, синдром резистентности к инсулину и/или НАСГ.

В четвертом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько аналогов hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту, и их медицинскому использованию для лечения, профилактики или облегчения различных заболеваний, расстройств или состояний по третьему аспекту. Фармацевтические композиции могут содержать фармацевтически приемлемый носитель и/или одно или несколько вспомогательных веществ.

В пятом аспекте изобретение относится к способу лечения человека или животного одним или несколькими аналогами hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту, где у человека или животного диагностировано или он страдает от одного или нескольких заболеваний, расстройств или состояний, таких как, но не ограничиваясь этим, избыточное потребление пищи, избыточная масса тела, ожирение, булимия, синдром Прадера-Вилли, дислипидемия, метаболические заболевания/расстройства, диабет I или II типа, нарушение толерантности к глюкозе, синдром резистентности к инсулину и/или НАСГ, предпочтительно, ожирение, диабет I или II типа и/или НАСГ.

Изобретение далее будет пояснено более подробно путем выравнивания амилина (hAMY<sub>1-37</sub>) и фрагмента аденомедуллина (hAM<sub>15-52</sub>), как показано в таблице 1 ниже.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

В контексте настоящего изобретения, когда в описании упоминаются положения

аминокислот в аналогах hAM<sub>15-52</sub> (т.е. X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>), которые получены/выбраны из hAMY<sub>1-37</sub> или сохранены/выбраны из фрагмента hAM<sub>15-52</sub>, применяется следующее выравнивание, показанное в таблице 1. Таким образом, положение X<sub>1</sub> в аналогах hAM<sub>15-52</sub> по изобретению соответствует первой аминокислоте в амилине человека (hAMY<sub>1-37</sub>) и 15-й аминокислоте (hAM<sub>15</sub>) в фрагменте hAM<sub>15-52</sub>.

Положение X <sub>1</sub> :	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
hAM <sub>15-52</sub>	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	K	L	A	N	Q	I	Y	Q	F	T	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	G	Y
hAMY <sub>1-37</sub>	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S	N	N	F	-	G	A	I	L	S	S	T	N	V	G	S	N	T	Y

**Таблица 1**

Согласно настоящему изобретению, аналоги hAM<sub>15-52</sub> обычно амидированы на С-конце (-CONH<sub>2</sub>) подобно нативным пептидам, амилину и адреномедуллину. Однако аналоги hAM<sub>15-52</sub> по настоящему изобретению могут также иметь либо свободную карбоновую кислоту на С-конце (-COOH), либо другую посттрансляционную модификацию, такую как метиловый эфир (-COOMe). В весьма предпочтительном варианте осуществления изобретения аналоги hAM<sub>15-52</sub> амидированы на С-конце. Аналоги hAM<sub>15-52</sub> по настоящему изобретению могут иметь свободную аминогруппу (-NH<sub>2</sub>), аминогруппа может быть ацилирована (-NHCOR), метилирована (-NHCH<sub>3</sub> или -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), или они могут быть деаминированы на N-конце. Аналоги hAM<sub>15-52</sub> также могут быть присоединены к липиду (липидированы), например, на N-конце, как показано в настоящем примере, в зависимости от желаемого времени полужизни полипептидов.

Согласно настоящему изобретению, липидирование имеет обычное значение в данной области техники. Таким образом, липидирование в настоящем контексте относится к ковалентному присоединению липида необязательно через линкер к аналогам hAM<sub>15-52</sub> по изобретению. Липидирование обычно проводят для улучшения фармакокинетического профиля полипептида путем, например, улучшения метаболической стабильности, уменьшения деградации ферментами, снижения экскреции и метаболизма, что в целом приводит к увеличению времени полужизни *in vivo* (t<sub>1/2</sub>) аналогов hAM<sub>15-52</sub>. Аналоги hAM<sub>15-52</sub> по изобретению могут быть липидированными или нелипидированными. Липидированные аналоги hAM<sub>15-52</sub>, проиллюстрированные в настоящем описании, липидированы насыщенной C<sub>20</sub>-дикислотой через различные линкеры, как показано в таблице 2. Согласно настоящему изобретению, аббревиатуры Нур, Сит, Аиб, Аад, (NMe)G/Sar, (NMe)I имеют обычное значение в данной области техники. Таким образом, Нур относится к L-гидроксипролину, С относится к L-цитруллину, Аиб относится к 2-аминоизомасляной кислоте, Аад относится к L-гомоглутаминовой кислоте, (NMe)G относится к N-метилглицину, также известному как Sar или саркозин, и (NMe)I относится к N-метил-L-изолейцину.

Согласно настоящему изобретению, значения EC<sub>50</sub> используются в качестве меры активности агониста в отношении данного рецептора. Значение EC<sub>50</sub> представляет собой величину концентрации соединения, необходимой для достижения половины максимальной активности этого соединения в конкретном анализе. Таким образом, аналог

hAM<sub>15-52</sub> по изобретению, имеющий hAMУ3R-EC<sub>50</sub> ниже, чем hAMУ3R-EC<sub>50</sub> у hAM<sub>15-52</sub> в данном анализе, считается обладающим более высокой эффективностью или активностью в отношении рецептора hAMУ3R, чем фрагмент аденомедуллина, hAM<sub>15-52</sub>. Аналогичным образом, аналог hAM<sub>15-52</sub> по изобретению, имеющий hAM1R-EC<sub>50</sub> выше, чем hAM1R-EC<sub>50</sub> у hAM<sub>15-52</sub>, в данном анализе может считаться обладающим более низкой эффективностью или активностью в отношении рецептора hAM1R, чем фрагмент аденомедуллина, hAM<sub>15-52</sub>.

По настоящему изобретению аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное может находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Таким образом, фармацевтически приемлемые соли предназначены для включения любых солей, которые обычно используются в составах пептидов. Такие соли включают как соли присоединения кислоты, так и соли присоединения оснований, и примеры можно найти, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание. Аналогичным образом, различные сольваты аналога hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли также входят в объем изобретения.

По настоящему изобретению, аналоги hAM<sub>15-52</sub> представляют собой короткие цепочки аминокислот, которые связаны амидными связями. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения аналоги hAM<sub>15-52</sub> имеют длину 38 аминокислот, не включая аминокислоты, которые функционируют как спейсеры между необязательным липидом и гибридными полипептидами.

В настоящем контексте, если не указано иное, все аминокислоты являются L-аминокислотами (L-стереоизомер, природные аминокислоты). Таким образом, абсолютной конфигурацией аминокислот является (S)-конфигурация, за исключением L-цистеина и L-селеноцистеина, имеющих (R)-конфигурацию.

В настоящем контексте следует понимать, что аминокислоты Cys (X<sub>2</sub>) и Cys (X<sub>7</sub>) в аналогах hAM<sub>15-52</sub> ковалентно соединены мостиком, предпочтительно, дисульфидным мостиком (-S-S-), таким как присутствующий в hAMУ<sub>1-37</sub> и hAM<sub>15-52</sub>. Циклизация дисульфидного мостика может быть выполнена после очистки гибридных полипептидов или до отщепления от смолы в твердофазном синтезе пептидов, необязательно, в присутствии подходящих защитных групп. Дисульфидный мостик может образовываться спонтанно путем перемешивания гибридного полипептида в присутствии кислорода или может быть образован путем обработки гибридных полипептидов другим подходящим окислителем, таким как йод (I<sub>2</sub>), необязательно, в присутствии основания.

В настоящем контексте аналоги hAM<sub>15-52</sub> или их производные по первому или второму аспекту имеют активность в отношении АМУ3R (EC<sub>50</sub>) ≤ 250 пМ, такую как ≤ 200 пМ, предпочтительно, hAMУ3R-EC<sub>50</sub> ≤ 150 пМ, такую как ≤ 125 пМ, более предпочтительно, hAMУ3R-EC<sub>50</sub> ≤ 100 пМ, такую как ≤ 75 пМ, но более предпочтительно, hAMУ3R-EC<sub>50</sub> ≤ 50 пМ, такую как ≤ 25 пМ, наиболее предпочтительно, hAMУ3R-EC<sub>50</sub> ≤ 15 пМ, такую как ≤ 10 пМ. Таким образом, наиболее активные в отношении hAMУ3R аналоги hAM<sub>15-52</sub> могут являться примерно эквипотентными нативному амилину человека, hAMУ<sub>1-</sub>

37. Например, SEQ ID NO: 3-44 имеют  $hAM\gamma 3R-EC_{50}$  между 6,0-10 пМ и, таким образом, являются более активными или эквипотентными по сравнению с  $hAM\gamma_{1-37}$  ( $hAM\gamma 3R-EC_{50}=10$  пМ) при измерении в тех же условиях анализа.

В контексте настоящего изобретения аналоги  $hAM_{15-52}$  или их производные по второму аспекту имеют устраненную или сниженную  $EC_{50}$ , когда значение  $EC_{50}$  в отношении  $hAM1R \geq 25$  нМ, например, значение  $EC_{50}$  в отношении  $hAM1R \geq 50$  нМ, например,  $hAM1R-EC_{50} \geq 100$  нМ, предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 150$  нМ, например,  $\geq 200$  нМ, более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 250$  нМ, например,  $\geq 300$  нМ, еще более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 350$  нМ, например,  $\geq 400$  нМ, еще более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 450$  нМ, например,  $\geq 500$  нМ, еще более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 600$  нМ, например,  $\geq 700$  нМ, еще более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 800$  нМ, например,  $\geq 900$  нМ, еще более предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 1000$  нМ, наиболее предпочтительно,  $hAM1R-EC_{50} \geq 5000$  нМ. Таким образом, в настоящем контексте «селективно» в отношении амилинового рецептора  $hAM\gamma 3R$  относительно адреномедуллинового рецептора  $hAM1R$  (т.е. селективный агонист амилиновых рецепторов) следует понимать как аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное по второму аспекту, имеющие  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 250$  пМ и  $hAM1R-EC_{50} \geq 25$  нМ. Таким образом, селективный аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное имеет коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ ) по меньшей мере 100. Предпочтительно, чтобы аналоги  $hAM_{15-52}$  или их производные имели значение  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 250$  пМ и  $hAM1R-EC_{50} \geq 50$  нМ и, таким образом, коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ )  $\geq 200$ . Более предпочтительно, чтобы аналоги  $hAM_{15-52}$  или их производные имели  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 200$  пМ,  $hAM1R-EC_{50} \geq 100$  нМ и, таким образом, коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ )  $\geq 500$ . Более предпочтительно, чтобы аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное имели  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 125$  пМ,  $hAM1R-EC_{50} \geq 200$  нМ и, таким образом, коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ )  $\geq 1600$ . Еще более предпочтительно, чтобы аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное имели  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 100$  пМ,  $hAM1R-EC_{50} \geq 500$  нМ и, таким образом, коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ )  $\geq 5000$ . Наиболее предпочтительно, чтобы аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное имели  $hAM\gamma 3R-EC_{50} \leq 50$  пМ,  $hAM1R-EC_{50} \geq 1000$  нМ и, таким образом, коэффициент селективности ( $hAM1R EC_{50}/hAM\gamma 3R EC_{50}$ )  $\geq 20000$ . Например, любой из SEQ ID NO: 3-42 имеет коэффициент селективности не менее 6000, и большинство из них имеет коэффициент селективности намного выше.

Специалисту в данной области техники хорошо известно, что значения  $EC_{50}$  зависят от типа анализа и условий анализа. Таким образом, в настоящем контексте, когда раскрытие относится к значению  $EC_{50}$ , его следует понимать как значение  $EC_{50}$ , полученное при измерении в соответствии с процедурой, описанной в примерах в общих протоколах для анализов на цАМФ для измерения активации рецепторов *in vitro*. Однако вариации также могут возникать в одинаковом анализе при внешне идентичных условиях анализа из-за изменения, например, экспрессии рецепторов в клетках (т.е. плотности

рецептора). Таким образом, для сравнения значений  $EC_{50}$ , hAMY<sub>1-37</sub> (SEQ ID NO: 2) и hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) включали в анализы в качестве внутренних стандартов для сравнения между различными сериями анализа или даже различными анализами. hAMY3R- $EC_{50}$  и hAM1R- $EC_{50}$  для hAMY<sub>1-37</sub> (SEQ ID NO: 2) были определены как 10 пМ и 5000 нМ, соответственно, с использованием тех же условий анализа и клеточной линии, что и для аналогов hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 3-392). Аналогичным образом, hAMY3R- $EC_{50}$  и hAM1R- $EC_{50}$  для hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) были определены как 1,3 нМ и 1,1 нМ, соответственно, с использованием тех же условий анализа и клеточной линии, что и для аналогов hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 3-392). Таким образом, из этого следует, что аналоги hAM<sub>15-52</sub> или их производные по первому или второму аспекту имеют относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50}) \leq (250 \text{ пМ})/(10 \text{ пМ}) \leq 25$ . Предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 20$ . Предпочтительно, чтобы соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 12,5$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 10$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 5$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 2$ . Наиболее предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAMY_{1-37}-hAMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 1$  таким образом, что аналоги hAM<sub>15-52</sub> или их производные являлись эквипотентными или более активными, чем hAMY<sub>1-37</sub>. Аналогичным образом, селективные аналоги hAM<sub>15-52</sub> или их производные в соответствии со вторым аспектом имеют относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50}) \leq (250 \text{ пМ})/(1300 \text{ пМ}) \leq 0,19$  и относительное соотношение для hAM1R- $EC_{50}$   $(hAM1R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-hAM1R-EC_{50}) \geq (25 \text{ нМ})/(1,1 \text{ нМ}) \geq 22,7$ . Предпочтительно, чтобы относительное соотношение hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq (250 \text{ пМ})/(1300 \text{ пМ}) \leq 0,19$ , и относительное соотношение для hAM1R- $EC_{50}$   $(hAM1R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-hAM1R-EC_{50})$  составляло  $\geq (50 \text{ нМ})/(1,1 \text{ нМ}) \geq 45,5$ . Более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 0,15$  и относительное соотношение для hAM1R- $EC_{50}$   $(hAM1R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-hAM1R-EC_{50})$  составляло  $\geq 76,9$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 0,096$ , и относительное соотношение для hAM1R- $EC_{50}$   $(hAM1R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-hAM1R-EC_{50})$  составляло  $\geq 154$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 0,077$ , и относительное соотношение для hAM1R- $EC_{50}$   $(hAM1R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-hAM1R-EC_{50})$  составляло  $\geq 384$ . Еще более предпочтительно, чтобы относительное соотношение hAMY3R- $EC_{50}$   $(hAMY3R-EC_{50})/(hAM_{15-52}-AMY3R-EC_{50})$  составляло  $\leq 0,038$ , и

относительное соотношение для hAM1R-EC<sub>50</sub> (hAM1R-EC<sub>50</sub>)/(hAM<sub>15-52</sub>-hAM1R-EC<sub>50</sub>) составляло  $\geq 769$ . Наиболее предпочтительно, чтобы относительное соотношение для hAM1R-EC<sub>50</sub> (hAM1R-EC<sub>50</sub>)/(hAM<sub>15-52</sub>-hAM1R-EC<sub>50</sub>) составляло  $\geq 2000$ .

Согласно настоящему изобретению термин «лечение» следует понимать в самом широком смысле как профилактику, улучшение или лечение. Таким образом, лечение также подразумевает профилактическое лечение.

Согласно настоящему изобретению, из аспекта(ов)/варианта(ов) осуществления, которые ссылаются на фразу «где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет (например) по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1)» или «его производное с (например) по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>», следует понимать, что аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное имеет по меньшей мере 50% идентичности по последовательности с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) при выравнивании. Например, SEQ ID NO: 169, проиллюстрированная ниже, отличается двумя аминокислотами (X<sub>11</sub> и X<sub>38</sub>) от hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) и, таким образом, имеет  $(38-2)/38=94,7\%$  идентичности по последовательности с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

SEQ ID NO:1 G C R F G T C T V Q K L A N Q I Y Q F T D K D K D N V A P R S K I  
S P Q G Y

Производное X: G C R F G T C T V Q R L A N Q I Y Q F T D K D K D N V A P R S  
K I S P Q G Ну

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### *Семейство кальцитониновых пептидов*

Семейство кальцитониновых пептидов состоит из гормональных пептидов: кальцитонина (CT), пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP), островкового амилоидного полипептида (IAPP, амилина или hAMY<sub>1-37</sub>) и аденомедуллина (hAM), а также их предшественников. hAMY<sub>1-37</sub> представляет собой пептидный гормон с 37 аминокислотными остатками, который секретируется совместно с инсулином панкреатическими  $\beta$ -клетками и имеет аминокислотную последовательность Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr. Амилин подавляет высвобождение глюкагона и ингибирует опорожнение желудка и, следовательно, играет важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы, снижая концентрацию сахара в крови. Кроме того, показано, что амилин снижает потребление пищи и играет важную роль в достижении состояния сытости, что делает его потенциальным кандидатом для лечения, например, ожирения и/или диабета. hAM представляет собой пептидный гормон с 52 аминокислотными остатками, экспрессируемый во всех тканях с аминокислотной последовательностью Tyr-Arg-Gln-Ser-Met-Asn-Asn-Phe-Gln-Gly-Leu-Arg-Ser-Phe-Gly-Cys-Arg-Phe-Gly-Thr-Cys-Thr-Val-Gln-Lys-Leu-Ala-His-Gln-Ile-Tyr-Gln-Phe-Thr-Asp-Lys-Asp-Lys-Lys-Asp-Asn-Val-Ala-Pro-Arg-Ser-Lys-Ile-Ser-Gln-Gly-Tyr. Он является мощным сосудорасширяющим средством и показал положительное влияние при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как инфаркт миокарда, ишемия конечностей и

гипертония.

Биологическая активность семейства кальцитониновых белков обычно опосредована за счет связывания с рецептором кальцитонина (CTR) и рецептором, подобным рецептору кальцитонина (CRLR), принадлежащими к 2-му семейству рецепторов, связанных с G-белками (GPCR). Эти рецепторы могут совместно экспрессироваться (коэкспрессироваться) в комбинации с различными рецептор-модифицирующими белками (RAMP1-3), образуя функциональные рецепторы для отдельных пептидов в семействе кальцитониновых белков. Коэкспрессия CTR с RAMP1 приводит к образованию рецептора амилина и CGRP (AMY1R), коэкспрессия CTR с RAMP2 приводит к образованию рецептора амилина 2 (AMY2R), а коэкспрессия CTR с RAMP3 приводит к образованию рецептора амилина (AMY3R). Коэкспрессия CRLR с RAMP1 приводит к образованию рецептора CGRP (CGRP1R), коэкспрессия CRLR с RAMP2 приводит к образованию рецептора адреномедуллина (AM1R), а коэкспрессия CRLR с RAMP3 приводит к образованию рецептора адреномедуллина и CGRP (AM2R).

Некоторые из нативных пептидов в семействе кальцитониновых белков демонстрируют значительное перекрытие в фармакологии между рецепторами. Например, адреномедуллин примерно в 100 раз менее эффективен в отношении AMY3R по сравнению с hAMY<sub>1-37</sub>. Фрагмент адреномедуллина (hAM<sub>15-52</sub>) почти эквипотентен в отношении AMY3R и AM1R с значениями EC<sub>50</sub> 1,3 нМ для связывания с AMY3R и EC<sub>50</sub> 1,1 нМ для связывания с AM1R (указанное значение EC<sub>50</sub> измеряется в соответствии с примерами в настоящем документе). hAMY<sub>1-37</sub>, с другой стороны, имеет величину EC<sub>50</sub> 10 пМ для AMY3R, будучи неактивным в отношении AM1R.

#### *Определение положений важных аминокислот в hAM<sub>15-52</sub>*

Авторы изобретения первоначально предположили, что, поскольку hAM<sub>15-52</sub> и hAMY<sub>1-37</sub> принадлежат к одному и тому же семейству гормонов, семейству кальцитонина/CGRP/IAPP, эффективность hAM<sub>15-52</sub> в отношении AMY3R может быть улучшена или даже трансформирована в селективный агонизм к AMY3R по сравнению с агонизмом к hAM1R путем замены определенных аминокислот в hAM<sub>15-52</sub> аминокислотами из hAMY<sub>1-37</sub>, за счет чего могут быть исправлены некоторые недостатки, которые присущи hAMY<sub>1-37</sub>. Все 37 аминокислот hAMY<sub>1-37</sub> систематически заменяли в hAM<sub>15-52</sub>. Кроме того, X<sub>38</sub> был выбран как Нур (гидроксипролин), который не присутствует ни в hAMY<sub>1-37</sub>, ни в hAM<sub>15-52</sub>. Авторы изобретения построили модели случайного леса (Breiman, L. (2001), Random Forests, Machine Learning 45(1), 5-32.), описывающие взаимосвязь между последовательностью пептидов и активностью в отношении hAMY3R и hAM1R, соответственно, и систематически синтезировали и отбирали пептидные последовательности. Для каждого аналога hAM<sub>15-52</sub> аминокислота в каждом положении в последовательности использовалась в качестве признака, а значения EC<sub>50</sub> для связывания с рецептором использовались в качестве ответа для построения моделей. Программный пакет "randomForest", реализованный на статистическом языке программирования R, использовался для расчета важности каждого положения, и

наиболее важные положения были определены как критические для активности в отношении hAMY3R и/или hAM1R (A. Liaw and M. Wiener (2002). Classification and Regression by randomForest. R News 2(3), 18-22.). На основе этого систематического анализа авторы изобретения определили, что положения X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> важны для активности в отношении hAM1R, но менее важны для активности в отношении hAMY3R. Авторы изобретения определили, что X<sub>11</sub> является критическим для активности в отношении hAMY3R, но менее важным для активности в отношении hAM1R. Наконец, авторы изобретения определили, что X<sub>17</sub> имеет некоторое значение для активности в отношении hAMY3R, в то время как менее важен для активности в отношении hAM1R. Таким образом, авторы изобретения определили X<sub>11</sub> в качестве ключевого положения для улучшения активности в отношении hAMY3R в hAM<sub>15-52</sub>, и X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> в качестве ключевых положений для устранения активности в отношении hAM1R в hAM<sub>15-52</sub>. Поскольку X<sub>17</sub> имело лишь некоторое значение для активности hAMY3R, это положение не посчитали ключевым, а только предпочтительным положением для дальнейшего улучшения активности аналогов hAM<sub>15-52</sub> в отношении AMY3R.

Систематическое исследование показало, что активность hAM<sub>15-52</sub> в отношении AMY3R может быть улучшена путем замены аминокислоты K, присутствующей в hAM<sub>15-52</sub> в положении X<sub>11</sub> аминокислотой R, присутствующей в hAMY<sub>1-37</sub>. Кроме того, систематическое исследование показало, что активность hAM<sub>15-52</sub> в отношении hAM1R может быть снижена путем замены аминокислот, присутствующих в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> в hAM<sub>15-52</sub>, соответствующими аминокислотами, присутствующими в hAMY<sub>1-37</sub>.

*Более глубокое исследование аминокислот в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub>.*

Авторы изобретения систематически заменяли репрезентативные аминокислоты, охватывающие репрезентативные аминокислоты для всех известных аминокислот, в 5 идентифицированных положениях, по одному положению за раз (таблица 6). Как показано в примере 1, все (SEQ ID: 1-360) потеряли свою активность в отношении hAM1R, с различной степенью активности в отношении AMY3R. Для того, чтобы оценить отдельные аминокислоты в 5 положениях, среднее значение EC<sub>50</sub> для пептидов, содержащих данную аминокислоту в данном положении, сравнивали со средним значением EC<sub>50</sub> у аналогов hAM<sub>15-52</sub>, содержащих эталонную аминокислоту в этом положении. С учетом отсечки в 4-кратном изменении активности, каждая аминокислота в каждом положении оценивалась как дающая повышенную (I), сниженную (D) или неизменную (U) активность по сравнению с эталонной аминокислотой в отношении hAMY3R. Результаты обобщены в таблице 6. Из этих данных видно, что любая из аминокислот, R, W или Cit, была способна поддерживать активность в отношении AMY3R при нахождении в положении X<sub>11</sub> по сравнению с эталонной аминокислотой, тогда как другие репрезентативные аминокислоты снижали активность. Далее было показано, что любая из аминокислот, Y, W, T, M, I, F, A или C, в положении X<sub>4</sub>, любая из аминокислот, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K, в положении X<sub>37</sub>, и любая из аминокислот, Nur, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K, в положении X<sub>38</sub> смогли

поддерживать или улучшать активность пептидов в отношении hAM1R, сохраняя отсутствие активности в отношении hAM1R.

**Аспект 1: аналоги hAM<sub>15-52</sub> с улучшенной амилиновой активностью**

Таким образом, в первом аспекте изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) с hAMY3R-EC<sub>50</sub> ≤ 250 пМ, где аминокислоту в положении X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit, и где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, (SEQ ID NO: 1). Из примера 1 (таблица 2) видно, что почти все синтезированные аналоги hAM<sub>15-52</sub> имеют по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, что подавляющее большинство синтезированных аналогов hAM<sub>15-52</sub> имеют по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, и что большая часть синтезированных аналогов hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1). Все аналоги hAM<sub>15-52</sub> сохраняют хорошие свойства hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в отношении фибриллообразования по сравнению с hAMY<sub>1-37</sub> (SEQ ID NO: 2) (см. пример 2, таблица 3). Например, SEQ ID NO: 32 показывает, что хорошая физическая стабильность (т.е. низкое фибриллообразование) hAM<sub>15-52</sub> может сохраняться до тех пор, пока аналоги hAM<sub>15-52</sub> имеют по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>.

Таким образом, в первом аспекте изобретение относится к способу значительного улучшения активности фрагмента hAM<sub>15-52</sub> в отношении hAMY3R путем однократной замены на R, W или Cit в положении X<sub>11</sub> с сохранением при этом хорошей физической стабильности (т.е. хороших свойств hAM<sub>15-52</sub> в отношении фибриллообразования). Таким образом, эти аналоги hAM<sub>15-52</sub> будут являться очень мощными агонистами как в отношении hAMY3R, так и в отношении hAM1R (см. SEQ ID NO: 361-392).

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения X<sub>11</sub> выбирают из R. В другом варианте осуществления X<sub>11</sub> выбирают из W. В еще одном варианте осуществления X<sub>11</sub> выбирают из Cit. Авторы изобретения обнаружили, что эта замена одной аминокислоты в X<sub>11</sub> обеспечивала повышенную активность в отношении hAMY3R по сравнению с аналогом (аналогами) hAM<sub>15-52</sub> при сохранении активности в отношении hAM1R. Авторы изобретения также обнаружили, что активность в отношении hAMY3R может быть сохранена, когда X<sub>17</sub> представляет собой Y, T, Q, M, I, F, A, R или K, или даже дополнительно улучшена путем выбора X<sub>17</sub> как W или H. Таким образом, в варианте осуществления X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K. В предпочтительном варианте осуществления X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H, более предпочтительно, W или H.

В одном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub>, содержащему 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) или его фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислоту в положении X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W,

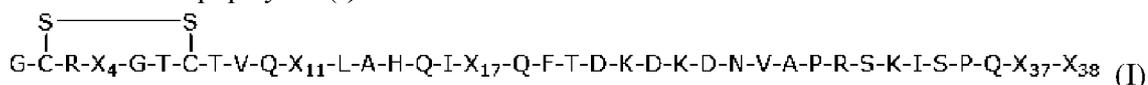
T, Q, M, I, H, F, A, R или K, предпочтительно, X<sub>17</sub> выбирают из W или H, и при этом аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub>, содержащему 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) или их фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислота в положении X<sub>11</sub> представляет собой R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K, предпочтительно, X<sub>17</sub> выбирают из W или H, и при этом аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub>, содержащему 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) или их фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислота в положении X<sub>11</sub> представляет собой W; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K, предпочтительно, X<sub>17</sub> выбирают из W или H, и при этом аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub>, содержащему 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) или их фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислота в положении X<sub>11</sub> представляет собой Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K, предпочтительно, X<sub>17</sub> выбирают из W или H, и при этом аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

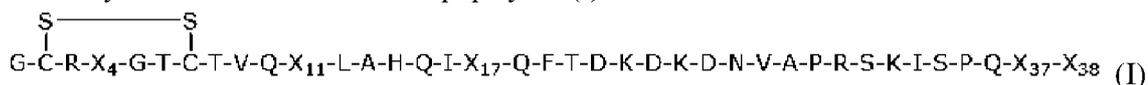
X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

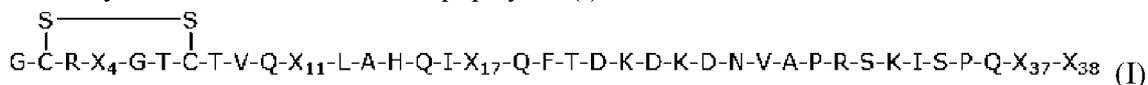
X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

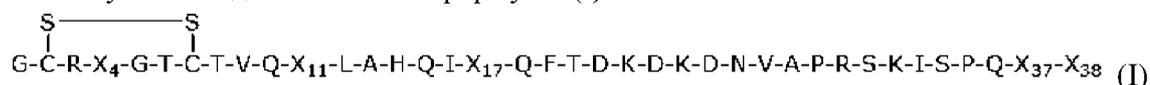
X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

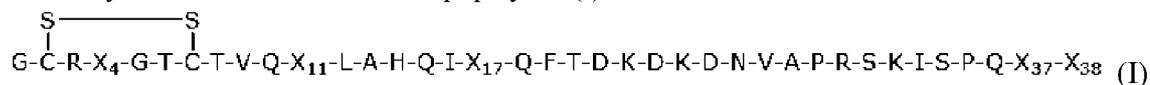
X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

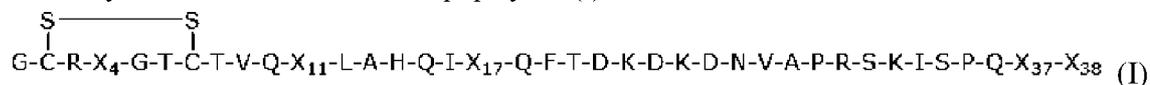
X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или К;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или К.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

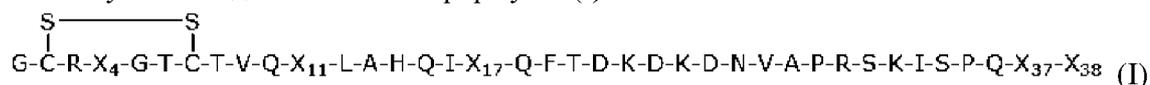
X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или К;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или К; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

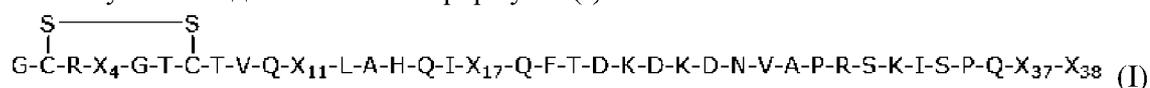
X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или К;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

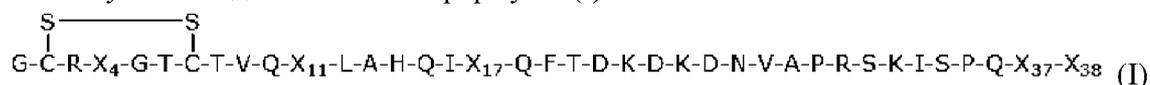
X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

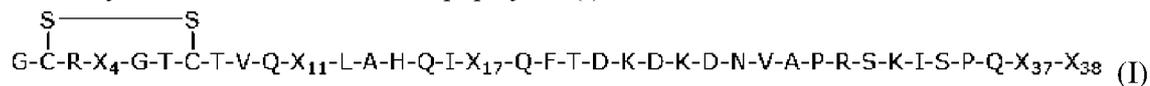
X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере

мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H;

X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W или H; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub>, содержащему аминокислотную последовательность формулы (I):



где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit,

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> до hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где, X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> SEQ ID NO: 3-392 или его производному с по меньшей мере 90%

гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, более предпочтительно, по меньшей мере 96% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, при условии, что его производное имеет R, W или Cit в положении  $X_{11}$ , предпочтительно, R в положении  $X_{11}$ .

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> SEQ ID NO: 3-392 или его производному с по меньшей мере 90% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, более предпочтительно, по меньшей мере 96% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-392, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% гомологии с любым из SEQ ID NO: 3-278, при условии, что его производное имеет ту же аминокислоту в положении  $X_{11}$ , что и соответствующая SEQ ID NO: 3-392, на основании которой оно получено.

***Аспект 2: селективные аналоги hAM<sub>15-52</sub> с улучшенной амилиновой активностью***

*Число положений, необходимых для устранения или снижения активности в отношении AM1R у hAM<sub>15-52</sub>.*

Авторы изобретения обнаружили, что активность в отношении hAM1R может быть устранена или снижена у hAM<sub>15-52</sub> путем изменения по меньшей мере одной аминокислоты в любом из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$ , поскольку все они являются критическими для активности в отношении hAM1R.

*Снижение активности в отношении hAM1R с использованием определенных аминокислот в положениях  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$ .*

$X_4$ : авторы изобретения обнаружили, что аминокислоты Y, W, T, M, I, A или C в положении  $X_4$  способны уменьшать активность в отношении hAM1R. Таким образом, в варианте осуществления  $X_4$  выбирают из Y, W, T, M, I, A или C. Кроме того, аминокислоты W, M, I или C в положении  $X_4$  были наиболее эффективны для улучшения активности в отношении hAMY3R (см. пример 5, таблица 6). Таким образом, в высоко предпочтительном варианте осуществления изобретения  $X_4$  выбирают из W, M, I или C. Поскольку авторы изобретения обнаружили, что одного положения, выбранного из  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$ , было достаточно для устранения или снижения активности в отношении AM1R, из этого следует, что в некоторых вариантах осуществления  $X_4$  представляет собой F (т.е. нативную аминокислоту, присутствующую в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении), а активность в отношении AM1R устраняется или снижается с использованием положения  $X_{37}$  и/или  $X_{38}$ . Таким образом, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления для  $X_4$ , F может быть включен, а активность в отношении AM1R устранена или снижена с использованием положения  $X_7$  и/или  $X_{38}$ .

$X_{37}$ : аналогичным образом, авторы изобретения обнаружили, что аминокислоты Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C в положении  $X_{37}$  способны снижать активность в отношении AM1R. Таким образом, в варианте осуществления  $X_{37}$  выбирают из Y, S, W, T,

Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C. Кроме того, аминокислоты Y, W, P, H или F в положении X<sub>37</sub> были наиболее эффективны для улучшения активности в отношении hAMY3R (см. пример 5, таблица 6). Таким образом, в высоко предпочтительном варианте осуществления изобретения X<sub>37</sub> выбирают из Y, W, P, H или F. Поскольку авторы изобретения обнаружили, что одного положения, выбранного из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub>, было достаточно для устранения или снижения активности в отношении AM1R, из этого следует, что в некоторых вариантах осуществления X<sub>37</sub> представляет собой G (т.е. нативную аминокислоту, присутствующую в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении), а активность в отношении AM1R устраняется или снижается с использованием положения X<sub>4</sub> и/или X<sub>38</sub>. Таким образом, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления для X<sub>37</sub>, G может быть включен, а активность в отношении AM1R устранена или снижена с использованием положения X<sub>4</sub> и/или X<sub>38</sub>.

X<sub>38</sub>: аналогичным образом, авторы изобретения обнаружили, что аминокислоты Hур, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K в положении X<sub>38</sub> способны снижать активность в отношении AM1R. Таким образом, в варианте осуществления X<sub>38</sub> выбирают из Hур, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K. Кроме того, аминокислоты Hур, W, M или F были наиболее эффективны при повышении активности в отношении hAMY3R (см. пример 5, таблица 6). Таким образом, в высоко предпочтительном варианте осуществления изобретения X<sub>38</sub> выбирают из Hур, W, M или F. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения X<sub>38</sub> выбирают из Hур. Поскольку авторы изобретения обнаружили, что одного положения, выбранного из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub>, было достаточно для устранения или снижения активности в отношении AM1R, из этого следует, что в некоторых вариантах осуществления X<sub>38</sub> представляет собой Y (т.е. нативную аминокислоту, присутствующую в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении), а активность в отношении AM1R устраняется или снижается с использованием положения X<sub>4</sub> и/или X<sub>37</sub>. Таким образом, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления для X<sub>38</sub>, Y может быть включен, а активность в отношении AM1R устранена или снижена с использованием положения X<sub>4</sub> и/или X<sub>37</sub>.

Простую иллюстрацию аспекта 2 изобретения можно увидеть путем сравнения выравнивания hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) и SEQ ID NO: 169, показанного ниже.

SEQ ID NO:1 G C R F G T C T V Q K L A H Q I Y Q F T D K D K D N V A P R S K I S P Q G Y

SEQ ID NO:169 G C R F G T C T V Q R L A H Q I Y Q F T D K D K D N V A P R S K I S P Q G Hур

SEQ ID NO:1 hAMY3R EC<sub>50</sub> 1,274 нМ и hAM1R EC<sub>50</sub> 1,113 нМ

SEQ ID NO:169 hAMY3R EC<sub>50</sub> 0,063 нМ и hAM1R EC<sub>50</sub> 2981,0 нМ

Как видно, R в положении X<sub>11</sub> повысил активность в отношении AMY3R примерно в 20 раз, а Hур в позиции X<sub>38</sub> снизил активность в отношении AM1R примерно в 2500 раз. Таким образом, только две замены превратили hAM<sub>15-52</sub> в амилиновый агонист с тем же фармакологическим профилем, что и hAMY<sub>1-37</sub>. В то же время SEQ ID NO: 169 сохранил

физическую стабильность (сигнал ThT: 2,700%) hAM<sub>15-52</sub> (сигнал ThT: 2,600%) по сравнению с hAMY<sub>1-37</sub> (сигнал ThT: 100,0%) (см. пример 2, таблица 3). Таким образом, во втором аспекте изобретение относится к способу практически полного устранения активности в отношении hAM1R у фрагмента hAM<sub>15-52</sub> путем одной или нескольких замен в положении X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и/или X<sub>38</sub> и одновременного улучшения или сохранения достаточной активности в отношении AMY3R. Таким образом, эти аналоги hAM<sub>15-52</sub> будут очень мощными и селективными аналогами активаторов hAMY3R. При этом эти аналоги hAM<sub>15-52</sub> сохраняют физическую стабильность hAM<sub>15-52</sub> за счет гомологии последовательности (тождества) с hAM<sub>15-52</sub>. Как показано в примере 2, таблица 3, хорошая физическая стабильность hAM<sub>15-52</sub> может сохраняться или даже увеличиваться у пептидов (за счет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>), обеспечивая при этом новые агонисты hAMY3R, которые являются такими же мощными и селективными, как природный амилин человека. Другими словами, второй аспект настоящего изобретения позволил создать функциональный аналог амилина человека, скрытый в аденомедуллиновом каркасе.

*Повышение активности в отношении hAMY3R с использованием аминокислот в положении X<sub>17</sub>.*

Авторы изобретения также обнаружили, что активность в отношении hAMY3R может сохраняться, когда X<sub>17</sub> представляет собой Y, T, Q, M, I, F, A, R или K, или даже еще больше повышаться, когда X<sub>17</sub> представляет собой W или H. Таким образом, в варианте осуществления X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K. В предпочтительном варианте осуществления X<sub>17</sub> выбирают из W или H.

Таким образом, во втором аспекте изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub>, содержащим 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) или к их фармацевтически приемлемой соли, причем аминокислоту в положении X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit, и где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), и дополнительно, где X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Hур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K, при условии, что по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, более предпочтительно, по меньшей мере в двух положениях из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении. Во втором аспекте аналоги hAM<sub>15-52</sub> имеют hAMY3R-EC<sub>50</sub> ≤ 250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub> ≥ 25 нМ.

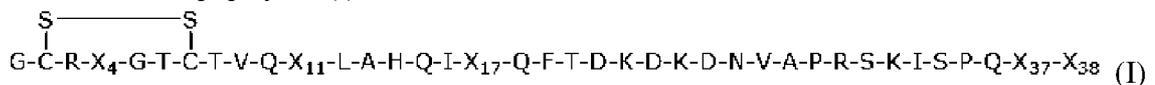
В варианте осуществления  $X_4$  выбирают из F, W, M, I или C;  $X_{37}$  выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;  $X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K, при условии, что по меньшей мере в одном из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, более предпочтительно, по меньшей мере в двух положениях из  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В варианте осуществления  $X_4$  выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;  $X_{37}$  выбирают из G, Y, W, P, H или F;  $X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K, при условии, что по меньшей мере в одном из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, более предпочтительно, по меньшей мере в двух положениях из  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В варианте осуществления  $X_4$  выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;  $X_{37}$  выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;  $X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, M или F, при условии, что по меньшей мере в одном из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, более предпочтительно, по меньшей мере в двух положениях из  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В варианте осуществления  $X_4$  выбирают из F, W, M, I или C;  $X_{37}$  выбирают из G, Y, W, P, H или F;  $X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, M или F, при условии, что по меньшей мере в одном из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, более предпочтительно, по меньшей мере в двух положениях из  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

$X_{11}$  выбирают из R, W или Cit;

$X_{17}$  выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R, K;

$X_4$  выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

$X_{37}$  выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

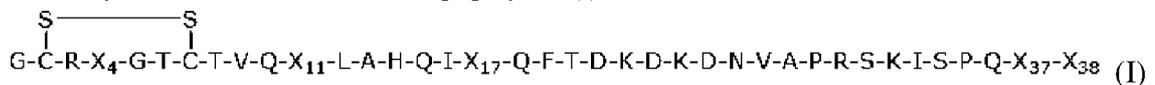
$X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений  $X_4$ ,  $X_{37}$  или  $X_{38}$  не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например,

по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии, еще более предпочтительно, по меньшей мере 85% гомологии, например, по меньшей мере 90% гомологии, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R, K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

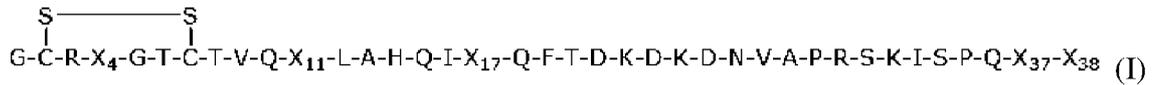
X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии, например, по меньшей мере 85% гомологии, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В другом, более предпочтительном варианте осуществления, изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии, например, по меньшей мере 85% гомологии, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

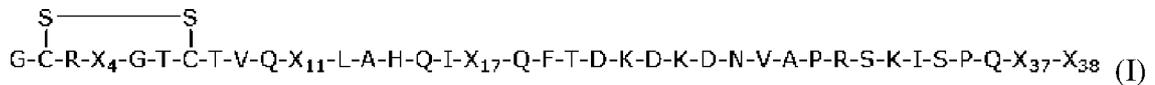
X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по

меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии, например, по меньшей мере 85% гомологии, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

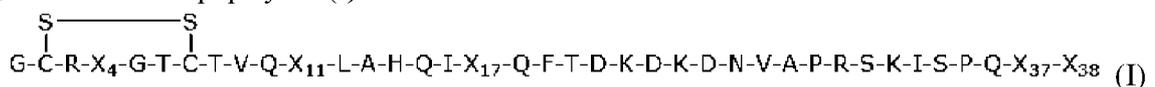
X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

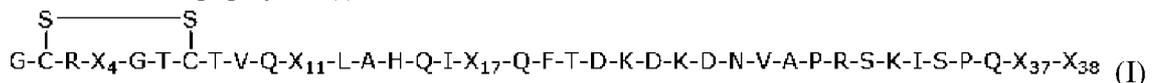
X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

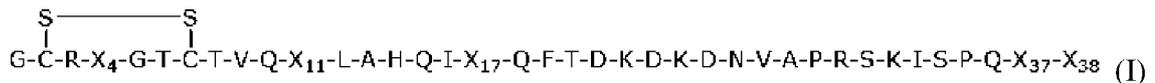
X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии, например, по

меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемой соли, содержащей аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или к его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 85% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, где X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления X<sub>11</sub> наиболее предпочтительно представляет собой R, и/или X<sub>17</sub> наиболее предпочтительно представляет собой Y, W или H. Кроме того, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления наиболее предпочтительно, по меньшей мере в двух из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к

аналогу hAM<sub>15-52</sub> с последовательностью SEQ ID NO: 3-360 или его производному с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), где в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, V, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> с последовательностью SEQ ID NO: 3-360 или его производному с по меньшей мере 90% гомологии (идентичности) с любой из SEQ ID NO: 3-360, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, при условии, что в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В любом из вышеуказанных вариантов осуществления X<sub>4</sub> предпочтительно выбирают из F, W, M, I или C; X<sub>11</sub> предпочтительно выбирают как R; X<sub>37</sub> предпочтительно выбирают из G, Y, W, P, H или F; X<sub>38</sub> предпочтительно выбирают из Нур, Y, W, M или F; X<sub>17</sub> предпочтительно выбирают из W или H. Кроме того, в любом из вышеуказанных вариантов осуществления наиболее предпочтительно, чтобы по меньшей мере в двух положениях из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находилась аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к аналогу hAM<sub>15-52</sub> с последовательностью SEQ ID NO: 3-360 или его производному с по меньшей мере 90% гомологии (идентичности) с любой из SEQ ID NO: 3-360, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, при условии, что его производное имеет такие же аминокислоты в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub>, предпочтительно, такие же аминокислоты в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub>, что и соответствующий аналог hAM<sub>15-52</sub> SEQ ID NO: 3-360, из которого оно получено.

#### *Применение в медицине*

В третьем аспекте изобретение относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или

второму аспекту для использования в качестве лекарственного средства. Более конкретно, третий аспект изобретения относится к аналогам hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту для использования при лечении, профилактике или облегчении различных заболеваний, расстройств или состояний, таких как, но не ограничиваясь этим, избыточное потребление пищи, избыточная масса тела, ожирение, булимия, синдром Прадера-Вилли, дислипидемия, метаболические заболевания/нарушения, диабет I или II типа, нарушение толерантности к глюкозе, синдром резистентности к инсулину и/или НАСГ. Предпочтительный вариант осуществления относится к одному или нескольким аналогам hAM<sub>15-52</sub> для использования при лечении ожирения, диабета, НАСГ или их комбинаций.

#### *Фармацевтические композиции*

В четвертом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим один или несколько аналогов hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспекту, и к их медицинскому использованию при лечении, профилактике или облегчению различных заболеваний, расстройств или состояний по третьему аспекту. Фармацевтические композиции могут содержать фармацевтически приемлемый носитель (переносчик) и/или одно или несколько вспомогательных веществ в соответствии с традиционными методами в данной области техники, такими как те, которые раскрыты в «Remington: Essentials of Pharmaceutics», Ed. by Linda A. Felton, Pharmaceutical press 2012.

Подходящие составы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, пилюли, капсулы, эмульсии, суспензии, средства для пролонгированного высвобождения или растворы. Следует понимать, что могут использоваться различные пути введения в зависимости от выбора состава и химической и/или метаболической стабильности полипептидов. Такие пути введения могут включать, но не ограничиваются ими, пероральное введение, парентеральное введение (внутривенное (IV), подкожное (SC), внутривенное (ID) и внутримышечное (IM)) или ингаляционное). В предпочтительном варианте осуществления изобретения способ введения представляет собой парентеральное введение. В еще более предпочтительном варианте осуществления способ введения является подкожным.

#### *Способ лечения*

В пятом аспекте изобретение относится к способу лечения человека или животного одним или более аналогом (аналогами) hAM<sub>15-52</sub> по первому и/или второму аспектам, где человек или животное имеет диагноз или страдает от одного или нескольких заболеваний, расстройств по третьему аспекту. Способ включает введение одного или нескольких соединений по первому и/или второму аспекту в терапевтически эффективном количестве для лечения заболеваний, расстройств или состояний, указанных в третьем аспекте. В некоторых случаях человек или животное может получить большую пользу от аналога hAM<sub>15-52</sub>, обладающего смешанной активностью в отношении hAMY3R/hAM1R, например, когда пациент имеет высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и желателен кардиопротекторный эффект. Таким образом, в варианте осуществления

человек или животное получают лечение одним или несколькими аналогом (аналогами) hAM<sub>15-52</sub>, имеющими смешанную активность в отношении hAM<sub>Y3R</sub>/hAM<sub>1R</sub>, такими как те, которые проиллюстрированы в SEQ ID: 361-392. Аналогичным образом, в некоторых случаях человек или животное могут получить наибольшую пользу от селективного аналога hAM<sub>Y3R</sub> hAM<sub>15-52</sub>. Таким образом, в варианте осуществления человек или животное получают лечение одним или несколькими селективными аналогами AM<sub>Y3R</sub> hAM<sub>15-52</sub>, такими как те, которые проиллюстрированы в SEQ ID: 3-360.

## ПРИМЕРЫ

### Общие протоколы синтеза гибридных полипептидов

Пептиды синтезировали на полностью автоматизированном параллельном синтезаторе пептидов SyroII (MultiSynTech GmbH, Германия), снабженном нагревательным блоком, на смоле RAM Tentagel S с загрузкой 0,23-0,25 ммоль/г (Rapppolymer GmbH, Германия). Снятие Fmoc-защиты с N<sup>α</sup> проводили в два этапа путем обработки смолы 40%-м пиперидином в DMF (0,2 М HOBT (1-гидроксibenзотриазол)) в течение 3 мин при 45°C, а затем 20%-м пиперидином в DMF (0,1 М HOBT) в течение 7-12 мин при 75°C. За исключением остатков Asp, Cys и His, с которых Fmoc-защитные группы с N<sup>α</sup> снимали при комнатной температуре, а именно, 40%-м пиперидином в DMF (0,2 М HOBT) в течение 3 мин, а затем 20%-м пиперидином в DMF (0,1 М HOBT) в течение 15 мин. Реакцию присоединения осуществляли с использованием DIC (N,N'-диизопропилкарбодиимида)/Охума (этилциано(гидроксиимино)ацетата) в DMF с использованием 0,5 М растворов аминокислот в DMF в 6-кратном молярном избытке. Использовали стандартные аминокислоты, защищенные Fmoc. Условия реакции присоединения: однократное или двойное присоединение в течение 15 минут при 75°C. За исключением остатков His и Cys, которые присоединяли дважды в течение 15 мин при 50°C. Fmoc-аминокислоты растворяли в концентрации 0,5 М в DMF, содержащем 0,5 М Охума, за исключением His, который растворяли в NMP. Смолу промывали 4 раза NMP после снятия Fmoc защиты с N<sup>α</sup> и 3 раза после связывания.

Дисульфидный мостик получали на смоле с использованием тритила (Trt) в качестве защитной группы для цистеина обработкой 1%-м йодом в 75% HFIP (гексафторизопропанол) в DCM в течение 1 мин. Смолу промывали 3 раза 75% HFIP в DCM, а затем 4 раза DCM.

После синтеза смолу промывали DCM и сушили, а полипептид отщепляли от смолы 35-минутной обработкой TFA (трифторуксусная кислота)/TES (триэтилсилан)/вода (95/2,5/2,5) при 42°C с последующим осаждением 4 объемами холодного диэтилового эфира, далее промывали диэтиловым эфиром и оставляли сушиться.

Пептиды были охарактеризованы с помощью LC-MS (Waters, Дания), и их количество было определено с помощью LC-CAD (ThermoFisher Scientific, Дания). Наконец, пептиды лиофилизировали, получая белый порошок, с использованием настольной лиофильной установки Telstar.

### Общие протоколы анализа на цАМФ для измерения активации рецепторов in

**vitro****hAMY3-R:**

Клетки, стабильно сверхэкспрессирующие рецептор hAMY3, были получены из Ogeda (ныне Astellas Pharma), субклонированы, и моноклональная клеточная линия с соответствующим окном анализа была размножена, разделена на аликвоты и заморожена. Аликвоту размораживали, и клетки в количестве 2000 клеток на лунку вносили в DPBS с 0,05% казеина и 0,5 мМ IBMX в лунки 384-луночного планшета. Затем клетки немедленно стимулировали в течение 30 мин при комнатной температуре увеличивающимися дозами исследуемого соединения с использованием амилина человека (Bachem, кат. № H-7905) в качестве положительного контроля. Накопление цАМФ измеряли с использованием анализа Cisbio на Gs-связанные рецепторы (кат. № 62AM4PEC), где реагенты для анализа добавляли в соответствии с инструкциями производителя и регистрировали через час перенос энергии флуоресценции с временным разрешением.

**hAM1-R:**

Клетки, стабильно сверхэкспрессирующие рецептор hAM1, были получены из Ogeda (ныне Astellas Pharma), субклонированы, и моноклональная клеточная линия с соответствующим окном анализа была размножена, разделена на аликвоты и заморожена. Аликвоту размораживали, и клетки в количестве 8000 клеток на лунку вносили в DPBS с 0,05% казеина и 0,5 мМ IBMX в лунки 384-луночного планшета. Затем клетки немедленно стимулировали в течение 30 мин при комнатной температуре увеличивающимися дозами исследуемого соединения с использованием адренемедуллина 1-52 человека (Bachem, кат. № H-7905) в качестве положительного контроля. Накопление цАМФ измеряли с использованием анализа Cisbio на Gs-связанные рецепторы (кат. № 62AM4PEC), где реагенты для анализа добавляли в соответствии с инструкциями производителя и регистрировали через час перенос энергии флуоресценции с временным разрешением.

**Общие протоколы определения физической стабильности пептидных аналогов**

Пептиды растворяли в буферах (50 мМ ацетат натрия с pH 4 или 50 мМ фосфат натрия с pH 7) и инкубировали в течение одного часа. Затем образцы делили на две аликвоты по 80 мкл и вносили в лунки черного 384-луночного планшета ( $\mu$ -clear, Greiner Bio-One) и смешивали с тиофлавином Т (ThT) до конечной концентрации 4 мкМ. Планшет заклеивали герметично и помещали в планшетный ридер (CLARIOstar, BMG), где температуру в ходе эксперимента поддерживали равной 40°C. Образцы подвергались дополнительному стрессу путем встряхивания планшета при 700 об/мин (линейно) в течение пяти минут перед каждым измерением. Флуоресценцию измеряли каждые 10 мин в течение четырех дней путем возбуждения ThT при 450 нм и измерения излучения при 480 нм. Для каждого пептида сигнал ThT во времени сглаживали с помощью локальной полиномиальной регрессии (LOESS), реализованной в среде статистического программирования R. Для сглаженных данных максимальный сигнал ThT был нормализован в процентах между максимальным сигналом ThT для hAMY и фоном от

буфера. Таким образом, высокие значения указывают на фибриллообразование, аналогично hAMY, в то время как низкие значения указывают на отсутствие фибриллообразования.

#### **Общие протоколы для исследования разового введения на потребление пищи**

Влияние на кумулятивное потребление пищи было измерено у самцов крыс Sprague Dawley (6-недельный возраст, Taconic, Дания) после однократной дозы с использованием полностью автоматизированной системы мониторинга потребления пищи (HM-2; MBRose ApS, Faaborg, Дания), что позволяет осуществлять расширенный синхронный мониторинг в режиме реального времени поведения отдельных животных при приеме пищи. Животные были размещены в группах по 4 особи в помещении с контролем света, температуры и влажности (12-часовой световой/темновой цикл, свет включался в 02:00 утра;  $22\pm 2^\circ\text{C}$ ; относительная влажность 50%). Мыши имели доступ ad libitum к стандартному корму (Altromin 1324, Brogaarden A/S, Lyngе, Дания) и водопроводной воде по местным стандартам. Мышей привезли в день 7, и до начала исследования в течение как минимум 5 дней привыкли к системе. В течение этого времени с животными ежедневно занимались, чтобы приучить их к экспериментальной схеме. В день введения исследуемых соединений животных разделяли случайным образом по группам исходя из массы тела. Животные голодали в течение четырех часов перед введением соединений. Животным вводили соединения подкожно за 30 или 180 минут до выключения света, а данные о потреблении пищи собирались автоматически в течение 48 ч после введения с автоматической фиксацией питания каждые 5 минут.

#### **Общие протоколы исследования ожирения, вызванного диетой (DIO), при длительном введении пептидов**

Крысы Sprague-Dawley (Taconic, Дания) были получены в возрасте 5 недель. После одной недели акклиматизации их равномерно распределяли по группам исходя из их исходной массы тела, и им предлагали ad libitum доступ к питанию в двух вариантах: гранулированный стандартный корм (Altromin # 1324, Brogaarden, Lyngе, Дания) и питание с высоким содержанием сахара/жира (смесь 1:1:1 нутеллы (Ferrero, Alba, Италия), арахисового масла (PCD, Rotterdam, Нидерланды) и порошкообразного стандартного корма (Altromin # 1324, Brogaarden, Lyngе, Дания), содержащая 29,3% жиров, 33,2% углеводов и 18% белков), на срок до 36 недель. Крысы были размещены парами на протяжении всего исследования в контролируемых условиях окружающей среды (12-часовой световой/темновой цикл, свет выключали в 15:00;  $22\pm 1^\circ\text{C}$ ; относительная влажность  $50\pm 10\%$ ). Массу тела, потребление пищи и воды контролировали ежедневно в течение всего периода исследования. За день до эксперимента крыс распределяли случайным образом по массе тела на экспериментальные группы ( $n=9-10$ ), которые подкожно получали соединение или носитель. QD (один раз в день) в течение 28 дней.

#### **Пример 1**

Значения EC<sub>50</sub> для hAMY3R и hAM1R измеряли в соответствии с общим протоколом выше. Процентную гомологию (идентичность) для аналогов hAM<sub>15-52</sub>

рассчитывали в сравнении с hAM<sub>15-52</sub>. Результаты обобщены в таблице 2 ниже.

ID	hAMY3 R EC <sub>50</sub> (нМ)	hAM1R EC <sub>50</sub> (нМ)	Идентичность (% ADM)*	Липидирова ние	Положение липида
1	1,274	1,113	100,0	Нет	Нет
2	0,01	>5000,000	18,4	Нет	Нет
3	0,006	123,548	73,7	Нет	Нет
4	0,006	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
5	0,006	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
6	0,006	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu- OEG-OEG	36
7	0,006	>5000,000	63,2	Нет	Нет
8	0,006	>5000,000	44,7	Нет	Нет
9	0,006	>5000,000	44,7	Нет	Нет
10	0,007	551,970	68,4	Нет	Нет
11	0,007	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
12	0,007	>5000,000	60,5	C20DA-γGlu- OEG-OEG	27
13	0,007	>5000,000	63,2	Нет	Нет
14	0,007	>5000,000	63,2	Нет	Нет
15	0,007	>5000,000	50,0	Нет	Нет
16	0,008	125,467	78,9	Нет	Нет
17	0,008	294,942	71,1	Нет	Нет
18	0,008	817,242	68,4	Нет	Нет
19	0,008	>5000,000	28,9	Нет	Нет
20	0,008	>5000,000	71,1	Нет	Нет
21	0,008	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
22	0,008	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
23	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
24	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
25	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
26	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
27	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
28	0,008	>5000,000	65,8	Нет	Нет
29	0,008	>5000,000	55,3	Нет	Нет
30	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
31	0,008	>5000,000	60,5	Нет	Нет
32	0,008	>5000,000	50,0	Нет	Нет
33	0,008	>5000,000	52,6	Нет	Нет
34	0,009	54,627	73,7	Нет	Нет
35	0,009	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
36	0,009	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu- OEG-OEG	3
37	0,010	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
38	0,010	>5000,000	63,2	C20DA-γGlu	1
39	0,010	>5000,000	65,8	C20DA-γGlu	1
40	0,010	>5000,000	60,5	C20DA-γGlu-	25

				OEG-OEG	
41	0,010	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu- OEG-OEG	26
42	0,010	>5000,000	63,2	Her	Her
43	0,010	>5000,000	63,2	Her	Her
44	0,010	>5000,000	63,2	Her	Her
45	0,011	50,470	86,8	Her	Her
46	0,011	78,480	86,8	Her	Her
47	0,011	500,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
48	0,011	760,539	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
49	0,011	2981,000	81,6	Her	Her
50	0,011	>5000,000	65,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
51	0,011	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
52	0,011	>5000,000	63,2	Her	Her
53	0,011	>5000,000	63,2	Her	Her
54	0,012	46,194	81,6	Her	Her
55	0,012	63,776	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
56	0,012	103,250	73,7	Her	Her
57	0,012	590,397	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
58	0,012	>5000,000	21,1	Her	Her
59	0,012	>5000,000	26,3	Her	Her
60	0,012	>5000,000	68,4	C20DA- $\gamma$ Glu	1
61	0,012	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
62	0,012	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
63	0,012	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
64	0,012	>5000,000	63,2	Her	Her
65	0,012	>5000,000	57,9	Her	Her
66	0,012	>5000,000	60,5	Her	Her
67	0,013	116,497	71,1	C20DA- $\gamma$ Glu	1
68	0,013	254,722	68,4	C20DA- $\gamma$ Glu	1
69	0,013	680,331	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
70	0,013	2981,000	84,2	Her	Her
71	0,013	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
72	0,013	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
73	0,013	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
74	0,013	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu- OEG-OEG	14
75	0,013	>5000,000	65,8	Her	Her
76	0,014	>5000,000	13,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
77	0,014	>5000,000	65,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
78	0,014	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
79	0,014	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
80	0,015	44,303	15,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
81	0,015	138,500	84,2	Her	Her
82	0,015	612,158	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
83	0,015	815,473	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
84	0,015	2981,000	81,6	Her	Her

85	0,015	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
86	0,015	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
87	0,015	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
88	0,015	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
89	0,015	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu- OEG-OEG	20
90	0,016	58,530	81,6	Her	Her
91	0,016	839,591	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
92	0,016	932,795	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
93	0,016	>5000,000	28,9	Her	Her
94	0,016	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
95	0,016	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
96	0,016	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
97	0,016	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
98	0,017	66,880	86,8	Her	Her
99	0,017	364,198	71,1	C20DA- $\gamma$ Glu	1
100	0,017	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
101	0,017	>5000,000	63,2	Her	Her
102	0,018	>5000,000	71,1	Her	Her
103	0,018	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
104	0,018	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
105	0,018	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
106	0,018	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
107	0,019	646,950	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
108	0,019	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
109	0,020	2981,000	84,2	Her	Her
110	0,020	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
111	0,021	2981,000	89,5	Her	Her
112	0,021	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
113	0,022	2981,000	89,5	Her	Her
114	0,022	>5000,000	63,2	Her	Her
115	0,023	129,800	84,2	Her	Her
116	0,024	48,170	89,5	Her	Her
117	0,024	51,555	78,9	Her	Her
118	0,024	2981,000	84,2	Her	Her
119	0,024	>5000,000	65,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
120	0,025	>5000,000	57,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
121	0,026	2981,000	84,2	Her	Her
122	0,026	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
123	0,027	31,653	73,7	Her	Her
124	0,027	34,840	86,8	Her	Her
125	0,027	2981,000	86,8	Her	Her
126	0,027	>5000,000	63,2	C20DA- AMCHC- $\gamma$ Glu-OEG- OEG	1
127	0,028	107,400	92,1	Her	Her

128	0,028	130,300	34,2	Her	Her
129	0,029	366,900	89,5	Her	Her
130	0,030	>5000,000	57,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
131	0,031	33,760	92,1	Her	Her
132	0,031	2981,000	89,5	Her	Her
133	0,031	>5000,000	57,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
134	0,032	2981,000	86,8	Her	Her
135	0,033	68,400	86,8	Her	Her
136	0,033	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu- OEG-OEG	17
137	0,034	>5000,000	57,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
138	0,035	2981,000	86,8	Her	Her
139	0,035	2981,000	84,2	Her	Her
140	0,036	31,400	92,1	Her	Her
141	0,036	258,400	89,5	Her	Her
142	0,036	2981,000	84,2	Her	Her
143	0,038	2981,000	84,2	Her	Her
144	0,038	>5000,000	57,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
145	0,039	2981,000	89,5	Her	Her
146	0,040	2981,000	92,1	Her	Her
147	0,040	3108,878	86,8	Her	Her
148	0,040	>5000,000	26,3	Her	Her
149	0,040	>5000,000	28,9	Her	Her
150	0,040	>5000,000	89,5	Her	Her
151	0,041	44,920	84,2	Her	Her
152	0,041	212,700	89,5	Her	Her
153	0,041	>5000,000	60,5	C20DA- $\gamma$ Glu	1
154	0,042	2981,000	97,4	Her	Her
155	0,045	116,500	92,1	Her	Her
156	0,047	2981,000	86,8	Her	Her
157	0,047	2981,000	86,8	Her	Her
158	0,048	2981,000	92,1	Her	Her
159	0,048	>5000,000	63,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
160	0,050	2981,000	86,8	Her	Her
161	0,051	2981,000	86,8	Her	Her
162	0,051	>5000,000	31,6	Her	Her
163	0,053	2981,000	81,6	Her	Her
164	0,054	106,200	94,7	Her	Her
165	0,054	2981,000	86,8	Her	Her
166	0,056	2981,000	84,2	Her	Her
167	0,056	2981,000	92,1	Her	Her
168	0,062	>5000,000	92,1	Her	Her
169	0,063	2981,000	94,7	Her	Her
170	0,064	2981,000	84,2	Her	Her
171	0,064	>5000,000	86,8	Her	Her
172	0,066	2981,000	86,8	Her	Her
173	0,069	>5000,000	86,8	Her	Her

174	0,071	133,300	94,7	Нет	Нет
175	0,074	2981,000	89,5	Нет	Нет
176	0,076	2981,000	86,8	Нет	Нет
177	0,077	2981,000	84,2	Нет	Нет
178	0,080	2981,000	84,2	Нет	Нет
179	0,082	2981,000	89,5	Нет	Нет
180	0,082	>5000,000	26,3	Нет	Нет
181	0,082	>5000,000	63,2	Нет	Нет
182	0,085	100,100	94,7	Нет	Нет
183	0,088	2981,000	89,5	Нет	Нет
184	0,090	4495,564	86,8	Нет	Нет
185	0,090	>5000,000	86,8	Нет	Нет
186	0,091	>5000,000	86,8	Нет	Нет
187	0,093	2981,000	86,8	Нет	Нет
188	0,094	47,640	86,8	Нет	Нет
189	0,096	2981,000	89,5	Нет	Нет
190	0,097	2981,000	89,5	Нет	Нет
191	0,098	2981,000	89,5	Нет	Нет
192	0,098	>5000,000	86,8	Нет	Нет
193	0,099	>5000,000	84,2	Нет	Нет
194	0,112	3526,547	86,8	Нет	Нет
195	0,112	>5000,000	60,5	Нет	Нет
196	0,114	>5000,000	84,2	Нет	Нет
197	0,120	2981,000	86,8	Нет	Нет
198	0,122	3962,089	86,8	Нет	Нет
199	0,124	2981,000	89,5	Нет	Нет
200	0,126	38,156	81,6	C20DA- $\gamma$ Glu	1
201	0,126	4881,061	86,8	Нет	Нет
202	0,126	>5000,000	86,8	Нет	Нет
203	0,127	>5000,000	86,8	Нет	Нет
204	0,129	2981,000	86,8	Нет	Нет
205	0,130	3228,702	89,5	Нет	Нет
206	0,130	>5000,000	86,8	Нет	Нет
207	0,131	>5000,000	28,9	Нет	Нет
208	0,133	242,450	73,7	C20DA- $\gamma$ Glu	1
209	0,136	1020,000	89,5	Нет	Нет
210	0,137	>5000,000	63,2	Нет	Нет
211	0,151	2756,647	86,8	Нет	Нет
212	0,153	>5000,000	89,5	Нет	Нет
213	0,153	>5000,000	84,2	Нет	Нет
214	0,157	2981,000	86,8	Нет	Нет
215	0,161	>5000,000	86,8	Нет	Нет
216	0,164	2981,000	86,8	Нет	Нет
217	0,167	>5000,000	89,5	Нет	Нет
218	0,169	>5000,000	86,8	Нет	Нет
219	0,171	4246,488	86,8	Нет	Нет

220	0,182	>5000,000	86,8	Her	Her
221	0,184	>5000,000	63,2	C20DA-AMCHC-gGlu-OEG-OEG-K(C20DA-AMCHC-gGlu-OEG-OEG)	1
222	0,184	>5000,000	86,8	Her	Her
223	0,186	47,652	78,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
224	0,186	2981,000	86,8	Her	Her
225	0,186	>5000,000	65,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
226	0,186	>5000,000	86,8	Her	Her
227	0,187	4570,819	84,2	Her	Her
228	0,205	>5000,000	86,8	Her	Her
229	0,207	2981,000	89,5	Her	Her
230	0,208	>5000,000	89,5	Her	Her
231	0,209	>5000,000	65,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
232	0,213	>5000,000	86,8	Her	Her
233	0,220	>5000,000	63,2	(C20DA-OEG- $\gamma$ Glu-OEG) <sub>2</sub> -K-	1
234	0,227	>5000,000	71,1	Her	Her
235	0,233	1416,600	86,8	Her	Her
236	0,234	2239,417	86,8	Her	Her
237	0,235	4245,930	86,8	Her	Her
238	0,235	>5000,000	86,8	Her	Her
239	0,236	>5000,000	86,8	Her	Her
240	0,240	>5000,000	89,5	Her	Her
241	0,242	2291,534	86,8	Her	Her
242	0,248	>5000,000	86,8	Her	Her
243	0,018	3336,098	63,2	Her	Her
244	0,006	>5000,000	44,7	Her	Her
245	0,017	>5000,000	44,7	Her	Her
246	0,010	>5000,000	63,2	Her	Her
247	0,004	>5000,000	50,0	Her	Her
248	0,027	3587,646	71,1	Her	Her
249	0,006	>5000,000	63,2	Her	Her
250	0,011	>5000,000	63,2	Her	Her
251	0,006	>5000,000	63,2	Her	Her
252	0,006	>5000,000	65,8	Her	Her
253	0,004	>5000,000	60,5	Her	Her
254	0,006	>5000,000	63,2	Her	Her
255	0,007	>5000,000	65,8	Her	Her
256	0,007	>5000,000	50,0	Her	Her
257	0,016	2037,788	73,7	Her	Her
258	0,010	>5000,000	63,2	Her	Her

259	0,013	4324,040	86,8	Нет	Нет
260	0,011	4163,023	86,8	Нет	Нет
261	0,018	>5000,000	81,6	Нет	Нет
262	0,014	>5000,000	63,2	Нет	Нет
263	0,005	1283,849	81,6	Нет	Нет
264	0,006	3469,936	73,7	Нет	Нет
265	0,030	>5000,000	63,2	Нет	Нет
266	0,053	>5000,000	60,5	Нет	Нет
267	0,007	2490,994	84,2	Нет	Нет
268	0,014	>5000,000	65,8	Нет	Нет
269	0,005	>5000,000	81,6	Нет	Нет
270	0,003	1877,713	81,6	Нет	Нет
271	0,010	96,618	86,8	Нет	Нет
272	0,009	>5000,000	71,1	Нет	Нет
273	0,021	>5000,000	84,2	Нет	Нет
274	0,019	877,430	89,5	Нет	Нет
275	0,020	>5000,000	89,5	Нет	Нет
276	0,056	>5000,000	63,2	Нет	Нет
277	0,058	>5000,000	84,2	Нет	Нет
278	0,011	154,831	89,5	Нет	Нет
279	0,013	241,240	78,9	Нет	Нет
280	0,024	>5000,000	84,2	Нет	Нет
281	0,034	>5000,000	84,2	Нет	Нет
282	0,143	3880,504	73,7	Нет	Нет
283	0,035	>5000,000	86,8	Нет	Нет
284	0,028	590,750	92,1	Нет	Нет
285	0,157	>5000,000	89,5	Нет	Нет
286	0,025	138,873	92,1	Нет	Нет
287	0,055	>5000,000	89,5	Нет	Нет
288	0,030	>5000,000	86,8	Нет	Нет
289	0,005	3502,991	86,8	Нет	Нет
290	0,047	>5000,000	84,2	Нет	Нет
291	0,064	>5000,000	89,5	Нет	Нет
292	0,070	>5000,000	84,2	Нет	Нет
293	0,063	>5000,000	89,5	Нет	Нет
294	0,045	>5000,000	92,1	Нет	Нет
295	0,194	>5000,000	86,8	Нет	Нет
296	0,392	>5000,000	89,5	Нет	Нет
297	0,026	>5000,000	84,2	Нет	Нет
298	0,057	>5000,000	86,8	Нет	Нет
299	0,110	>5000,000	86,8	Нет	Нет
300	0,076	>5000,000	92,1	Нет	Нет
301	0,138	>5000,000	86,8	Нет	Нет
302	0,071	4332,084	81,6	Нет	Нет
303	0,103	>5000,000	86,8	Нет	Нет
304	0,139	>5000,000	84,2	Нет	Нет

305	0,085	>5000,000	92,1	Нет	Нет
306	0,003	>5000,000	44,7	Нет	Нет
307	0,010	>5000,000	44,7	Нет	Нет
308	0,014	>5000,000	63,2	Нет	Нет
309	0,025	>5000,000	63,2	Нет	Нет
310	0,003	>5000,000	50,0	Нет	Нет
311	0,060	>5000,000	78,9	Нет	Нет
312	0,012	>5000,000	71,1	Нет	Нет
313	0,004	>5000,000	63,2	Нет	Нет
314	0,008	>5000,000	63,2	Нет	Нет
315	0,012	>5000,000	63,2	Нет	Нет
316	0,012	>5000,000	65,8	Нет	Нет
317	0,004	>5000,000	60,5	Нет	Нет
318	0,009	>5000,000	63,2	Нет	Нет
319	0,018	>5000,000	65,8	Нет	Нет
320	0,009	>5000,000	63,2	Нет	Нет
321	0,317	>5000,000	63,2	Нет	Нет
322	0,014	1390,178	86,8	Нет	Нет
323	0,014	>5000,000	81,6	Нет	Нет
324	0,028	>5000,000	63,2	Нет	Нет
325	0,025	>5000,000	63,2	Нет	Нет
326	0,053	>5000,000	81,6	Нет	Нет
327	0,090	>5000,000	73,7	Нет	Нет
328	0,010	>5000,000	63,2	Нет	Нет
329	0,032	>5000,000	63,2	Нет	Нет
330	0,008	>5000,000	65,8	Нет	Нет
331	0,006	3566,754	84,2	Нет	Нет
332	0,007	>5000,000	81,6	Нет	Нет
333	0,236	107,471	63,2	Нет	Нет
334	0,013	>5000,000	71,1	Нет	Нет
335	0,015	>5000,000	84,2	Нет	Нет
336	0,029	738,478	89,5	Нет	Нет
337	0,019	1583,677	89,5	Нет	Нет
338	0,089	>5000,000	63,2	Нет	Нет
339	0,047	>5000,000	84,2	Нет	Нет
340	0,022	671,058	89,5	Нет	Нет
341	0,029	>5000,000	84,2	Нет	Нет
342	0,054	>5000,000	84,2	Нет	Нет
343	0,017	117,363	86,8	Нет	Нет
344	0,121	>5000,000	89,5	Нет	Нет
345	0,051	113,116	92,1	Нет	Нет
346	0,085	>5000,000	86,8	Нет	Нет
347	0,068	>5000,000	84,2	Нет	Нет
348	0,041	>5000,000	84,2	Нет	Нет
349	0,046	>5000,000	84,2	Нет	Нет
350	0,044	1180,470	92,1	Нет	Нет

351	0,943	>5000,000	86,8	Нет	Нет
352	0,040	1116,541	84,2	Нет	Нет
353	0,027	2918,791	89,5	Нет	Нет
354	0,091	>5000,000	86,8	Нет	Нет
355	0,140	>5000,000	86,8	Нет	Нет
356	0,079	>5000,000	86,8	Нет	Нет
357	0,115	>5000,000	86,8	Нет	Нет
358	0,071	>5000,000	81,6	Нет	Нет
359	0,145	>5000,000	86,8	Нет	Нет
360	0,165	>5000,000	84,2	Нет	Нет
361	0,006	0,913	76,3	Нет	Нет
362	0,007	18,150	86,8	Нет	Нет
363	0,010	1,771	71,1	Нет	Нет
364	0,010	13,585	84,2	Нет	Нет
365	0,012	1,211	86,8	Нет	Нет
366	0,013	12,090	89,5	Нет	Нет
367	0,014	0,563	89,5	Нет	Нет
368	0,015	0,997	89,5	Нет	Нет
369	0,017	2,477	84,2	Нет	Нет
370	0,017	10,304	73,7	C20DA- $\gamma$ Glu	1
371	0,019	3,029	92,1	Нет	Нет
372	0,020	3,941	84,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
373	0,020	7,712	86,8	Нет	Нет
374	0,021	12,000	89,5	Нет	Нет
375	0,022	0,403	92,1	Нет	Нет
376	0,022	12,022	81,6	Нет	Нет
377	0,024	0,243	81,6	Нет	Нет
378	0,027	0,893	76,3	C20DA- $\gamma$ Glu	1
379	0,029	0,458	89,5	Нет	Нет
380	0,031	0,162	86,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
381	0,032	7,608	86,8	Нет	Нет
382	0,034	5,124	92,1	Нет	Нет
383	0,034	5,935	92,1	Нет	Нет
384	0,036	1,090	92,1	Нет	Нет
385	0,036	7,003	89,5	Нет	Нет
386	0,039	7,354	78,9	C20DA- $\gamma$ Glu	1
387	0,040	0,992	94,7	Нет	Нет
388	0,043	4,006	84,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1
389	0,045	1,039	71,1	C20DA- $\gamma$ Glu	1
390	0,048	0,889	86,8	C20DA- $\gamma$ Glu	1
391	0,068	0,665	92,1	Нет	Нет
392	0,113	5,034	84,2	C20DA- $\gamma$ Glu	1

**Таблица 2.** В таблице 2 показано, что аналоги hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 3-392) с улучшенной активностью в отношении hAMY3R по сравнению с hAM<sub>15-52</sub> могут быть получены путем изменения аминокислоты K, присутствующей в hAM<sub>15-52</sub> в положении X<sub>11</sub>, на R, W или Cit. В таблице 2 дополнительно показано, что высокая селективность

(hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 пМ и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ) hAMY3R-аналогов hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 3-360) может быть достигнута путем устранения или снижения активности в отношении hAM1R с использованием положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и/или X<sub>38</sub>. Присоединение липидов в положении 1 выполняли на N-конце, а в других положениях липид присоединяли к эpsilon-N в Lys. АМСНС относится к транс-4-(минометил)циклогексанкарбоновой кислоте. ОЕГ относится к 8-амино-3,6-диоксаоктановойоиновой кислоте или 8Ado.

### *Пример 2*

Фибриллообразование определяли по общему протоколу определения физической стабильности аналогов пептидов. Данные по отдельным аналогам hAM<sub>15-52</sub> обобщены в таблице 3 ниже.

<b>ID</b>	<b>Максимальный сигнал ThT (%)</b>	<b>Идентичность (% ADM)*</b>
1	2,600	100,0
2	100	18,4
7	2,800	63,2
13	5,000	63,2
14	3,100	63,2
20	9,100	71,1
23	4,200	63,2
24	6,800	63,2
25	33,400	63,2
26	0,000	63,2
27	21,80	63,2
28	8,200	65,8
29	9,300	55,3
32	5,300	50,0
42	6,300	63,2
43	1,200	63,2
45	3,000	86,8
46	5,800	86,8
49	3,200	81,6
52	7,600	63,2
64	2,700	63,2
65	1,000	57,9
70	8,800	84,2
81	4,000	84,2
84	14,200	81,6
90	2,000	81,6
98	12,600	86,8
109	9,300	84,2
113	14,700	89,5
114	2,200	63,2
115	2,500	84,2
116	11,700	89,5
118	7,400	84,2
121	1,800	84,2

124	4,800	86,8
125	7,200	86,8
129	1,400	89,5
131	6,800	92,1
132	5,200	89,5
134	17,400	86,8
135	3,300	86,8
138	6,800	86,8
139	4,800	84,2
140	3,100	92,1
141	3,200	89,5
143	2,200	84,2
145	2,000	89,5
146	3,600	92,1
147	5,100	89,2
150	18,200	91,9
152	1,900	89,5
156	15,300	86,8
158	6,300	92,1
160	21,500	86,8
161	14,300	86,8
163	2,000	81,6
164	24,300	94,7
165	4,800	86,8
166	2,000	84,2
167	6,600	92,1
168	12,500	94,6
169	2,700	94,7
170	1,800	84,2
171	5,000	89,2
172	13,900	86,8
173	4,400	89,2
175	3,200	89,5
176	6,800	86,8
181	8,800	63,2
182	15,600	94,7
184	0,800	89,2
185	2,800	89,2
186	0,600	89,2
187	1,600	86,8
189	6,000	89,5
190	12,900	89,5
191	6,300	89,5
192	4,100	89,2
193	2,700	86,5
194	6,000	89,2

195	6,100	60,5
196	0,500	86,5
197	5,600	86,8
198	4,200	89,2
199	8,900	89,5
201	1,000	89,2
202	12,600	89,2
203	1,200	89,2
204	2,200	86,8
205	7,800	91,9
206	1,500	89,2
210	1,400	63,2
211	5,200	89,2
212	1,900	91,9
213	6,500	86,5
214	2,700	86,8
215	0,600	89,2
217	13,800	91,9
218	4,500	89,2
219	0,700	89,2
220	1,100	89,2
222	11,700	89,2
224	2,000	86,8
226	27,000	89,2
227	8,500	86,5
228	19,600	89,2
230	0,600	91,9
232	1,200	89,2
235	0,800	89,2
236	0,600	89,2
237	0,300	89,2
238	0,600	89,2
239	0,200	89,2
240	3,700	91,9
241	0,900	89,2
242	0,800	89,2
243	8,550	63,2
244	4,100	44,7
245	3,350	44,7
246	4,200	63,2
247	1,350	50,0
248	13,600	71,1
249	15,600	63,2
250	6,400	63,2
251	10,600	63,2
252	27,550	63,2

253	9,600	60,5
254	12,050	63,2
255	25,000	65,8
256	18,650	50,0
257	20,950	73,7
258	32,700	63,2
259	13,450	86,8
260	34,100	86,8
261	22,650	81,6
262	9,550	63,2
263	1,050	81,6
264	1,350	73,7
265	26,550	63,2
266	20,900	60,5
267	30,900	84,2
268	8,850	65,8
269	34,500	81,6
270	25,450	81,6
271	10,850	86,8
272	16,750	71,1
273	29,000	84,2
274	26,800	89,5
275	19,850	89,5
276	8,950	63,2
277	21,600	84,2
278	13,350	89,5
279	13,450	78,9
280	26,450	84,2
281	22,650	84,2
282	4,700	73,7
283	17,100	86,8
284	21,300	92,1
285	31,200	89,5
286	2,900	92,1
287	10,650	89,5
288	17,450	86,8
289	21,150	86,8
290	17,300	84,2
291	19,200	89,5
292	19,700	84,2
293	24,200	89,5
294	16,850	92,1
295	19,450	86,8
296	26,050	89,5
297	27,500	84,2
298	31,250	86,8

299	26,550	86,8
300	17,850	92,1
301	16,950	86,8
302	24,250	81,6
303	18,150	86,8
304	22,350	84,2
305	24,600	92,1
306	3,000	44,7
307	11,200	44,7
308	14,500	63,2
309	4,250	63,2
310	3,500	50,0
311	6,450	78,9
312	17,000	71,1
313	15,050	63,2
314	11,900	63,2
315	17,150	86,8
316	20,450	89,5
317	5,550	86,8
318	14,900	89,5
319	3,900	92,1
320	11,100	89,5
321	21,700	94,7
322	18,400	92,1
323	27,500	81,6
324	11,850	63,2
325	10,100	63,2
326	2,350	81,6
327	3,600	73,7
328	33,250	63,2
329	6,350	63,2
330	14,600	65,8
331	21,150	84,2
332	2,100	81,6
333	25,700	63,2
334	10,150	71,1
335	1,600	84,2
336	18,700	89,5
337	16,800	89,5
338	2,950	63,2
339	20,050	84,2
340	1,700	89,5
341	20,500	84,2
342	19,800	84,2
343	24,850	86,8
344	13,350	89,5

345	3,250	92,1
346	1,200	86,8
347	15,500	84,2
348	2,750	84,2
349	15,250	84,2
350	15,700	92,1
351	7,200	86,8
352	25,800	84,2
353	30,300	89,5
354	17,400	86,8
355	25,350	86,8
356	1,250	86,8
357	19,750	86,8
358	24,350	81,6
359	20,350	86,8
360	26,350	84,2
362	8,900	86,8
366	3,300	89,5
373	18,000	86,8
374	4,800	89,5
383	9,600	92,1
385	8,800	89,5
387	14,300	94,7
391	3,700	92,1

**Таблица 3.** Из таблицы 3 видно, что аналоги hAM<sub>15-52</sub> по изобретению сохраняют хорошие свойства hAM<sub>15-52</sub> в отношении фибриллообразования. Большинство данных по фибриллообразованию сопоставимы, а у некоторых соединений они даже лучше, чем у hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) при pH 7 (сигнал ThT 2,6%). Все данные о фибриллообразовании для тестируемых пептидов намного превосходят таковые у эталонного hAMY<sub>1-37</sub> (SEQ ID NO: 2) (сигнал ThT 100%).

### *Пример 3*

Определен эффект избранных аналогов hAM<sub>15-52</sub> при разовом введении на прием пищи у голодных крыс. Результаты обобщены в таблице 4 ниже.

ID	Дозировка	Среднее кумулятивное потребление пищи (г)	% от носителя	Достоверность относительно носителя
--	Носитель	44,4	100	NA
4	10 нмоль/кг	26,3	59,23	***
4	30 нмоль/кг	13,7	30,86	***
46	10 нмоль/кг	23,3	52,48	***
46	30 нмоль/кг	10,7	24,10	***
60	10 нмоль/кг	30,9	69,59	***
60	30 нмоль/кг	20,3	45,72	***
--	Носитель	40,7	100	Нет данных

78	10 нмоль/кг	13,7	33,66	***
69	10 нмоль/кг	7,13	17,52	***
70	10 нмоль/кг	24,9	61,18	***
85	10 нмоль/кг	18,6	45,70	***
124	10 нмоль/кг	24,2	59,46	***
93	10 нмоль/кг	19,1	46,93	***
--	Носитель	41,9	100	Нет данных
36	10 нмоль/кг	23,3	55,61	***
6	10 нмоль/кг	27,5	65,63	***

**Таблица 4.** В таблице 4 показано, что аналоги hAM<sub>15-52</sub> обладают сильными аноректическими эффектами в течение 48 часов после однократной подкожной инъекции у худых здоровых крыс (n=7-8), тем самым обеспечивая доказательство принципа. Тестовая однофакторная линейная модель Даннетта\*\*\*: P < 0,001 по сравнению с носителем (было проведено три независимых теста).

#### **Пример 4**

Определен эффект длительного введения избранных аналогов hAM<sub>15-52</sub> по изобретению у крыс с ожирением, вызванным диетой (DIO). Результаты обобщены в таблице 5 ниже.

ИД	Дозировка	Средний вес тела на 28-й день (граммы)	% от носителя	Достоверность относительно носителя
--	Носитель	716	100	Нет данных
46	1 нмоль/кг	674	94,13	***
46	3 нмоль/кг	620	86,59	***
46	10 нмоль/кг	618	86,31	***
--	Носитель	776	100	Нет данных
78	10 нмоль/кг	687	88,53	***

**Таблица 5.** В таблице 5 показано, что ежедневные подкожные инъекции SEQ ID NO: 46 или 78 вызывают значительное снижение массы тела у крыс с ожирением, вызванным диетой (n=10) после 28-дневного введения пептидов, тем самым обеспечивая доказательство концепции. Тестовая однофакторная линейная модель Даннетта\*\*\*: P < 0,001 по сравнению с носителем (было проведено два независимых теста).

#### **Пример 5**

Более глубокое исследование репрезентативных аминокислот в положениях X<sub>4</sub>, X<sub>11</sub>, X<sub>17</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> и соответствующее изменение активности. Результаты обобщены в таблице 6 ниже.

Аминокислота	Положение 4	Положение 11	Положение 17	Положение 37	Положение 38
Y	U	D	R	I	I
W	I	U	I	I	I

<b>T</b>	R	D	U	R	U
<b>Q</b>	D	D	U	U	U
<b>P</b>	D	D	D	I	U
<b>M</b>	I	D	U	U	I
<b>I</b>	I	D	U	U	U
<b>H</b>	D	D	I	I	U
<b>F</b>	I	D	U	I	I
<b>E</b>	D	D	D	U	U
<b>A</b>	U	D	U	U	U
<b>R</b>	D	R	U	U	U
<b>C</b>	I	D	D	U	N/A
<b>K</b>	D	D	U	U	U
<b>Нур</b>	N/A	N/A	N/A	N/A	R
<b>Cit</b>	N/A	U	N/A	N/A	N/A

**Таблица 6.** В таблице 6 показано, вызывает ли изменение аминокислот увеличение (I) активности, неизмененную активность (U) или снижение активности (D) в отношении hAMU3R по сравнению с эталонной (R) аминокислотой. N/A - нет данных.

**Таблица 7. СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ**

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	K	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
2	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
3	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
4	K	C	N	T	A	T	C	T	V	D	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
5	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	D	Q	I	Y	Q	F	T
6	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
7	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	A	Q	I	Y	Q	F	T
8	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	R	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
9	R	C	N	A	S	T	C	T	V	N	R	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
10	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
11	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	N	Q	F	T
12	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
13	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	A	I	Y	Q	F	T
14	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
15	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	R	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
16	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	N	F	L	Y	Q	F	T
17	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
18	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
19	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
20	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
21	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	N	Q	I	Y	Q	F	T
22	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	T	Q	F	T
23	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	A
24	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
25	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
26	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
27	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
28	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

29	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	-	Q	F
30	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
31	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
32	R	C	Q	T	S	T	C	T	V	A	R	L	A	E	Q	I	A	Q	Y	T
33	R	C	Q	A	S	T	C	T	V	A	Cit	L	A	E	Q	I	A	Q	Y	T
34	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
35	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Q	Q	F	T
36	K	C	K	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
37	K	C	N	T	A	T	C	T	V	A	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
38	K	C	N	T	A	T	C	T	V	N	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
39	R	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
40	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
41	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
42	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	A	F	T
43	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
44	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
45	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
46	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
47	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	Y	Q	I	Y	Q	F	T
48	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	Y	T
49	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
50	K	C	N	T	S	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
51	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
52	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
53	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
54	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
55	K	C	N	T	A	T	C	T	V	E	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
56	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
57	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	S
58	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
59	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
60	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
61	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
62	K	C	N	T	S	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
63	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
64	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
65	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	-	Q	F
66	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
67	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
68	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
69	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
70	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
71	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	Y	T
72	K	C	Q	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
73	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
74	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	K	Q	I	Y	Q	F	T

75	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
76	R	C	G	T	A	T	C	A	T	E	R	L	A	AAD	F	L	Q	R	S	-
77	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
78	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	A	Q	F	T
79	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	S
80	R	C	Q	T	A	T	C	A	T	E	R	L	A	H	F	L	Q	R	S	-
81	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
82	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
83	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	A
84	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
85	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	V	Q	F	T
86	K	C	N	T	A	T	C	T	V	A	R	L	A	H	Q	I	N	Q	F	T
87	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
88	K	C	N	T	S	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
89	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	K
90	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
91	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
92	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
93	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
94	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	Y
95	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
96	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
97	K	C	A	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
98	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
99	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
100	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
101	K	C	N	A	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
102	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
103	K	C	N	T	A	T	C	T	V	V	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
104	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	Y
105	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	A
106	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
107	K	C	N	T	A	T	C	T	V	A	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
108	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
109	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
110	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	E	Q	F	T
111	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
112	K	C	N	T	A	T	C	T	V	D	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
113	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
114	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	A	T
115	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
116	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
117	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
118	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
119	K	C	N	T	Aib	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
120	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T

121	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
122	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
123	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
124	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
125	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
126	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
127	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
128	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
129	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
130	K	C	N	T	A	T	C	T	V	D	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
131	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
132	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
133	K	C	N	T	A	T	C	T	V	A	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
134	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
135	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
136	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	K	Q	F	T
137	K	C	N	T	A	T	C	T	V	A	R	L	A	H	Q	I	N	Q	F	T
138	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
139	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
140	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
141	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
142	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
143	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
144	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	A	Q	F	T
145	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
146	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
147	G	C	R	I	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
148	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
149	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
150	G	C	R	W	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
151	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
152	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
153	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	E	Q	I	A	Q	F	T
154	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
155	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
156	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
157	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
158	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
159	K	C	N	T	A	T	C	T	V	I	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
160	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
161	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
162	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
163	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
164	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
165	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
166	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

167	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
168	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
169	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
170	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
171	G	C	R	W	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
172	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
173	G	C	R	M	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
174	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
175	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
176	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
177	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
178	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
179	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
180	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
181	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	-	F	T
182	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
183	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
184	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
185	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
186	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
187	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
188	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
189	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
190	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
191	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
192	G	C	R	M	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
193	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	H	Q	F	T
194	K	C	R	M	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
195	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	-	Q	T
196	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
197	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
198	G	C	R	I	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
199	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
200	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
201	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
202	G	C	R	W	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
203	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
204	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
205	K	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
206	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
207	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	H	S	S
208	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
209	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
210	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	A	Y	Q	F	T
211	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
212	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

213	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	W	Q	F	T
214	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
215	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
216	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
217	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	L	Y	Q	F	T
218	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
219	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
220	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
221	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
222	G	C	R	M	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
223	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
224	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
225	K	C	N	T	L	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
226	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
227	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	H	Q	F	T
228	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	H	Q	F	T
229	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
230	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
231	K	C	N	T	Y	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
232	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
233	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
234	K	C	N	T	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	Q	F	T
235	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
236	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
237	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
238	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
239	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
240	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
241	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
242	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
243	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	A	Q	I	Y	Q	F	T
244	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	Cit	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
245	R	C	N	A	S	T	C	T	V	N	Cit	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
246	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
247	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	Cit	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
248	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
249	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	A
250	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
251	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
252	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
253	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	-
254	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
255	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
256	R	C	Q	T	S	T	C	T	V	A	Cit	L	A	E	Q	I	A	Q	Y	T
257	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
258	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

259	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
260	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
261	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
262	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
263	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
264	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
265	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	-
266	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
267	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
268	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
269	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
270	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
271	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
272	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
273	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
274	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
275	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
276	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	A	T
277	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
278	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
279	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
280	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
281	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
282	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
283	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
284	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
285	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
286	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
287	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
288	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
289	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
290	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
291	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
292	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
293	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
294	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
295	G	C	R	I	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
296	G	C	R	W	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
297	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
298	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
299	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
300	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
301	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
302	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
303	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
304	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

305	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	Cit	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
306	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	W	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
307	R	C	N	A	S	T	C	T	V	N	W	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
308	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	A	I	Y	Q	F	T
309	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	A	Q	F	T
310	K	C	N	T	S	T	C	T	V	A	W	L	A	D	Q	I	T	Q	F	S
311	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	N	F	L	Y	Q	F	T
312	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
313	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	A
314	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
315	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
316	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
317	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	-
318	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
319	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
320	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
321	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
322	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
323	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
324	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
325	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
326	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
327	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
328	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
329	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	-
330	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
331	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
332	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
333	K	C	N	A	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	E	Q	I	Y	Q	F	T
334	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
335	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
336	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
337	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
338	K	C	N	T	A	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	A	T
339	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
340	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
341	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
342	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
343	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
344	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
345	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
346	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
347	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
348	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
349	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
350	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T

351	G	C	R	I	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
352	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
353	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
354	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
355	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
356	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
357	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
358	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
359	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
360	G	C	R	T	G	T	C	T	V	Q	W	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
361	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
362	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
363	K	C	N	F	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	Q	F	T
364	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
365	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
366	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
367	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
368	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
369	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
370	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
371	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
372	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	N	Q	I	Y	Q	F	T
373	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
374	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
375	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
376	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
377	G	C	R	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
378	K	C	N	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
379	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
380	G	C	R	F	A	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
381	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
382	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
383	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
384	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
385	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
386	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	N	F	L	Y	Q	F	T
387	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
388	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
389	K	C	N	F	A	T	C	A	T	Q	R	L	A	N	F	L	V	Q	F	T
390	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T
391	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	Q	I	Y	Q	F	T
392	G	C	R	F	G	T	C	T	V	Q	R	L	A	H	F	L	Y	Q	F	T

Продолжение таблицы 7.

ID	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
1	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	G	Y
2	N	N	F	-	G	A	I	L	S	S	T	N	V	G	S	N	T	Y

3	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
4	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
5	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
6	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	K	G	Hyp
7	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
8	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
9	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
10	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	E	V	G	S	N	G	Hyp
11	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
12	D	K	D	K	D	N	K	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
13	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
14	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
15	D	K	D	K	A	N	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
16	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
17	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Hyp
18	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	E	V	G	S	N	G	P
19	N	N	F	G	A	-	I	L	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
20	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
21	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
22	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
23	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
24	A	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
25	D	K	D	A	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
26	D	K	D	K	A	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
27	D	K	D	K	D	N	A	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
28	D	K	D	K	D	N	V	A	P	A	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
29	T	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
30	D	K	D	K	D	N	V	-	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
31	D	K	D	K	D	N	V	-	A	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
32	D	K	D	K	D	Q	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	S	Hyp
33	D	K	D	K	D	Q	V	A	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
34	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
35	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
36	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
37	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
38	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
39	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
40	D	K	D	K	K	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
41	D	K	D	K	D	K	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
42	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
43	D	K	A	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
44	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	Y	N	E	G	S	N	G	Hyp
45	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
46	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Hyp
47	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
48	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp

49	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Hyp
50	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
51	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
52	D	K	D	K	D	A	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
53	D	K	D	K	D	N	V	A	A	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
54	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
55	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
56	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	S	N	T	Y
57	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
58	N	N	F	G	A	-	I	L	S	S	T	K	V	G	S	N	T	Y
59	N	N	F	G	A	-	I	L	P	S	T	K	V	G	S	N	G	Y
60	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
61	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
62	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
63	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	A	V	G	S	N	G	Hyp
64	D	A	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
65	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
66	D	K	D	K	D	N	V	S	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
67	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Hyp
68	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	E	V	G	S	N	G	Hyp
69	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	S	Hyp
70	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Hyp
71	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
72	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
73	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	Q	V	G	S	N	G	Hyp
74	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
75	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
76	-	S	F	(N Me) G	A	-	(N Me) I	L	S	S	T	E	V	G	S	N	T	Hyp
77	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
78	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
79	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
80	-	S	F	(N Me) G	A	-	(N Me) I	L	S	S	T	E	V	G	S	N	T	Hyp
81	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	N	G	Hyp
82	N	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
83	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
84	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	N	G	Y
85	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
86	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
87	D	K	N	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
88	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
89	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
90	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	N	G	Hyp
91	D	K	N	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp

92	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
93	N	N	F	G	A	-	I	A	P	S	T	K	V	G	S	N	G	Y
94	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
95	N	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
96	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	T	Hyp
97	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
98	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	N	G	Y
99	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
100	D	K	D	K	D	Q	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
101	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
102	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Y
103	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
104	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
105	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
106	A	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
107	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
108	D	K	D	K	A	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
109	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
110	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
111	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
112	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
113	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Hyp
114	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
115	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Hyp
116	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Y
117	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
118	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Hyp
119	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
120	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	S	Hyp
121	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Hyp
122	D	K	A	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
123	D	K	D	G	A	-	I	A	P	R	T	K	I	G	S	Q	G	Y
124	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Hyp
125	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Hyp
126	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
127	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Hyp
128	N	N	F	G	A	-	I	A	P	S	T	K	I	G	P	N	G	Y
129	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Y
130	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
131	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Y
132	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	Q	G	Hyp
133	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
134	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	N	G	Hyp
135	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Hyp
136	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
137	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp

138	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Y
139	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	N	G	Hyp
140	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	Q	G	Y
141	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	Q	G	Hyp
142	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	N	G	Y
143	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
144	D	K	D	K	D	P	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
145	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Hyp
146	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	Q	G	Hyp
147	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
148	N	N	F	G	A	-	I	L	S	S	T	K	I	G	S	N	G	Y
149	N	N	F	G	A	-	I	L	P	S	T	K	V	G	P	N	G	Y
150	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
151	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	N	G	Hyp
152	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Hyp
153	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
154	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	G	Y
155	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	Q	G	Y
156	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
157	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	N	G	Hyp
158	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	S	P	Q	G	Hyp
159	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
160	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Y
161	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
162	N	N	F	G	A	-	I	L	P	S	T	K	I	G	P	N	G	Y
163	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	N	G	Hyp
164	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	Q	G	Y
165	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Hyp
166	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	N	G	Hyp
167	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	Q	G	Hyp
168	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
169	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	G	Hyp
170	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	N	G	Hyp
171	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
172	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	N	G	Y
173	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
174	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	Q	G	Y
175	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	N	G	Hyp
176	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Y
177	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	N	G	Y
178	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Hyp
179	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Hyp
180	N	N	F	G	A	-	I	L	P	S	T	K	I	G	S	N	T	Y
181	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
182	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	S	P	Q	G	Y
183	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Y

184	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	W
185	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	W	Hyp
186	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	Y	HYP
187	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Hyp
188	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	N	G	Y
189	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	Q	G	Hyp
190	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Y
191	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Y
192	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
193	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
194	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
195	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
196	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
197	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Hyp
198	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
199	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	Q	G	Y
200	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
201	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	H	Hyp
202	D	K	D	K	D	N	V	A	P	S	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
203	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	P	Hyp
204	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	N	G	Hyp
205	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
206	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	K	Hyp
207	N	N	F	G	A	-	I	L	P	S	T	K	I	G	S	N	G	Y
208	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	S	N	T	Y
209	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	Q	G	Y
210	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
211	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	F	Hyp
212	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
213	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
214	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	Q	G	Hyp
215	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	M
216	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	Q	G	Hyp
217	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
218	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	A	Hyp
219	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	H	Hyp
220	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	W	Hyp
221	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
222	D	K	D	K	D	N	V	A	P	S	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
223	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
224	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Hyp
225	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
226	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	W
227	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
228	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
229	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Hyp

230	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Y
231	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
232	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	Q	Hyp
233	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
234	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	G	Y
235	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	P
236	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	M	Hyp
237	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	M
238	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	F	Hyp
239	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	F
240	D	K	D	K	D	N	V	A	P	S	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
241	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	A
242	N	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	R
243	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
244	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
245	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
246	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
247	D	K	D	K	A	N	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
248	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
249	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
250	D	K	D	A	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
251	D	K	D	K	D	N	A	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
252	D	K	D	K	D	N	V	A	P	A	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
253	T	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
254	D	K	D	K	D	N	V	P	P	T	-	N	V	G	S	N	G	Hyp
255	D	K	D	K	D	N	V	A	P	T	-	N	V	G	S	N	G	Hyp
256	D	K	D	K	D	Q	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	S	Hyp
257	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
258	D	K	A	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
259	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
260	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Hyp
261	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Hyp
262	D	K	D	K	D	N	V	A	A	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
263	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
264	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	S	N	T	Y
265	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
266	D	K	D	K	D	N	V	S	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
267	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Hyp
268	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
269	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	N	G	Y
270	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	N	G	Hyp
271	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	N	G	Y
272	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Y
273	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
274	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
275	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Hyp

276	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
277	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Hyp
278	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Y
279	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
280	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Hyp
281	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Hyp
282	D	K	D	G	-	A	I	A	P	R	T	K	I	G	S	Q	G	Y
283	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Hyp
284	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Hyp
285	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Y
286	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Y
287	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	Q	G	Hyp
288	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	N	G	Hyp
289	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Hyp
290	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	N	G	Hyp
291	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	Q	G	Hyp
292	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
293	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Hyp
294	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	Q	G	Hyp
295	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
296	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
297	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	N	G	Hyp
298	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
299	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	N	G	Hyp
300	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	S	P	Q	G	Hyp
301	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
302	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	N	G	Hyp
303	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Hyp
304	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	N	G	Hyp
305	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	Q	G	Hyp
306	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
307	N	K	D	K	A	Q	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
308	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
309	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
310	D	K	D	K	A	N	V	S	P	P	T	E	V	G	P	N	S	Hyp
311	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
312	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Hyp
313	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
314	D	K	D	K	A	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
315	D	K	D	K	D	N	A	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
316	D	K	D	K	D	N	V	A	P	A	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
317	T	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
318	D	K	D	K	D	N	V	P	P	T	-	N	V	G	S	N	G	Hyp
319	D	K	D	K	D	N	V	A	P	T	-	N	V	G	S	N	G	Hyp
320	D	K	A	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
321	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	Y	N	E	G	S	N	G	Hyp

322	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
323	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Hyp
324	D	K	D	K	D	A	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
325	D	K	D	K	D	N	V	A	A	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
326	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
327	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	S	N	T	Y
328	D	A	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
329	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
330	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
331	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	N	G	Hyp
332	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	N	G	Y
333	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
334	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Y
335	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
336	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
337	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Hyp
338	D	K	D	K	D	N	V	A	P	P	T	N	V	G	S	N	G	Hyp
339	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Hyp
340	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	Q	G	Y
341	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Hyp
342	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Hyp
343	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Hyp
344	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Y
345	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	Q	G	Y
346	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Y
347	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	N	G	Hyp
348	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	N	G	Y
349	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Hyp
350	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	Q	G	Hyp
351	D	K	F	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	S	P	Q	T	Hyp
352	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	N	G	Hyp
353	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Hyp
354	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
355	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	N	G	Hyp
356	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Y
357	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Hyp
358	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	S	P	N	G	Hyp
359	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Hyp
360	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	S	P	N	G	Hyp
361	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
362	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
363	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Y
364	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Y
365	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Y
366	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	S	P	N	G	Y
367	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	N	G	Y

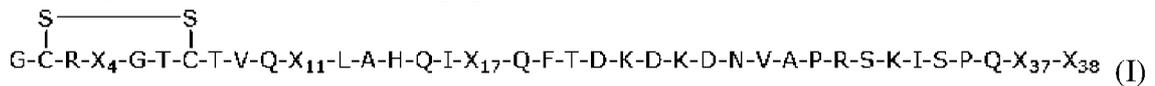
368	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
369	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
370	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	E	V	G	S	N	G	Y
371	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	S	P	N	G	Y
372	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
373	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	N	G	Y
374	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	V	G	P	Q	G	Y
375	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	G	P	Q	G	Y
376	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	S	N	G	Y
377	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
278	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	S	N	G	Y
379	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Y
380	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y
381	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	N	G	Y
382	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	G	P	Q	G	Y
383	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	N	I	S	P	N	G	Y
384	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	V	S	P	N	G	Y
385	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	S	P	N	G	Y
386	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	V	G	P	Q	G	Y
387	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Y
388	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	N	I	G	P	Q	G	Y
389	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	S	K	I	G	P	Q	G	Y
390	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Y
391	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	I	G	P	Q	G	Y
392	D	K	D	K	D	N	V	A	P	R	T	K	V	G	P	Q	G	Y

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль, содержащие 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) с hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 pM и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ, при этом аминокислоту в положении X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; X<sub>11</sub> представляет собой R, W или Cit, и где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, и дополнительно, где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% гомологии (идентичности) с hAM<sub>1-552</sub> (SEQ ID NO: 1).

2. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

3. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, содержащая аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или его производное с по меньшей мере 50% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, при этом в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

4. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 с последовательностью SEQ ID NO: 3-360 или его производное с по меньшей мере 50%

гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% гомологии с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% гомологии с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), где в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

5. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 с последовательностью SEQ ID NO: 3-360 или его производное с по меньшей мере 90% гомологии (идентичностью) с любой из SEQ ID NO: 3-360, предпочтительно, по меньшей мере 95% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% гомологии с любой из SEQ ID NO: 3-360, при условии, что в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

6. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где по меньшей мере в двух положениях из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

7. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где все положения X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> выбирают следующим образом:

X<sub>4</sub> выбирают из Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

8. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C.

9. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F.

10. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, M или F.

11. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>17</sub> выбирают из W или H.

12. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>11</sub> представляет собой R.

13. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из пп.1-12 для применения в

качестве лекарственного средства.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по.1-12, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно одно или несколько вспомогательных веществ.

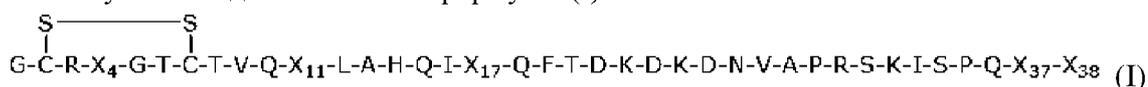
По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,  
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль, содержащая 38 аминокислот (X<sub>1</sub>-X<sub>38</sub>) с hAMY3R-EC<sub>50</sub>≤250 pM и hAM1R-EC<sub>50</sub>≥25 нМ, причем аминокислоту в положении X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; X<sub>11</sub> представляет собой R, W или Cit, и где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении, и дополнительно, где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 50% идентичности с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

2. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где аналог hAM<sub>15-52</sub> имеет по меньшей мере 60% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 70% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 80% идентичности с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1).

3. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, содержащая аминокислотную последовательность формулы (I):



где

X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit;

X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K;

X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении;

или его производное с по меньшей мере 50% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 95% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, где, в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

4. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 с

последовательностью SEQ ID NO: 3-57, 60-75, 77-79, 81-92, 94-127, 129-147, 150-161, 163-179, 181-206, 208-243, 246-305 или 308-360 или производное любого из них с по меньшей мере 50% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 55% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 60% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 65% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, предпочтительно, по меньшей мере 70% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 75% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, более предпочтительно, по меньшей мере 80% идентичности с hAM<sub>15-52</sub>, например, по меньшей мере 90% идентичности с hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1), при этом в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

5. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 с последовательностью SEQ ID NO: 3-57, 60-75, 77-79, 81-92, 94-127, 129-147, 150-161, 163-179, 181-206, 208-243, 246-305 или 308-360 или его производное с по меньшей мере 90% идентичности с любой из SEQ ID NO: 3-57, 60-75, 77-79, 81-92, 94-127, 129-147, 150-161, 163-179, 181-206, 208-243, 246-305 или 308-360, предпочтительно, по меньшей мере 95% идентичности с любой из SEQ NO: 3-57, 60-75, 77-79, 81-92, 94-127, 129-147, 150-161, 163-179, 181-206, 208-243, 246-305 или 308-360, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 97% идентичности с любой из SEQ ID NO: 3-57, 60-75, 77-79, 81-92, 94-127, 129-147, 150-161, 163-179, 181-206, 208-243, 246-305 или 308-360, при условии, что в производном X<sub>11</sub> выбирают из R, W или Cit; X<sub>17</sub> выбирают из Y, W, T, Q, M, I, H, F, A, R или K; X<sub>4</sub> выбирают из F, Y, W, T, M, I, A или C; X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K; X<sub>38</sub> выбирают из Нур, Y, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K; и дополнительно, где по меньшей мере в одном из положений X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> или X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

6. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где по меньшей мере в двух положениях из X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> не находится аминокислота, присутствующая в hAM<sub>15-52</sub> (SEQ ID NO: 1) в указанном положении.

7. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где все положения X<sub>4</sub>, X<sub>37</sub> и X<sub>38</sub> выбирают следующим образом:

X<sub>4</sub> выбирают из Y, W, T, M, I, A или C;

X<sub>37</sub> выбирают из Y, S, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R, C или K;

X<sub>38</sub> выбирают из Нур, W, T, Q, P, M, I, H, F, E, A, R или K;

8. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>4</sub> выбирают из F, W, M, I или C.

9. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где X<sub>37</sub> выбирают из G, Y, W, P, H или F.

10. Аналог hAM<sub>15-52</sub> или его производное по любому из предшествующих пп., где

$X_{38}$  выбирают из Нур, Y, W, M или F.

11. Аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное по любому из предшествующих пп., где  $X_{17}$  выбирают из W или H.

12. Аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное по любому из предшествующих пп., где  $X_{11}$  представляет собой R.

13. Аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное по любому из пп.1-12 для применения в качестве лекарственного средства.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая аналог  $hAM_{15-52}$  или его производное по.1-12, фармацевтически приемлемый носитель и необязательно один или несколько вспомогательных веществ.