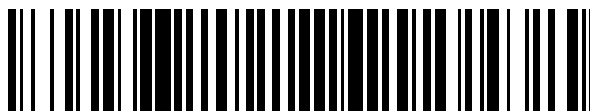


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 486**

51 Int. Cl.:

C07K 14/435

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013** **PCT/US2013/046228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013** **WO13192129**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013** **E 13731619 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016** **EP 2864351**

54 Título: **Análogos de glucagón que muestran actividad de receptor de GIP**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201261662868 P

22.10.2012 US 201261716878 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.02.2017

73 Titular/es:

**INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND
TECHNOLOGY CORPORATION (100.0%)**

**351 West 10th Street
Indianapolis, IN 46202, US**

72 Inventor/es:

DIMARCHI, RICHARD D.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 602 486 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Análogos de glucagón que muestran actividad de receptor de GIP

5 ANTECEDENTES

[0001] De acuerdo con los datos más recientes de la National Diabetes Fact Sheet of the American Diabetes Association, 23,6 millones de niños y adultos en los Estados Unidos padecen diabetes. Cada año, se diagnostican 1,6 millones de nuevos casos de diabetes en personas de 20 años o más. Según un estudio publicado recientemente en el Journal of the American Medical Association, más de dos tercios de los adultos en los Estados Unidos tienen sobrepeso o son obesos (Flegal et al, JAMA 303 (3): 235-241 (2010)) y más de un tercio de esta población es obesa.

[0002] Las hormonas incretinas, el péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), son hormonas peptídicas naturales. Tanto GLP-1 como GIP estimulan la síntesis y secreción de insulina de una manera dependiente de la glucosa y no producen hipoglucemia (véase, por ejemplo, Nauck et al, J. Clin Endocrinol Metab 76: 912-917 (1993) y Irwin et al., Regul Pept 153: 70-76 (2009)).

[0003] GLP-1 ha demostrado ser eficaz como terapia adyuvante para la diabetes y está asociado con la pérdida de peso. Lo que no queda claro acerca de la terapia dirigida a GIP, sin embargo, es si se conseguirá un tratamiento exitoso de la diabetes y la obesidad a través de antagonizar los efectos de esta hormona (por ejemplo, a través del antagonismo del receptor de GIP) o por medio de imitar o potenciar los efectos de GIP.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA

[0004] La presente invención se refiere a un péptido tal como se define en el conjunto de reivindicaciones.

[0005] La presente invención también se refiere a un dímero o multímero que comprende dos o más péptidos tal como se define en las reivindicaciones.

[0006] La presente invención se refiere además a un conjugado que comprende un péptido tal como se define en las reivindicaciones.

[0007] La presente invención se refiere además a un péptido, un dímero o multímero, o un conjugado tal como se define en las reivindicaciones, para utilizar en la reducción de la ganancia de peso o la inducción de la pérdida de peso en un sujeto con necesidad del mismo, así como para utilizar en el tratamiento de la diabetes.

[0008] En el presente documento se proporcionan péptidos que son péptidos agonistas de GIP contemplados para utilizar en el tratamiento de sujetos con necesidad de los mismos, por ejemplo con diabetes y obesidad.

[0009] El glucagón natural no activa el receptor de GIP, y normalmente tiene aproximadamente un 1% de la actividad de GLP-1 natural en el receptor de GLP-1. En algunas realizaciones, los péptidos son análogos de glucagón que comprenden una estructura basada en la secuencia de aminoácidos del glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1), pero que difieren en una o más posiciones en comparación con la SEQ ID NO: 1, en los que las diferencias, o modificaciones, aumentan la actividad agonista del análogo en el receptor de GIP. Dichos análogos de glucagón tendrán una actividad agonista en el receptor de GIP mayor que la del glucagón natural y, en algunos aspectos, mayor que la de GIP natural. En algunas o cualquier realización, el agonista de GIP tiene un porcentaje de potencia de GIP de al menos el 0,1%. En algunos o cualquier aspecto de la presente descripción, el análogo de glucagón muestra, además, actividad agonista en uno o ambos de los receptores de glucagón y el receptor de GLP-1. Por consiguiente, en este documento se proporcionan agonistas de GIP, coagonistas de GIP-GLP-1, coagonistas de GIP-glucagón y triagonistas de GIP-GLP-1-glucagón.

[0010] En realizaciones de ejemplo, la selectividad del péptido agonista de GIP de la presente descripción para el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP es menos de 100 veces. En algunas o cualquier realización, el péptido agonista de GIP tiene un porcentaje de potencia de GIP de menos de 20 veces o 10 veces diferente (mayor o menor) que el porcentaje de potencia del glucagón y/o el porcentaje de potencia de GLP-1.

[0011] En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón que comprende (i) un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 1 (por ejemplo, His), (ii) un aminoácido protector de DPP-IV en la posición 2, opcionalmente, ácido aminoisobutírico, (iii) un aminoácido que comprende un grupo acilo o alquilo no natural, opcionalmente en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 37-43, opcionalmente en el que el grupo acilo o alquilo no natural está unido a dicho aminoácido a través de un espaciador; (iv) un aminoácido alfa, alfa disustituido o un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 20, y (v) hasta diez (por ejemplo, hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) modificaciones de aminoácidos adicionales en relación con la SEQ ID NO: 1.

[0012] En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón que comprende (i) un aminoácido seleccionado del

grupo que consiste en: Ala, Leu, Ile, Val, norvalina, homoserina, Met, y metionina sulfona en la posición 3 del análogo; (iv) un aminoácido acilado o alquilado en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 37-43, opcionalmente en el que el grupo acilo o alquilo no natural está unido a dicho aminoácido a través de un espaciador; (iii) un aminoácido de estabilidad de la hélice alfa en una o más de las posiciones 16-21, y (v) hasta diez (por ejemplo, hasta 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9) modificaciones de aminoácidos adicionales en relación con la SEQ ID NO: 1. En realizaciones de ejemplo, cuando el análogo de glucagón carece de un grupo hidrófilo, el análogo de glucagón muestra un porcentaje de potencia de GIP de al menos el 0,1% (por ejemplo, al menos 1%, al menos 10%, al menos 20%). En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón tiene una selectividad de menos de 100 veces (por ejemplo, menos de 50 veces, menos de 25 veces, menos de 10 veces) para el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP. En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón muestra una EC50 en el receptor de GLP-1 que es de menos de 100 veces (por ejemplo, menos de 50 veces, menos de 25 veces, menos de 10 veces) de su EC50 en el receptor de GIP.

[0013] A lo largo de la solicitud, todas las referencias a una posición de aminoácido particular por número (por ejemplo, la posición 28) se refieren al aminoácido en esa posición en el glucagón natural (SEQ ID NO: 1) o la posición de aminoácido correspondiente en cualquier análogo del mismo. Por ejemplo, una referencia en este documento a la "posición 28" significaría la posición correspondiente 27 para un análogo de glucagón en la que el primer aminoácido de la SEQ ID NO: 1 ha sido eliminado. Del mismo modo, una referencia en este documento a la "posición 28" significaría la posición correspondiente 29 de un análogo de glucagón en la que se ha añadido un aminoácido antes del N-terminal de la SEQ ID NO: 1.

[0014] La descripción también proporciona un péptido que comprende

(a) la secuencia de:

HX₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPPS (SEQ ID NO: 66)

en la que:

X₂ es AIB;

X₃ es Gln o un aminoácido que comprende una estructura de cadena lateral de la estructura I, II, o III, como se describe en el presente documento;

X₁₀ es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18;

X₁₅ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp;

X₁₆ es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys,

X₁₇ es Arg, His, Gln;

X₁₈ es Arg o Ala;

X₁₉ es Ala o aminoácido alfa, alfa-disustituido ;

X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala;

X₂₁ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu;

X₂₇ es Leu, Ala, Nle, o Met;

X₂₈ es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu);

X₂₉ es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val;

X₃₀ es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

X₃₅ es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys);

en la que, cuando X₂₈ es un aminoácido ácido, X₃₅ es un aminoácido básico;

opcionalmente, en la que, cuando X₂₈ es Asp, entonces X₂₉ no es Gly,

en la que, cuando X₁₀ es Tyr, el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo alquilo o acilo C12 a C18, y, en la que, opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41, en la que el aminoácido C-terminal del péptido está amidado;

o

(b) la secuencia SEQ ID NO: 66 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) modificaciones de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 66, en la que el péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y, el receptor de GLP-1 humano y/o el receptor de glucagón humano.

[0015] La presente descripción también proporciona un péptido que comprende

(a) la secuencia de:

X₁X₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPPS (SEQ ID NO: 67)

en la que:

X₁ es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, opcionalmente, una His o derivado de His;

X₂ es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB);
 X₃ se selecciona del grupo que consiste en Glu, Ala, Leu, Ile, Nle, Val, NorVal, homoserina, Met, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, acetil-Lys;
 X₁₀ es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18;
 5 X₁₅ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp;
 X₁₆ es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; (por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys)
 X₁₇ es Arg, His, Gln;
 X₁₈ es Arg o Ala;
 10 X₁₉ es Ala o aminoácido alfa, alfa-disustituido; X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala;
 X₂₁ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu;
 X₂₇ es Leu, Ala, Nle, o Met;
 X₂₈ es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu);
 15 X₂₉ es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val;
 X₃₀ es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly
 X₃₅ es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys);

en la que, cuando X₂₈ es un aminoácido ácido, X₃₅ es un aminoácido básico;

opcionalmente, en la que, cuando X₂₈ es Asp, entonces X₂₉ no es Gly,
 en la que, cuando X₁₀ es Tyr, el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, y, en la que, opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41,
 en la que el aminoácido C-terminal del péptido está amidado;

o

(b) la secuencia SEQ ID NO: 67 con hasta 3 modificaciones de aminoácidos en relación a la SEQ ID NO: 67, en la que péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y, el receptor de GLP-1 humano y/o el receptor de glucagón humano.

[0016] En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 67 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) modificaciones de aminoácidos, X₂₉ no es Gly cuando X₂₈ es Asp. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia SEQ ID NO: 66 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, o 3) aminoácidos, con respecto a SEQ ID NO: 66, (i) X₁ es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, (ii) X₂ es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, (iii) el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y (iv) el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, cuando X₁₀ es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41.

[0017] En realizaciones de ejemplo, los péptidos agonistas de GIP comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 19, 21-26, 28, 287, 289-294, 296, 520, 522 a 527, y 529, o cualquiera de las SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, y 41. En algunas realizaciones, los péptidos agonistas de GIP comprenden una estructura basada en una secuencia parental que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 298, 299, 300, 301, 303, 305, 306, 309, 531, 532, 533, 534, 536, 538, 539, y 542, pero difiere de la secuencia parental en una o más posiciones, tal como se describe adicionalmente en este documento. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden una estructura basada en una secuencia parental, que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 298, 299, 300, 301, 303, 305, 306, 309, 531, 532, 533, 534, 536, 538, 539, y 542, pero difiere de la secuencia parental en una o más posiciones, el aminoácido en la posición 29 no es Gly cuando el aminoácido en la posición 28 es Asp. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden una estructura basada en una secuencia parental, que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 298, 299, 300, 301, 303, 305, 306, 309, 531, 532, 533, 534, 536, 538, 539, y 542, pero difiere de la secuencia parental en una o más posiciones, (i) el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, (ii) el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, (iii) el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y (iv) el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41.

[0018] La presente invención proporciona por consiguiente un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 18. La descripción también proporciona un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 43.

[0019] La descripción también proporciona un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una cualquiera de las SEQ ID NOs: 100-282; SEQ ID NOs: 333-515.

[0020] La descripción también proporciona un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 15-28, 34, 36, 39, 42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 283 -296, 302, 304, 307, 310, 311, 312, 320, 321, 330-332, 516-529, 535, 537, 540, 543, 544, 545, 553, 554, y 563-565.

[0021] La descripción también proporciona un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en una cualquiera de las SEQ ID NOs: 29-42, 297-310, y 530-543.

[0022] En el presente documento, se proporcionan péptidos adicionales que comprenden una de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: mencionadas anteriormente con hasta tres (por ejemplo, uno, dos, tres) modificaciones de aminoácidos. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 29 no es Gly cuando el aminoácido en la posición 28 es Asp. En aspectos de ejemplo, (i) el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, (ii) el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, (iii) el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y (iv) el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41.

[0023] También se proporcionan en el presente documento dímeros y multímeros que comprenden dos o más péptidos agonistas de GIP de la presente descripción. En el presente documento se proporcionan adicionalmente conjugados que comprenden un péptido agonista de GIP de las presente descripción y un grupo conjugado. En algunos aspectos, el conjugado es un polipéptido de fusión que comprende el péptido agonista de GIP de la presente descripción fusionado a un péptido heterólogo. La presente descripción también proporciona kits que comprenden los péptidos agonistas de GIP, dímeros, multímeros, o conjugados de la presente descripción (o una combinación de los mismos).

[0024] La presente descripción también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los péptidos agonistas de GIP, dímeros, multímeros, o conjugados de la presente descripción (o una combinación de los mismos) y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas son preferiblemente estériles y adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas se contemplan para su uso en procedimientos de tratamiento o prevención de la diabetes o la obesidad, o afecciones médicas asociadas con la diabetes o la obesidad. Por consiguiente, en realizaciones de ejemplo, la presente descripción proporciona un procedimiento para reducir el aumento de peso o inducir la pérdida de peso, un procedimiento de tratamiento o prevención de la diabetes o la obesidad, y un procedimiento para inducir la parálisis temporal del tracto intestinal. Otras aplicaciones de los análogos de péptidos y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos se proporcionan en la siguiente descripción.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025]

La Figura 1 representa un gráfico del cambio en el peso corporal (%) en función del tiempo de ratones DIO inyectados subcutáneamente con un vehículo de control, un péptido de SEQ ID NO: 18, un péptido de SEQ ID NO: 29, o un péptido de SEQ ID NO: 10.

La Figura 2 representa un gráfico del cambio total en el peso corporal (tal como se midió en el día 14) de ratones DIO inyectados subcutáneamente con un vehículo de control, un péptido de SEQ ID NO: 10, un péptido de SEQ ID NO: 18, un péptido de SEQ ID NO: 43, un péptido de SEQ ID NO: 44, un péptido de SEQ ID NO: 45, un péptido de SEQ ID NO: 46, un péptido de SEQ ID NO: 47, o un péptido de SEQ ID NO: 48.

La Figura 3 representa un gráfico de la ingesta total de alimentos (tal como se midió en el día 14) de ratones DIO inyectados subcutáneamente con un vehículo de control, un péptido de SEQ ID NO: 10, un péptido de SEQ ID NO: 18, un péptido de SEQ ID NO: 43, un péptido de SEQ ID NO: 44, un péptido de SEQ ID NO: 45, un péptido de SEQ ID NO: 46, un péptido de SEQ ID NO: 47, o un péptido de SEQ ID NO: 48.

La Figura 4 representa un gráfico de la variación de los niveles de glucosa en sangre (mg/dl; niveles de Día 14 - niveles de Día 0) de ratones DIO inyectados subcutáneamente con un vehículo de control, un péptido de SEQ ID NO: 10, un péptido de la SEQ ID NO: 18, un péptido de SEQ ID NO: 43, un péptido de SEQ ID NO: 44, un péptido de SEQ ID NO: 45, un péptido de SEQ ID NO: 46, un péptido de SEQ ID NO: 47, o un péptido de SEQ ID NO: 48.

La Figura 5 representa un gráfico de la variación en la masa grasa (g; niveles de Día 14 - niveles de Día 0) de ratones DIO inyectados subcutáneamente con un vehículo de control, un péptido de SEQ ID NO: 10, un péptido de SEQ ID NO: 18, un péptido de SEQ ID NO: 43, un péptido de SEQ ID NO: 44, un péptido de SEQ ID NO: 45, un péptido de SEQ ID NO: 46, un péptido de SEQ ID NO: 47, o un péptido de SEQ ID NO: 48.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0026] La presente invención se refiere a un péptido tal como se define en el conjunto de reivindicaciones.

[0027] La presente invención también se refiere a un dímero o multímero que comprende dos o más péptidos tal como se define en las reivindicaciones.

[0028] La presente invención se refiere además a un conjugado que comprende un péptido tal como se define en las reivindicaciones.

[0029] La presente invención se refiere además a un péptido, un dímero o multímero, o un conjugado tal como se define en las reivindicaciones, para utilizar en la reducción de la ganancia de peso o la inducción de la pérdida de

peso en un sujeto con necesidad del mismo, así como para utilizar en el tratamiento de la diabetes.

[0030] La presente descripción proporciona péptidos agonistas de GIP (por ejemplo, análogos de glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1) (también referidos como "análogos de glucagón"), análogos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 19-22, 24-26, y 28 o cualquiera de las SEQ ID NOs: 23, 27, y 29-42) que presentan actividad agonista en el receptor de GIP. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "péptido" incluye una secuencia de 2 o más aminoácidos y por lo general menos de 100, o menos de 50 aminoácidos. Los aminoácidos pueden ser de origen natural o codificados o no naturales o no codificados. Los aminoácidos de origen no natural se refieren a aminoácidos que no se producen de forma natural *in vivo*, pero que, sin embargo, se pueden incorporar en las estructuras peptídicas descritas en el presente documento. "No codificado", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un aminoácido que no es un L-isómero de cualquiera de los siguientes 20 aminoácidos: Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr. El término "péptido agonista de GIP" se refiere a un compuesto que se une y activa la señalización aguas abajo del receptor de GIP. El péptido agonista GIP puede tener cualquiera de los niveles de actividad en el receptor de GIP (por ejemplo, nivel absoluto actividad o nivel relativo de actividad), selectividad por el receptor de GIP, o porcentaje de la potencia de GIP, descritos en este documento. Véase, por ejemplo, la sección titulada *Actividad del receptor de GIP*. Sin embargo, este término no debe interpretarse como una limitación de que el compuesto tiene actividad en sólo el receptor de GIP. Más bien, los péptidos agonistas de GIP de la presente descripción pueden mostrar actividades adicionales en otros receptores, tal como se describe adicionalmente en este documento. Los péptidos agonistas de GIP, por ejemplo, pueden presentar actividad agonista en el receptor de GLP-1 y/o el receptor de glucagón.

ACTIVIDAD DE LOS PÉPTIDOS EN ESTE DOCUMENTO DESCRITOS

Actividad de recepción de GIP

[0031] En algunas o cualquiera de las realizaciones, los péptidos de la presente descripción presentan una EC₅₀ para la activación del receptor de GIP que está en el intervalo nanomolar. En realizaciones de ejemplo, la EC₅₀ del péptido en el receptor de GIP es de menos de 1000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM. En algunas realizaciones, la EC₅₀ del péptido en el receptor de GIP es de aproximadamente 100 nM o menos, por ejemplo, aproximadamente 75 nM o menos, aproximadamente 50 nM o menos, aproximadamente 25 nM o menos, aproximadamente 10 nM o menos, aproximadamente 5 nM o menos, o aproximadamente 1 nM o menos. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción muestra una EC₅₀ para la activación del receptor de GIP que está en el intervalo picomolar. En realizaciones de ejemplo, la EC₅₀ del péptido agonista de GIP en el receptor de GIP es de menos de 1000 pM, menos de 900 pM, menos de 800 pM, menos de 700 pM, menos de 600 pM, menos de 500 pM, menos de 400 pM, menos de 300 pM, menos de 200 pM. En algunas realizaciones, la EC₅₀ del péptido en el receptor de GIP es de aproximadamente 100 pM o menos, por ejemplo, aproximadamente 75 pM o menos, aproximadamente 50 pM o menos, aproximadamente 25 pM o menos, aproximadamente 10 pM o menos, aproximadamente 5 pM o menos, o aproximadamente 1 pM o menos. El término "aproximadamente" tal como se utiliza en este documento significa mayor o menor que el valor o intervalo de valores indicados en un 10 por ciento, pero no se pretende designar cualquier valor o intervalo de valores sólo a esta definición más amplia. Cada valor o intervalo de valores precedidos por el término "aproximadamente" también pretende abarcar la realización del valor absoluto o intervalo de valores indicados.

[0032] Los procedimientos adecuados para la determinación de la EC₅₀ de un péptido para la activación de un receptor, por ejemplo, el receptor de GIP, se conocen en la técnica. Un ejemplo de ensayo *in vitro*, en el que la inducción de AMPc como se representa por la actividad de luciferasa se mide en células HEK293 que sobreexpresan el receptor de GIP, se describe en el presente documento en el Ejemplo 2.

[0033] En algunas o cualquiera de las realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran mayor actividad en el receptor de GIP, en comparación con el glucagón humano natural. El glucagón natural (SEQ ID NO: 1) no activa el receptor de GIP; el glucagón natural muestra esencialmente el 0% (por ejemplo, menos del 0,001%, menos del 0,0001%) de la actividad de GIP natural en el receptor de GIP. La actividad relativa del péptido en el receptor de GIP en relación con el glucagón natural se calcula como la relación inversa de (EC₅₀ del péptido de la presente descripción/EC₅₀ de glucagón natural) x 100%.

[0034] La actividad relativa de un péptido en el receptor de GIP en comparación con GIP natural se calcula como la relación inversa de (EC₅₀ del péptido de la presente descripción/EC₅₀ del GIP natural) x 100% (un valor denominado también en este documento como "porcentaje de potencia de GIP").

[0035] En algunas o cualquiera de las realizaciones de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de GIP que es de al menos o aproximadamente el 0,1%. En realizaciones de ejemplo, los péptidos muestran al menos o aproximadamente el 0,5%, al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 5%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 20%, al menos o aproximadamente 30%, al menos o aproximadamente 40%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 60%, al menos o aproximadamente 70%, al menos o

aproximadamente 80%, al menos o aproximadamente 90%, o al menos o aproximadamente 100% de la actividad de GIP natural en el receptor de GIP.

[0036] En algunas realizaciones de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción muestran actividad en el receptor de GIP que es mayor que la de GIP natural. En realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP presenta un porcentaje de potencia de GIP de al menos o aproximadamente 125%, al menos o aproximadamente 150%, al menos o aproximadamente 175%, al menos o aproximadamente 200%, al menos o aproximadamente 300%, al menos o aproximadamente 400%, al menos o aproximadamente 500%, al menos o aproximadamente 600%, al menos o aproximadamente 700%, al menos o aproximadamente 800%, al menos o aproximadamente 900%, o al menos o aproximadamente 1.000%. En algunas realizaciones, los péptidos agonistas de GIP descritos en este documento muestran un porcentaje de potencia de GIP de no más del 1.000% o no más del 10.000%.

[0037] En algunos aspectos, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de GIP dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10.000 por ciento, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 por ciento, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10.000 por ciento, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10.000 por ciento, o de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5.000 por ciento, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5.000 por ciento, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5.000 por ciento, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 por ciento.

Coagonistas

[0038] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción es un péptido coagonista en la medida en que activa el receptor de GIP y un segundo receptor diferente del receptor de GIP.

Coagonistas de GIP/GLP-1

[0039] A modo de ejemplo, el péptido de la presente descripción en algunos aspectos muestra actividad tanto en el receptor de GIP como en el receptor de GLP-1 ("coagonistas de los receptores de GLP-1/GIP"). En algunos aspectos, los péptidos muestran actividad en los receptores de GLP-1 y GIP, pero la actividad de glucagón se ha reducido significativamente o destruido, por ejemplo, mediante una modificación de aminoácido en la posición 3. Por ejemplo, la sustitución en esta posición por un aminoácido ácido, básico o hidrófobo (ácido glutámico, ornitina, norleucina) reduce la actividad de glucagón. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido agonista de GIP es un péptido que presenta aproximadamente el 10% o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, o aproximadamente 0,1% o menos) de la actividad de glucagón natural en el receptor de glucagón.

[0040] En algunas o cualquiera de las realizaciones, la EC₅₀ del péptido de la presente descripción en el receptor de GIP está dentro de aproximadamente 50 veces o menos, aproximadamente 40 veces o menos, aproximadamente 30 veces o menos, aproximadamente 20 veces o menos, o aproximadamente 10 veces o menos, o aproximadamente 5 veces o menos diferente (mayor o menor) de su EC₅₀ en el receptor de GLP-1. Por ejemplo, la EC₅₀ en el receptor de GIP puede ser 10 veces mayor o 10 veces menor que la EC₅₀ en el receptor de GLP-1. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el porcentaje de potencia de GIP del péptido de la presente descripción es menor que o aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10 o 5 veces diferente (mayor o menor) de su porcentaje de potencia de GLP-1.

[0041] Por consiguiente, el péptido de la presente descripción tiene una selectividad de menos de 100 veces para el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP. Tal como se utiliza en este documento, el término "selectividad" de una molécula de un primer receptor con respecto a un segundo receptor se refiere a la siguiente relación: EC₅₀ de la molécula en el segundo receptor dividido por la EC₅₀ de la molécula en el primer receptor. Por ejemplo, una molécula que tiene una EC₅₀ de 1 nM en un primer receptor y una EC₅₀ de 100 nM en un segundo receptor tiene una selectividad de 100 veces para el primer receptor en relación con el segundo receptor. En realizaciones de ejemplo, la selectividad del péptido de la presente descripción para el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP es menos de 100 veces (por ejemplo, menos de o aproximadamente 90 veces, menos de o aproximadamente 80 veces, menos que o aproximadamente 70 veces, menos de o aproximadamente 60 veces, menos de o aproximadamente 50 veces, menos de o aproximadamente 40 veces, menos de o aproximadamente 30 veces, menos de o aproximadamente 20 veces, menos de o aproximadamente 10 veces, de menos de o aproximadamente 5 veces).

[0042] En algunas o cualquiera de las realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran mayor actividad en el receptor de GLP-1, en comparación con el glucagón humano natural. El glucagón natural tiene aproximadamente un 1% de la actividad de GLP-1 natural en el receptor de GLP-1. La actividad relativa de un péptido en el receptor de GLP-1 con respecto al glucagón natural se calcula como la relación inversa de (EC₅₀ del péptido de la presente descripción/EC₅₀ de glucagón natural) x 100%.

[0043] La actividad relativa de un péptido en el receptor de GLP-1 en comparación con el GLP-1 natural se calcula

como la relación inversa de (EC50 del péptido de la presente descripción/EC50 de GLP-1 natural) x 100% (un valor que se refiere en este documento como "porcentaje de potencia de GLP-1").

[0044] En algunas o cualquiera de las realizaciones de las presentes divulgaciones, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de GLP-1 de al menos o aproximadamente el 0,1%. En realizaciones de ejemplo, los péptidos muestran un porcentaje de potencia de GLP-1 de al menos o aproximadamente el 0,5%, al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 5%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 20%, al menos o aproximadamente 30%, al menos o aproximadamente 40%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 60%, al menos o aproximadamente 70%, al menos o aproximadamente 80%, al menos o aproximadamente 90%, o al menos o aproximadamente 100%.

[0045] En algunas realizaciones de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción muestran actividad en el receptor de GLP-1 que es mayor que la de GLP-1 natural. En realizaciones de ejemplo, el péptido de la presente descripción presenta un porcentaje de potencia de GLP-1 de al menos o aproximadamente 125%, al menos o aproximadamente 150%, al menos o aproximadamente 175%, al menos, o aproximadamente 200%, al menos o aproximadamente 300 %, al menos o aproximadamente 400%, al menos o aproximadamente 500%, al menos o aproximadamente 600%, al menos o aproximadamente 700%, al menos o aproximadamente 800%, al menos o aproximadamente 900%, o al menos o aproximadamente 1.000 %. En algunas realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de GLP-1 de no más de 1.000% o no más de 10.000%.

Coagonistas de GIP/glucagón

[0046] A modo de otro ejemplo, el péptido de la presente descripción, en algunos aspectos, muestra actividad tanto en el receptor de GIP como en el receptor de glucagón ("coagonistas de los receptores de glucagón/GIP"). En algunas realizaciones, la actividad de GLP-1 se ha reducido significativamente o destruido, por ejemplo, mediante una modificación de aminoácido en la posición 7, por ejemplo, la sustitución con Ile, una delección del aminoácido o aminoácidos C-terminal al aminoácido en posición 27 o 28, produciendo un péptido de 27 o 28 aminoácidos, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción es un péptido que muestra aproximadamente el 10% o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, o aproximadamente 0,1% o menos) de la actividad de GLP-natural 1 en el receptor de GLP-1.

[0047] En algunas o cualquiera de las realizaciones, la EC50 del péptido de la presente descripción en el receptor de GIP está dentro de aproximadamente 50 veces o menos, aproximadamente 40 veces o menos, aproximadamente 30 veces o menos, aproximadamente 20 veces o menos, o aproximadamente 10 veces o menos, o aproximadamente 5 veces o menos diferente (mayor o menor) de su EC50 en el receptor de glucagón. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el porcentaje de potencia de GIP del péptido de la presente descripción es menor que o aproximadamente 50, 40, 30, 20, 10 o 5 veces diferente (mayor o menor) de su porcentaje de potencia de glucagón.

[0048] En algunas realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran mayor actividad en el receptor de glucagón, en comparación con el glucagón humano natural. La actividad relativa de un péptido en el receptor de glucagón en comparación con el glucagón natural se calcula como la relación inversa de (EC50 del péptido de la presente descripción/EC50 de glucagón natural) x 100% (un valor que se refiere en este documento como "porcentaje de potencia de glucagón").

[0049] En algunas realizaciones de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de glucagón de al menos o aproximadamente el 0,1%. En realizaciones de ejemplo, los péptidos muestran un porcentaje de potencia de glucagón de al menos o aproximadamente el 0,5%, al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 5%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 20%, al menos o aproximadamente 30%, al menos o aproximadamente 40%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 60%, al menos o aproximadamente 70%, al menos o aproximadamente 80%, al menos o aproximadamente 90%, o al menos o aproximadamente el 100%.

[0050] En algunas realizaciones de la presente descripción, los péptidos de la presente descripción muestran actividad en el receptor de glucagón que es mayor que la del glucagón natural. En realizaciones de ejemplo, el péptido de la presente descripción presenta un porcentaje de potencia de glucagón de al menos o aproximadamente 125%, al menos o aproximadamente 150%, al menos o aproximadamente 175%, al menos, o aproximadamente 200%, al menos o aproximadamente 300%, al menos o aproximadamente 400%, al menos o aproximadamente 500%, al menos o aproximadamente 600%, al menos o aproximadamente 700%, al menos o aproximadamente 800%, al menos o aproximadamente 900%, o al menos o aproximadamente 1.000%. En algunas realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran un porcentaje de potencia de glucagón de no más de 1.000% o no más de 10.000%.

Triagonistas

[0051] En algunas realizaciones, los péptidos de la presente descripción muestran actividad en dos o más receptores, a parte del receptor de GIP. Por consiguiente, la presente descripción proporciona en algunos aspectos péptidos triagonistas de GIP. En algunos aspectos, los péptidos de la presente descripción muestran actividad en cada uno de los receptores de glucagón, GIP y GLP-1 ("triagonistas de glucagón/GIP/GLP-1").

[0052] En algunas realizaciones, la EC50 del péptido de la presente descripción en el receptor de GIP es dentro de 50 veces o menos, 20 veces o menos, o 10 veces o menos diferente (mayor o menor) que la EC50 del péptido de la presente descripción en (a) el receptor de GLP-1, (b) el receptor de glucagón, o ambos. En algunas realizaciones, la EC50 del péptido de la presente descripción en el receptor de GIP es de aproximadamente 40 veces o menos, aproximadamente 30 veces o menos, aproximadamente 20 veces o menos diferente (mayor o menor) de su EC50 en el receptor de GLP-1, y opcionalmente menos de aproximadamente 50 veces diferente de su EC50 en el receptor de glucagón. En algunas realizaciones, el porcentaje de potencia GIP del péptido de la presente descripción es menos de o aproximadamente 50 veces, 20 veces o 10 veces diferente (mayor o menor) de (a) su porcentaje de potencia GLP-1, (b) su porcentaje de potencia de glucagón, o ambos. En algunas realizaciones, el porcentaje de potencia de GIP del péptido de la presente descripción es de menos de aproximadamente 40 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 20 veces diferente (mayor o menor) de su porcentaje de potencia de GLP-1, y, opcionalmente, de menos de aproximadamente 50 veces diferente de su porcentaje de potencia de glucagón. En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción no tiene una selectividad de al menos 100 veces por el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP. En realizaciones de ejemplo, la selectividad del péptido de la presente descripción para el receptor de GLP-1 humano frente al receptor de GIP es menos de 100 veces (por ejemplo, menos de o aproximadamente 90 veces, menos de o aproximadamente 80 veces, menos de o aproximadamente 70 veces, menos de o aproximadamente 60 veces, menos de o aproximadamente 50 veces, menos de o aproximadamente 40 veces, menos de o aproximadamente 30 veces, menos de o aproximadamente 20 veces, menos de o aproximadamente 10 veces, menos de o aproximadamente 5 veces).

Agonismo de GIP en ausencia de agonismo de GLP-1 y agonismo de glucagón

[0053] En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción muestra actividad en sólo el receptor de GIP, y no en cualquier otro receptor, por ejemplo, el receptor de GLP-1, el receptor de glucagón. En realizaciones de ejemplo, el péptido de la presente descripción muestra actividad en el receptor de GIP, y la actividad de glucagón y GLP-1 se ha reducido significativamente o destruido, por ejemplo, mediante modificaciones de aminoácidos en las posiciones 3 y 7. En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción es un péptido que muestra un porcentaje de potencia de GLP-1 de aproximadamente 10% o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, o aproximadamente 0,1% o menos). En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción es un péptido que muestra un porcentaje de potencia de glucagón de aproximadamente 10% o menos (por ejemplo, aproximadamente 5% o menos, o aproximadamente 1% o menos, o aproximadamente 0,1% o menos).

Actividad de conjugados

[0054] En algunas o cualquiera de las realizaciones, cuando el péptido de la presente descripción se conjuga con un grupo heterólogo (por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, un polietilenglicol)), tal como se describe adicionalmente en este documento, el péptido de la presente descripción presenta una disminución de la actividad (por ejemplo, un porcentaje de potencia más bajo o una EC50 más alta) que cuando el péptido de la presente descripción está en una forma libre o no conjugada. Por lo tanto, se contempla que cuando cualquiera de los niveles de actividad absolutos anteriores (por ejemplo, porcentaje de potencia de GIP, porcentaje de potencia de GLP-1 o porcentaje de potencia de glucagón, pero no proporciones relativas) se aplica a un péptido en forma conjugada, por ejemplo, pegilado, dichos niveles de actividad absolutos se reducen en aproximadamente 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces o 100 veces, y que dichos niveles de actividad reducidos un número de veces se contemplan dentro del alcance de la descripción. A la inversa, cuando no está conjugado, el péptido de la presente descripción presenta un porcentaje de potencia de GIP que es aproximadamente 10 veces, aproximadamente 20 veces, aproximadamente 30 veces, aproximadamente 40 veces, aproximadamente 50 veces, aproximadamente 100 veces o más mayor que la potencia del péptido de la presente descripción cuando se conjuga con un grupo heterólogo (por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, un polietilenglicol)).

ESTRUCTURA DE LOS PÉPTIDOS EN ESTE DOCUMENTO DESCRITOS

Análogos de glucagón

[0055] En algunas realizaciones, los péptidos de la presente descripción son estructuralmente similares al glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1), por ejemplo, es un análogo del glucagón humano natural (también denominado en este documento como "análogo de glucagón" o "péptido análogo de glucagón"). Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "análogo de glucagón" y "péptido análogo de glucagón", y similares, se refieren a péptidos que son estructuralmente similares al glucagón humano natural y estos términos no implican necesariamente que los péptidos activan el receptor de glucagón.

[0056] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción es un análogo de glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1) que comprende una secuencia de aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, pero que difiere de SEQ ID NO: 1, puesto que la secuencia de aminoácidos del análogo de glucagón comprende uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, y en algunos casos, 16 o más (por ejemplo, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, etc.), modificaciones de aminoácidos especificadas u opcionales. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende un total de 1, hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9 o hasta 10 modificaciones de aminoácidos adicionales (por ejemplo, además de las modificaciones de aminoácidos especificadas), en relación a la secuencia de glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1). En algunas o cualquiera de las realizaciones, las modificaciones son cualquiera de las descritas en el presente documento, por ejemplo, acilación, alquilación, pegilación, truncamiento en C-terminal, sustitución del aminoácido en una o más de las posiciones 1, 2, 3, 7, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 y 29.

[0057] Tal como se utiliza en el presente documento una "modificación de aminoácido" se refiere a (i) una sustitución de un aminoácido de la SEQ ID NO: 1 por un aminoácido diferente (aminoácido de origen natural o codificado o no codificado o no natural), (ii) una adición de un aminoácido (aminoácido de origen natural o codificado o no codificado o no natural), a la SEQ ID NO: 1 o (iii) una delección de uno o más aminoácidos de la SEQ ID NO: 1.

[0058] En algunas o cualquiera de las realizaciones, la sustitución de aminoácido es una sustitución conservativa de aminoácidos, por ejemplo, una sustitución conservativa de aminoácido en una o más de las posiciones 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 o 29. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustitución conservativa de aminoácidos" se define en este documento como la sustitución de un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares, por ejemplo, tamaño, carga, hidrofobicidad, hidrofiliicidad y/o aromaticidad, e incluye intercambios dentro de uno de los cinco grupos siguientes:

I. Residuos pequeños alifáticos, no polares o ligeramente polares:

Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

II. Residuos polares cargados negativamente y sus amidas y ésteres:

Asp, Asn, Glu, Gln, ácido cisteico y ácido homocisteico;

III. Residuos polares cargados positivamente:

His, Arg, Lys; Ornitina (Orn)

IV. Residuos grandes, alifáticos, no polares:

Met, Leu, Ile, Val, Cys, norleucina (Nle), homocisteína

V. Residuos grandes aromáticos:

Phe, Tyr, Trp, acetil fenilalanina

[0059] En realizaciones alternativas, la sustitución de aminoácido no es una sustitución conservativa de aminoácidos, por ejemplo, es una sustitución no conservativa de aminoácidos.

[0060] Tal como se utiliza en este documento, el término "aminoácido cargado" se refiere a un aminoácido que comprende una cadena lateral que está cargada negativamente (es decir, desprotonada) o cargada positivamente (es decir, protonada) en solución acuosa a pH fisiológico. Por ejemplo los aminoácidos cargados negativamente incluyen ácido aspártico, ácido glutámico, ácido cisteico, ácido homocisteico y ácido homoglutámico, mientras que los aminoácidos cargados positivamente incluyen arginina, lisina e histidina. Los aminoácidos cargados incluyen los aminoácidos cargados entre los 20 aminoácidos codificados, así como los aminoácidos atípicos o de origen no natural o no codificados. Tal como se utiliza en este documento, el término "aminoácido ácido" se refiere a un aminoácido que comprende un segundo grupo ácido (que no sea el ácido alfa carboxílico del aminoácido), incluyendo, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico o ácido sulfónico en la cadena lateral.

[0061] En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 25% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos del glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1). En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 85 %, al menos un 90% o mayor que un 90% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del péptido de la presente descripción que tiene el % de identidad de secuencia anteriormente mencionado es la secuencia de aminoácidos de longitud completa del péptido descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del péptido de la presente descripción que tiene el % de identidad de secuencia anteriormente mencionado es sólo una parte de la secuencia de aminoácidos del péptido descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente un % de identidad de secuencia A o superior con una secuencia de aminoácidos de referencia de al menos 5 aminoácidos contiguos (por ejemplo, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10 aminoácidos) de la SEQ ID NO: 1, donde la secuencia de aminoácidos de referencia comienza con el aminoácido en la posición C de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido en la posición D de la SEQ ID NO : 1, en la que A es 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99; C es 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, o 28 y D es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29. Se contemplan cualquier y todas las posibles combinaciones de los parámetros anteriores, incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, cuando A es 90% y C y D son 1 y 27, o 6 y 27, u 8 y 27, o 10 y 27, o 12 y 27, o 16 y 27.

[0062] Los análogos de glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1) descritos en el presente documento pueden comprender una cadena principal peptídica de cualquier número de aminoácidos, es decir, puede ser de cualquier longitud de péptido. En algunas realizaciones, los péptidos descritos en este documento son de la misma longitud que la SEQ ID NO: 1, es decir, tienen 29 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento es más largo que 29 aminoácidos de longitud, por ejemplo, el péptido descrito en el presente documento comprende una extensión C-terminal de 1-21 aminoácidos, tal como se describe adicionalmente en este documento. Por consiguiente, el péptido de la presente descripción, en algunas realizaciones, es de 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento es de hasta 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento es más largo que 29 aminoácidos de longitud (por ejemplo, mayor que 50 aminoácidos, (por ejemplo, al menos o aproximadamente 60, al menos o aproximadamente 70, al menos o aproximadamente 80, al menos o aproximadamente 90, al menos o aproximadamente 100, al menos o aproximadamente 150, al menos o aproximadamente 200, al menos o aproximadamente 250, al menos o aproximadamente 300, al menos o aproximadamente 350, al menos o aproximadamente 400, al menos o aproximadamente 450, al menos o aproximadamente 500 aminoácidos de longitud) debido a la fusión con otro péptido. En otras realizaciones, el péptido descrito en el presente documento es de menos de 29 aminoácidos de longitud, por ejemplo, 28, 27, 26, 25, 24, 23, aminoácidos.

[0063] De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, el péptido de la presente descripción es un análogo de glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1) que comprende una secuencia de aminoácidos basada en la SEQ ID NO: 1, cuya secuencia comprende una o más modificaciones de aminoácidos que afectan la actividad de GIP, la actividad de glucagón, y/o la actividad de GLP-1, mejoran la estabilidad, por ejemplo, mediante la reducción de la degradación del péptido (por ejemplo, mediante la mejora de la resistencia a las proteasas de DPP-IV), mejoran la solubilidad, aumentan la semivida, retrasan la aparición de la acción, amplían la duración de la acción en el receptor de GIP, glucagón o GLP-1, o una combinación de cualquiera de los anteriores. Tales modificaciones de aminoácidos, además de otras modificaciones, se describen más adelante, y cualquiera de estas modificaciones se puede aplicar individualmente o en combinación.

AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO ACILO NO NATURAL

[0064] De acuerdo con algunas o cualquiera de las realizaciones, los péptidos agonistas de GIP que son análogos de glucagón (SEQ ID NO: 1) comprenden un aminoácido que comprende un grupo acilo no natural (denominado en este documento como un "aminoácido acilado", independientemente de cómo se prepara, por ejemplo, mediante la incorporación de un aminoácido acilado previamente en el péptido, o acilación del péptido después de la síntesis). En algunos o cualquiera de los aspectos, el aminoácido acilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 37, 38, 39, 40, 41, 42, o 43 del análogo de glucagón. En aspectos de ejemplo, el aminoácido acilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 40 del análogo de glucagón o en cualquiera de las posiciones 10, 13, 14, 16, 17, o 40 del análogo de glucagón. En aspectos de ejemplo, el aminoácido acilado se encuentra en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40. En aspectos de ejemplo, el aminoácido acilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 10, 12, o 16 del análogo peptídico.

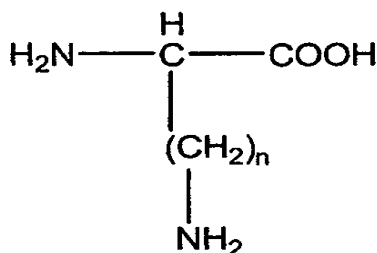
[0065] El aminoácido acilado en algunas realizaciones hace que el péptido agonista de GIP tenga uno o más de (i) una semivida prolongada en la circulación, (ii) un retraso en la aparición de la acción, (iii) una duración de acción prolongada, (iv) una resistencia mejorada a las proteasas, tales como DPP-IV, y (v) aumento de la potencia en una cualquiera o más de los receptores de GIP, GLP-1 y glucagón.

Acilación directa

[0066] En algunas realizaciones, el grupo acilo está directamente unido a un aminoácido del péptido agonista de GIP. De acuerdo con una realización, el péptido agonista de GIP comprende un grupo acilo que está unido al péptido a través de una unión éster, tioéster, o amida.

[0067] En aspectos específicos, el péptido agonista de GIP comprende un grupo acilo tras la acilación directa de una amina, hidroxilo, o tiol de una cadena lateral de un aminoácido del péptido agonista de GIP. En algunas realizaciones, la acilación está en la posición 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 40 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14 y 40) del péptido agonista de GIP. A este respecto, el péptido agonista de GIP comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una secuencia de aminoácidos modificada de la misma que comprende una o más de las modificaciones de aminoácidos descritas en este documento, en la que al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 40 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14 y 40) del péptido agonista de GIP es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo, o tiol en la cadena lateral.

[0068] En algunas realizaciones, el aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral es un aminoácido de Fórmula I:

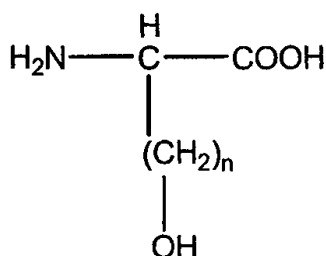


en la que $n = 1$ a 4

[Fórmula I]

En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido de Fórmula I, es el aminoácido en el que n es 4 (Lys) o n es 3 (Orn). En algunas realizaciones, el aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral es un aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral es 4-amino-fenilalanina (4-aminoPhe), p-amino fenilglicina, p-amino homofenilalanina, o 3-amino tirosina. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral es 4-amino-Phe.

[0069] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral es un aminoácido de fórmula II:

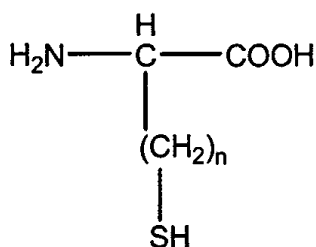


en la que $n = 1$ a 4

[Fórmula II]

[0070] En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido de Fórmula II es el aminoácido en el que n es 1 (Ser). En aspectos de ejemplo, el aminoácido de Fórmula II es el aminoácido en el que n es 2 (homoserina). En realizaciones de ejemplo similares, el aminoácido que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral es una Thr o homotreonina. En realizaciones de ejemplo similares, el aminoácido que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral es un aminoácido aromático que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral es tirosina, homotirosina, metil-tirosina, o 3-amino tirosina.

[0071] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende un grupo tiol en la cadena lateral es un aminoácido de fórmula III:



en la que $n = 1$ a 4
[Fórmula III]

En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido de Fórmula II es el aminoácido en el que n es 1 (Cys).

[0072] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral es un aminoácido disustituido que comprende la misma estructura de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, excepto que el hidrógeno unido al carbono alfa del aminoácido de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III está sustituido por una segunda cadena lateral.

Espaciadores de acilación

[0073] En realizaciones alternativas, el grupo acilo está unido a través de un espaciador a un aminoácido del péptido agonista de GIP, en el que el espaciador está situado entre el aminoácido del péptido agonista de GIP y el grupo acilo. En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP comprende un espaciador entre el péptido y el grupo acilo. En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP está unido covalentemente al espaciador, que está unido covalentemente al grupo acilo.

[0074] En algunas realizaciones, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral, o un dipéptido o tripéptido que comprende un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral. El aminoácido al que se une el espaciador puede ser cualquier aminoácido (por ejemplo, un aminoácido α -sustituido individualmente o por duplicado) que comprenda un grupo que permita la unión al espaciador. Por ejemplo, un aminoácido que comprende NH_2 , -OH, o -COOH en la cadena lateral (por ejemplo, Lys, Orn, Ser, Asp, o Glu) es adecuado. En este sentido, el péptido agonista de GIP, en algunos aspectos, comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, o una secuencia de aminoácidos modificada de la misma que comprende una o más de las modificaciones de aminoácidos descritas en el presente documento, en la que al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37-43 (por ejemplo, la posición 10, 14 ó 40) es un aminoácido que comprende amina, hidroxilo, o carboxilato en la cadena lateral.

[0075] En algunas realizaciones, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo, o carboxilato en la cadena lateral, o un dipéptido o tripéptido que comprende un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo, o carboxilato en la cadena lateral.

[0076] Cuando el grupo acilo está unido a través de un grupo amina de un espaciador, el grupo acilo, en algunos aspectos, está unido a través de la amina alfa o una amina de la cadena lateral del aminoácido del espaciador. En el caso en el que el grupo acilo se une a través de una amina alfa, el aminoácido del espaciador puede ser cualquier aminoácido. Por ejemplo, el aminoácido del espaciador puede ser un aminoácido hidrófobo, por ejemplo, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, ácido 6-aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico y ácido 8-aminooctanoico. Alternativamente, en algunos aspectos, el aminoácido del espaciador puede ser un residuo ácido, por ejemplo, Asp, Glu, ácido homoglutámico, ácido homocisteico, ácido cisteico, ácido gamma-glutámico.

[0077] En el caso en el que el grupo acilo se une a través de una amina en la cadena lateral del aminoácido del espaciador, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral, por ejemplo, un aminoácido de Fórmula I (por ejemplo, Lys u Orn). En este caso, es posible unir la amina alfa y la amina de la cadena lateral del aminoácido del espaciador a un grupo acilo, de manera que el péptido agonista de GIP se diacila. Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen tales moléculas diaciladas. En algunas realizaciones, el grupo acilo está unido a un 4-amino-Phe, p-amino fenilglicina, p-amino homofenilalanina o 3-amino tirosina.

[0078] Cuando el grupo acilo se une a través de un grupo hidroxilo de un espaciador, el aminoácido o uno de los aminoácidos del dipéptido o tripéptido puede ser un aminoácido de Fórmula II. En una realización de ejemplo específica, el aminoácido es Ser. En realizaciones de ejemplo similares, el grupo acilo se une a una Thr u homotreonina. En realizaciones de ejemplo similares, el grupo acilo está unido a través del hidroxilo de un amino ácido aromático que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral, por ejemplo, tirosina, homotirosina, metil-tirosina o 3-amino tirosina.

[0079] Cuando el grupo acilo se une a través de un grupo tiol de un espaciador, el aminoácido o uno de los aminoácidos del dipéptido o tripéptido puede ser un aminoácido de Fórmula III. En una realización de ejemplo específica, el aminoácido es Cys.

[0080] En algunas realizaciones, el espaciador es un espaciador bifuncional hidrófilo. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende dos o más grupos reactivos, por ejemplo, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un grupo hidroxilo y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un grupo amina y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un

grupo tiol y un carboxilato. En una realización específica, el espaciador comprende un amino poli(alquilo) carboxilato. En este sentido, el espaciador puede comprender, por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en el que m es cualquier número entero de 1 a 6 y n es cualquier número entero de 2 a 12, tal como, por ejemplo, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, que está disponible comercialmente de Peptides International, Inc. (Louisville, KY).

[0081] En realizaciones de ejemplo, el espaciador comprende un grupo pequeño de polietilenglicol (PEG) que comprende una estructura $[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n$, en donde n es un número entero entre 2 y 16, (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Dichos PEG pequeños se denominan en este documento como "miniPEG." En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG funcionalizado que comprende uno o más grupos funcionales. Los grupos funcionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de sus combinaciones. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG ácido que comprende una estructura de $[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n-\text{COO}-$, en donde n se define como anteriormente. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG amido que comprende una estructura de $\{\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n\}$, en donde n se define como anteriormente. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG amido ácido que comprende una estructura de $\{\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n-\text{COO}-\}$, en donde n se define como anteriormente. Los reactivos adecuados para su uso en la acilación de un aminoácido con un miniPEG están disponibles comercialmente de proveedores, tales como Peptides International (Louisville, KY). También, las técnicas adecuadas para la acilación de un aminoácido con un miniPEG se describen en el presente documento (véase el Ejemplo 1).

[0082] En algunas realizaciones, el espaciador es un espaciador bifuncional hidrófobo. Los espaciadores bifuncionales hidrófobos son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bioconjugate Techniques, G.T. Hermanson (Academic Press, San Diego, CA, 1996). En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende dos o más grupos reactivos, por ejemplo, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo hidroxilo y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo amina y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo tiol y un carboxilato. Los espaciadores bifuncionales hidrófobos adecuados que comprenden un carboxilato, y un grupo hidroxilo o un grupo tiol son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ácido 8-hidroxi octanoico y ácido 8-mercaptooctanoico.

[0083] En algunas realizaciones, el espaciador bifuncional no es un ácido dicarboxílico que comprende un metileno no ramificado de 1-7 átomos de carbono entre los grupos carboxilato. En algunas realizaciones, el espaciador bifuncional es un ácido dicarboxílico que comprende un metileno no ramificado de 1-7 átomos de carbono entre los grupos carboxilato.

[0084] El espaciador (por ejemplo, aminoácido, dipéptido, tripéptido, espaciador bifuncional hidrófilo, o espaciador bifuncional hidrófobo) en realizaciones específicas tiene de 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos de, (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos)) de longitud. En realizaciones más específicas, el espaciador tiene de aproximadamente 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos) de longitud y el grupo acilo es un grupo acilo graso C12 a C18, por ejemplo, un grupo acilo graso C14, un grupo acilo graso C16, de manera que la longitud total del espaciador y grupo acilo es de 14 a 28 átomos, por ejemplo, aproximadamente 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, o 28 átomos. En algunas realizaciones, la longitud del espaciador y grupo acilo es de 17 a 28 (por ejemplo, 19 a 26, 19 a 21) átomos.

[0085] Según algunas o cualquiera de las realizaciones anteriores, el espaciador bifuncional puede ser un aminoácido sintético o de origen natural (incluyendo, pero no limitado a, cualquiera de los descritos en el presente documento) que comprende una cadena principal de aminoácido que tiene de 3 a 10 átomos de longitud (por ejemplo, ácido 6-amino hexanoico, ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico, y ácido 8-amino octanoico). Alternativamente, el espaciador puede ser un espaciador dipéptido o tripéptido que tiene una cadena principal peptídica que tiene de 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos) de longitud. Cada aminoácido del espaciador dipéptido o tripéptido puede ser el mismo que o diferente de otro aminoácido o aminoácidos del dipéptido o tripéptido y puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en: aminoácidos de origen natural o codificados y/o de origen no natural o no codificados, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de los isómeros D o L de los aminoácidos de origen natural (Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr), o cualquier isómero D o L de los aminoácidos de origen no natural o no codificados seleccionados del grupo que consiste en: β -alanina (β -Ala), N- α -metil alanina (Me-Ala), ácido aminobutírico (Abu), ácido γ -aminobutírico (γ -Abu), ácido aminohexanoico (ϵ -Ahx), ácido aminoisobutírico (Aib), ácido aminometilpirrolcarboxílico, ácido aminopiperidincarboxílico, aminoserina (Ams), ácido aminotetrahidropirano-4- carboxílico, arginina N-metoxi-N-metil amida, ácido β -aspártico (β -Asp), ácido azetidín-carboxílico, 3-(2-benzotiazolil) alanina, α -terc-butilglicina, ácido 2-amino-5-ureido-n-valérico (citrulina, Cit), β -Ciclohexilalanina (Cha), acetamidometilo-cisteína, ácido diaminobutanoico (Dab), ácido diaminopropiónico (Dpr), dihidroxifenilalanina (DOPA), dimetil-tiazolidina (DMTA), ácido γ -glutámico (γ -Glu), homoserina (Hse), hidroxiprolina (Hyp), isoleucina N-metoxi-N-metil amida, metil-isoleucina (Melle), ácido isonipecótico (Isn), metil-leucina (MeLeu), metil-lisina, dimetil- lisina, trimetil-lisina, metanoprolina, metionina-sulfóxido (Met(O)), metionina-sulfona (Met(O₂)), norleucina (Nle), metil-norleucina (Me-Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), ácido para-aminobenzoico (PABA), penicilamina (Pen), metilfenilalanina (MePhe), 4-

clorofenilalanina (Phe(4-Cl)), 4-fluorofenilalanina (Phe(4-F)), 4-nitrofenilalanina (Phe(4-NO₂)), 4-cianofenilalanina ((Phe(4-CN))), fenilglicina (Phg), piperidinilalanina, piperidinilglicina, 3,4-deshidroprolina, pirrolidinilalanina, sarcosina (Sar), selenocisteína (Sec), O-bencil-fosfoserina, ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (Sta), ácido 4-amino-5-ciclohexil-3-hidroxipentanoico (ACHPA), ácido 4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (AHPPA), ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico (Tic), tetrahidropiranglicina, tienilalanina (Thi), O-bencil-fosfotirosina, O-fosfotirosina, metoxitirosina, etoxitirosina, O-(bis-dimetilamino-fosfono)-tirosina, tirosina tetrabutilamina sulfato, metil-valina (MeVal), y ácido 3-mercaptopropiónico alquilado. En aspectos de ejemplo, el espaciador es un residuo de Cys o un residuo de Lys.

[0086] En algunas realizaciones, el espaciador comprende una carga global negativa, por ejemplo, comprende uno o dos aminoácidos cargados negativamente. En algunas realizaciones, el dipéptido no es ninguno de los dipéptidos de estructura general A-B, donde A se selecciona del grupo que consiste en Gly, Gln, Ala, Arg, Asp, Asn, Ile, Leu, Val, Phe y Pro, en el que B se selecciona entre el grupo que consiste en Lys, His, Trp. En algunas realizaciones, los aminoácidos del espaciador dipéptido se selecciona del grupo que consiste en: Ala, β-Ala, Leu, Pro, ácido γ-aminobutírico, Glu y γ-Glu.

[0087] En algunas realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP comprende un grupo acilo tras la acilación de una amina, hidroxilo o tiol de un espaciador, cuyo espaciador está unido a una cadena lateral de un aminoácido en la posición 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), o en el aminoácido C-terminal del péptido agonista de GIP.

[0088] En realizaciones aún más específicas, el grupo acilo está unido al aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14, y 40) del análogo peptídico y la longitud del espaciador y grupo acilo es de 14 a 28 átomos. El aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), en algunos aspectos, es un aminoácido de la Fórmula I, por ejemplo, Lys, o un aminoácido disustituido relacionado con la Fórmula I. En realizaciones más específicas, el análogo peptídico carece de un puente intramolecular, por ejemplo, un puente intramolecular covalente. El análogo de glucagón, por ejemplo, puede ser un análogo de glucagón que comprende uno o más aminoácidos alfa, alfa-disustituidos, por ejemplo, AIB, para la estabilización de la hélice alfa del análogo.

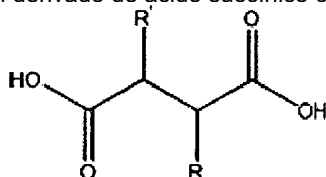
Grupos acilo

[0089] El grupo acilo del aminoácido acilado puede ser de cualquier tamaño, por ejemplo, una cadena de carbono de cualquier longitud, y puede ser lineal o ramificado. En algunas realizaciones específicas, el grupo acilo es un ácido graso C4 a C30. Por ejemplo, el grupo acilo puede ser cualquiera de un ácido graso C4, ácido graso C6, ácido graso C8, ácido graso C10, ácidos graso C12, ácidos graso C14, ácidos graso C16, ácidos graso C18, ácidos graso C20, ácidos graso C22, ácido graso C24, ácido graso C26, ácido graso C28, o un ácido graso C30. En algunas realizaciones, el grupo acilo es un ácido graso C8 a C20, por ejemplo, un ácido graso C12 a C18, un ácido graso C14 o un ácido graso C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo acilo es un ácido graso C16 a C30, por ejemplo, un ácido graso C20 a C28, un ácido graso C16 a C22.

[0090] En una realización alternativa, el grupo acilo es un ácido biliar. El ácido biliar puede ser cualquier ácido biliar adecuado, incluyendo, pero no limitado a, ácido cólico, ácido quenodesoxicólico, ácido desoxicólico, ácido litocólico, ácido taurocólico, ácido glicocólico, y ácido colesterol.

[0091] En realizaciones de ejemplo, el grupo acilo es un ácido succínico o un derivado de ácido succínico. Por "derivado de ácido succínico" como se utiliza en este documento se entiende un compuesto que comprende un ácido succínico sustituido o un ácido succínico cíclico sustituido (es decir, anhídrido succínico) o un anhídrido succínico de anillo expandido sustituido, (es decir, un anillo de 6-8 miembros que comprende el grupo -C(O)-O-C(O)- y de 3 a 5 átomos de carbono adicionales), en el que el ácido succínico sustituido, el ácido succínico cíclico sustituido (es decir, anhídrido succínico), o anhídrido succínico de anillo expandido sustituido están sustituidos con uno o más cadenas de alquilo o una o más cadenas de carbono funcionalizadas.

[0092] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido succínico comprende una estructura de Fórmula V:

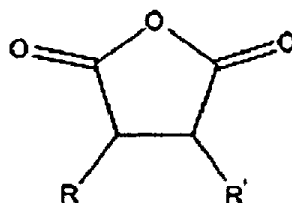


[Fórmula V]

en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena

de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

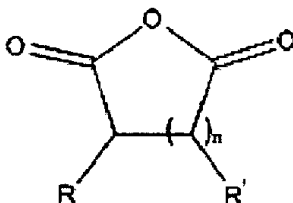
[0093] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido succínico comprende un anhídrido succínico que comprende una estructura de Fórmula VI:



[Fórmula VI]

en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

[0094] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido succínico es un derivado de anhídrido succínico que incluye los de Fórmula VII:



[Fórmula VII]

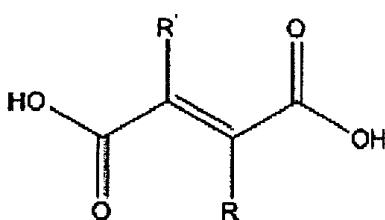
en la que n es 1-4, y en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

[0095] Cuando sólo uno de R y R' de las Fórmulas V-VI es H, el aminoácido acilado se denomina "Cx succinoílo". Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx succinoílo", en el que x es un número entero, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos de carbonos e $y = x - 1$, e y no incluye los átomos de carbono del grupo succinoílo. Por ejemplo, una estructura de la Fórmula VI en la que R es un grupo alquilo C15 y R' es un H se denomina C16 succinoílo. Por ejemplo, la figura 3A representa una Lys C16 succinoílo, en la que una Lys ha sido succinoilada en la amina ϵ . Cuando ni R ni R' de las Fórmulas V-VI es H, entonces el aminoácido acilado se denomina como "Cx,Cx' succinoílo." Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx,Cx' succinoílo", en el que x y x' son números enteros, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos carbonos y R' es una cadena de alquilo de y' átomos de carbono, e $y' = x' - 1$. Por ejemplo, una estructura de Fórmula VI en la que R es un grupo alquilo C15 y R' es un grupo alquilo C13 se denomina C16, C14 succinoílo. Cuando el derivado

de ácido succínico es un anhídrido succínico de anillo expandido sustituido y ni R ni R' de la Fórmula VII es H, entonces el aminoácido acilado se denomina "Cx,Cx'-n-succinoílo". Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx,Cx'-n-succinoílo", en el que x, x' y n son números enteros, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos de carbono, R' es una cadena de alquilo de y' átomos de carbono, y el anillo de anhídrido succínico se extiende mediante n carbonos. Por ejemplo, una estructura de la Fórmula VII en la que R y R' son grupos alquilo C15 y n = 2 se denomina C16, C16-2-succinoílo.

[0096] En realizaciones de ejemplo, el grupo acilo es un ácido maleico o un derivado de ácido maleico. Por "derivado de ácido maleico" tal como se utiliza en este documento se entiende un compuesto que comprende un ácido maleico sustituido o un ácido maleico cíclico sustituido (es decir, anhídrido maleico) o un anhídrido maleico de anillo expandido sustituido, (es decir, un anillo de 6-8 miembros que comprende el grupo -C(O)-OC(O)- y de 3 a 5 átomos de carbono adicionales), en el que el ácido maleico sustituido, el ácido maleico cíclico sustituido (es decir, anhídrido maleico), o anhídrido maleico de anillo expandido sustituido está sustituido con una o más cadenas de alquilo o una o más cadenas de carbono funcionalizadas.

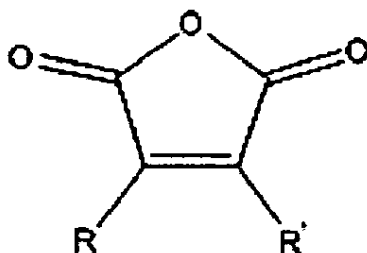
[0097] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido maleico comprende una estructura de Fórmula VIII:



[Fórmula VIII]

en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

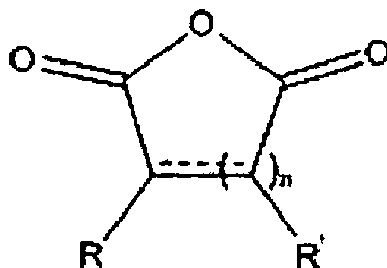
[0098] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido maleico comprende un anhídrido maleico que comprende una estructura de Fórmula IX:



[Fórmula IX]

en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

[0099] En aspectos de ejemplo, el derivado de ácido maleico es un derivado de anhídrido maleico que incluye los de Fórmula X:



[Fórmula X]

en la que n es 1-4, existe al menos un doble enlace C=C entre dos carbonos no carbonilos,

y

en la que cada uno de R y R' es, independientemente, H, una cadena de carbono C4-C30 lineal o ramificada, o una cadena de carbono funcionalizada C4-C30 lineal o ramificada. En realizaciones de ejemplo, R y/o R' es una cadena de carbono que comprende una cadena de alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un grupo alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado a, carboxilo, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

[0100] Cuando sólo uno de R y R' de las Fórmulas VIII-IX es H, el aminoácido acilado se denomina "Cx maleoílo". Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx maleoílo", en el que x es un número entero, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos de carbono e $y = x - 1$, e y no incluye los átomos de carbono del grupo maleoílo. Por ejemplo, una estructura de la Fórmula IX en la que R es un grupo alquilo C15 y R' es un H se denomina C16 maleoílo. Cuando ni R ni R' de las Fórmulas VIII-IX es H, entonces el aminoácido acilado se denomina como "Cx,Cx' maleoílo." Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx,Cx' maleoílo", en el que x y x' son números enteros, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos carbonos y R' es una cadena de alquilo de y' átomos de carbono, e $y' = x' - 1$. Por ejemplo, una estructura de Fórmula IX en la que R es un grupo alquilo C15 y R' es un grupo alquilo C13 se denomina C16, C14 maleoílo. Cuando el derivado de ácido maleico es un anhídrido maleico de anillo expandido sustituido y ni R ni R' de la Fórmula X es H, entonces el aminoácido acilado se denomina "Cx,Cx'-n-maleoílo". Tal como se utiliza en este documento, el término "Cx,Cx'-n-maleoílo", en el que x, x' y n son números enteros, se refiere a una estructura en la que R es una cadena de alquilo de y átomos de carbono, R' es una cadena de alquilo de y' átomos de carbono, y el anillo de anhídrido maleico se extiende mediante n carbonos. Por ejemplo, una estructura de la Fórmula X en la que R y R' son grupos alquilo C15 y n = 2 se denomina C16, C16-2-maleoílo.

Procedimientos de unión de un grupo acilo

[0101] Los procedimientos adecuados de unión de grupos acilo a péptidos a través de aminas, hidroxilos, y tioles de los péptidos son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 1 (para los procedimientos de acilación a través de una amina), Miller, Biochem Biophys Res Commun 218: 377-382 (1996); Shimohigashi y Stammer, Int J Pept Protein Res 19: 54-62 (1982); y Previero et al, Biochim Biophys Acta 263: 7-13. (1972) (para procedimientos de acilación a través de un hidroxilo); y San y Silvius, J Pept Res 66: 169-180 (2005) (para los procedimientos de acilación a través de un tiol); Bioconjugate Chem.: "Chemical Modifications of Proteins: History and Applications" Páginas 1, 2-12 (1990); Hashimoto et al., Pharmaceutical Res. "Synthesis of Palmitoyl Derivatives of Insulin and their Biological Activity" Vol. 6, No: 2 pág.171-176 (1989).

[0102] En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP comprende un aminoácido acilado por acilación de un alcano de cadena larga por el péptido agonista de GIP. En aspectos específicos, el alcano de cadena larga comprende un grupo amina, hidroxilo o tiol (por ejemplo, octadecilamina, tetradecanol, y hexadecanotiol) que reacciona con un grupo carboxilo, o forma activada del mismo, del péptido agonista de GIP. El grupo carboxilo, o forma activada del mismo, del péptido agonista de GIP pueden ser parte de una cadena lateral de un aminoácido (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico) del péptido agonista de GIP o pueden ser parte de la cadena principal peptídica.

[0103] En realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP comprende un grupo acilo por acilación del alcano de cadena larga por un espaciador que se une al péptido agonista de GIP. En aspectos específicos, el alcano de cadena larga comprende un grupo amina, hidroxilo, o tiol que reacciona con un grupo carboxilo, o forma activada del mismo, del espaciador. Los espaciadores adecuados que comprenden un grupo carboxilo, o forma activada del mismo, se describen en el presente documento e incluyen, por ejemplo, espaciadores bifuncionales, por ejemplo, aminoácidos, dipéptidos, tripéptidos, espaciadores bifuncionales hidrófilos y los espaciadores bifuncionales hidrófobos.

[0104] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "forma activada de un grupo carboxilo" se refiere a un grupo carboxilo con la fórmula general $R(C=O)X$, en donde X es un grupo saliente y R es el análogo de glucagón o el espaciador. Por ejemplo, las formas activadas de un grupo carboxilo pueden incluir, pero no se limitan a, cloruros de acilo, anhídridos, y ésteres. En algunas realizaciones, el grupo carboxilo activado es un éster con un éster de N-hidroxisuccinimida (NHS) como grupo saliente.

[0105] Con respecto a estos aspectos, en los que se acila un alcano de cadena larga por el análogo de glucagón o el espaciador, el alcano de cadena larga puede ser de cualquier tamaño y puede comprender cualquier longitud de cadena de carbonos. El alcano de cadena larga puede ser lineal o ramificado. En ciertos aspectos, el alcano de cadena larga es un alcano C4 a C30. Por ejemplo, el alcano de cadena larga puede ser cualquiera de un alcano C4, alcano C6, alcano C8, alcano C10, alcano C12, alcano C14, alcano C16, alcano C18, alcano C20, alcano C22, alcano C24, alcano C26, alcano C28, o un alcano C30. En algunas realizaciones, el alcano de cadena larga comprende un alcano C8 a C20, por ejemplo, un alcano C12 a C18, un alcano C14, alcano C16, o un alcano C18. En realizaciones de ejemplo, el alcano de cadena larga es un alcano C16 a C30, por ejemplo, un alcano C2 a C28, un alcano C16 a C22.

[0106] Además, en algunas realizaciones, se acila un grupo amina, hidroxilo o tiol del péptido agonista de GIP con un ácido colesteroil. En una realización específica, el péptido agonista de GIP está unido al ácido colesteroil a través de un espaciador de desamino Cys modificado, es decir un espaciador de ácido 3-mercaptopropiónico alquilado.

[0107] Cuando el grupo acilo es un ácido succínico, derivado de ácido succínico, ácido maleico, o derivado de ácido maleico, el péptido se succinoíla/maleoíla por la reacción de un grupo amina, hidroxilo o tiol del péptido agonista de GIP, o espaciador, con un ácido succínico, derivado de ácido succínico, ácido maleico o derivado de ácido maleico de la fórmula V, fórmula VI, fórmula VII, la fórmula VIII, fórmula IX o fórmula X. Los procedimientos de succinoilación se describen en este documento.

Grupos de acilo adicionales

[0108] El péptido en algunas o cualquiera de las realizaciones comprende un aminoácido acilado en una posición distinta de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37 a 43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14, y 40). La ubicación del aminoácido acilado puede ser cualquier posición dentro del péptido agonista de GIP, incluyendo cualquiera de las posiciones 1-29, una posición C-terminal al aminoácido 29 (por ejemplo, el aminoácido en la posición 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 46, 47, etc., en una posición dentro de una extensión C-terminal o en el extremo C-terminal), opcionalmente junto con un segundo aminoácido acilado en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37 a 43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), siempre que la actividad agonista de GIP del análogo peptídico se mantenga, si no mejora. Los ejemplos no limitantes incluyen las posiciones 5, 7, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28, o 29.

[0109] De acuerdo con lo anterior, el análogo de glucagón, en aspectos de ejemplo, comprende dos (o más) aminoácidos acilados, y puede considerarse un péptido acilado dual o un péptido diacilado, cuando hay dos grupos acilo. En aspectos de ejemplo, todos los aminoácidos acilados están situados en dos posiciones de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37 a 43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40). En aspectos de ejemplo, las acilaciones se producen en dos de las posiciones 10, 14 y 40. En aspectos de ejemplo, el péptido comprende un primer aminoácido acilado en la posición 10 y un segundo aminoácido acilado en la posición 40.

[0110] En realizaciones de ejemplo adicionales, el análogo de glucagón comprende dos (o más) grupos acilo unidos a un solo aminoácido de la cadena principal del péptido. El péptido puede considerarse como un péptido acilado dual o un péptido diacilado, cuando hay dos grupos acilo. Los dos (o más) grupos acilo pueden ser el mismo grupo acilo o diferentes grupos acilo, dispuestos en una formación lineal o ramificada. Por ejemplo, para lograr una formación ramificada, el análogo del glucagón puede comprender un aminoácido acilado (que es parte de la cadena principal del péptido) unido a un espaciador que comprende al menos tres grupos funcionales, al menos dos de los cuales están cada uno unido covalentemente a un grupo acilo y uno de los cuales está unido al aminoácido acilado de la cadena principal del péptido. En aspectos de ejemplo, puede lograrse una formación ramificada a través de, por ejemplo, un residuo de Lys que comprende dos grupos amina (una amina de cadena lateral y una amina alfa) para la unión directa a un grupo acilo graso o la unión indirecta a un grupo acilo graso a través de un espaciador. En aspectos de ejemplo, se puede colocar un espaciador adicional entre el aminoácido de la cadena principal del

péptido y el espaciador comprende al menos tres grupos funcionales. Por ejemplo, el aminoácido de la cadena principal del péptido puede estar unida (por ejemplo, a través de su cadena lateral) a un primer espaciador, que, a su vez, está unido a un segundo espaciador, en el que el segundo espaciador comprende al menos tres grupos funcionales, al menos dos de los cuales están cada uno unido covalentemente a un grupo alquilo y uno de los cuales está unido al primer espaciador.

[0111] En aspectos de ejemplo, en el que los grupos alquilo están dispuestos en una formación lineal, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado (que es parte de la cadena principal del péptido) unido directamente a un primer grupo acilo, que, a su vez, está unido a un espaciador, que, a su vez, está unido a un segundo grupo acilo.

[0112] Los ejemplos de estructuras de compuestos acilados duales se representan en la Figura 5A.

Grupos hidrófilos y grupos acilo

[0113] Los péptidos agonistas de GIP que comprenden un aminoácido acilado opcionalmente comprenden además un grupo hidrófilo. En algunas o cualquiera de las realizaciones el grupo hidrófilo comprende una cadena de polietilenglicol (PEG). La incorporación de un grupo hidrófilo se lleva a cabo a través de cualquier medio adecuado, tal como cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. A este respecto, el péptido agonista de GIP puede comprender SEQ ID NO: 1, incluyendo cualquiera de las modificaciones descritas en el presente documento, en el que al menos uno de los aminoácidos en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37 a 43 (por ejemplo, en una o más de las posiciones 10, 14 y 40) es un aminoácido acilado y al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 16, 17, 21, 24, o 29, una posición dentro de una extensión C-terminal, o el aminoácido C-terminal es una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, de los cuales la cadena lateral está unida covalentemente a un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG). En algunas realizaciones, el aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37 a 43 (por ejemplo, en una o más de las posiciones 10, 14 y 40) del péptido agonista de GIP está unido (opcionalmente a través de un espaciador) con el grupo acilo y el aminoácido está unido además a un grupo hidrófilo o está unido además a una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, que está unido al grupo hidrófilo.

[0114] Alternativamente, el análogo de glucagón acilado puede comprender un espaciador, en el que el espaciador está acilado y modificado para comprender el grupo hidrófilo. Ejemplos no limitantes de espaciadores adecuados incluyen un espaciador que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en Cys, Lys, Orn, homo-Cys, y Ac-Phe.

[0115] En algunos aspectos, el péptido agonista de GIP en algunas realizaciones se acila en la misma posición de aminoácido donde está unido un grupo hidrófilo, o en una posición de aminoácido diferente. Los ejemplos no limitantes incluyen la acilación en la posición 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 40 (por ejemplo, en una o más de las posiciones 10, 14 y 40) y la pegilación en una o más posiciones en parte C-terminal del análogo de glucagón, por ejemplo, la posición 24, 28 o 29, dentro de una extensión C-terminal (por ejemplo, 37-43), o en el extremo C-terminal (por ejemplo, a través de la adición de una Cys C-terminal).

[0116] En algunas realizaciones específicas, el péptido agonista de GIP que comprende un aminoácido acilado carece de un puente intramolecular, por ejemplo, un puente intramolecular covalente (por ejemplo, un puente de lactama).

AMINOÁCIDOS QUE COMPRENDEN UN GRUPO ALQUILO NO NATURAL

[0117] De acuerdo con algunas o cualquiera de las realizaciones, los péptidos agonistas de GIP que son análogos de glucagón (SEQ ID NO: 1) comprenden un aminoácido que comprende un grupo alquilo no natural (denominado en este documento como un "aminoácido alquilado," independientemente de cómo se prepara, por ejemplo, mediante la incorporación de un aminoácido alquilado previamente en el péptido o alquilación del péptido después de la síntesis). En algunos o cualquiera de los aspectos, el aminoácido alquilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, 37, 38, 39, 40, 41, 42, o 43 (por ejemplo, en una o más de las posiciones 10, 14 y 40). En aspectos de ejemplo, el aminoácido alquilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 40 o en cualquiera de las posiciones 10, 13, 14, 16, 17, o 40. En aspectos de ejemplo, el aminoácido alquilado se encuentra en cualquiera de las posiciones 10, 12, 16, o 40 o en cualquiera de las posiciones 10, 12, o 16. En aspectos de ejemplo, el aminoácido alquilado se encuentra en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14, y 40.

[0118] El aminoácido alquilado, en algunas realizaciones, hace que el péptido agonista de GIP tenga uno o más de (i) una vida media en circulación prolongada, (ii) un retraso en la aparición de la acción, (iii) una duración prolongada de acción, (iv) una resistencia mejorada a las proteasas, tales como DPP-IV, y (v) un aumento de la potencia en una cualquiera o más del receptor de GIP, el receptor GLP-1, y el receptor de glucagón.

Alquilación directa

[0119] En algunas realizaciones, el grupo alquilo está directamente unido a un aminoácido del péptido agonista de GIP. Según una realización, el péptido agonista de GIP comprende un grupo alquilo que está unido al péptido a través de un enlace éter, tioéter o amina.

[0120] En aspectos específicos, el péptido agonista de GIP comprende un grupo alquilo tras la alquilación directa de una amina, hidroxilo, o tiol de una cadena lateral de un aminoácido del péptido agonista de GIP. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el grupo alquilo se une al aminoácido del péptido agonista de GIP mediante la reacción de la amina, hidroxilo, tiol o con un grupo alquilo activado. Los grupos alquilo en algunos aspectos se activan con un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno, éster de sulfonato, pyridylthiol, sal de amonio, o fenoxilo.

[0121] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el aminoácido alquilado se encuentra en una de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 40 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14, y 40) o en una de las posiciones 10, 12, o 16. En este sentido, el péptido agonista de GIP comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una secuencia de aminoácidos modificada de la misma, que comprende una o más de las modificaciones de aminoácido descritas en el presente documento, en la que al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 40 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14 y 40) es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral.

[0122] En algunas realizaciones, el aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral es un aminoácido de fórmula I. En algunas realizaciones, el aminoácido de Fórmula I es el aminoácido en el que n es 4 (Lys) o n es 3 (Orn). En algunas realizaciones, el aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral es un aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral es 4-amino-fenilalanina (4-aminoPhe), p-amino fenilglicina, p-amino homofenilalanina o 3-amino tirosina. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende una amina en la cadena lateral es 4-amino-Phe.

[0123] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende un hidroxilo en la cadena lateral es un aminoácido de fórmula II. En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido de Fórmula II es el aminoácido en el que n es 1 (Ser). En aspectos de ejemplo, el aminoácido de Fórmula II es el aminoácido en el que n es 2 (homoserina). En realizaciones de ejemplo similares, el aminoácido que comprende un hidroxilo en la cadena lateral es una Thr o homotreonina. En realizaciones de ejemplo similares, el aminoácido que comprende un hidroxilo en la cadena lateral es un aminoácido aromático que comprende un hidroxilo en la cadena lateral. En aspectos de ejemplo, el aminoácido aromático que comprende un hidroxilo en la cadena lateral es tirosina, homotirosina, metil tirosina, o 3-amino tirosina.

[0124] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende un tiol en la cadena lateral es un aminoácido de fórmula III. En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido de fórmula III es el aminoácido en el que n es 1 (Cys). En algunas o cualquiera de las realizaciones de ejemplo, el aminoácido de fórmula III se une covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo, una cadena de carbono no funcionalizada o funcionalizada. En aspectos de ejemplo, el aminoácido está alquilado en S-palmitilo (es decir, alquilado en S-palmitato) en el que el átomo de azufre de un residuo de Cys se une covalentemente al carbono β de palmitato. En otras realizaciones, el aminoácido de fórmula III se une covalentemente al carbono β de un acetato Cn a través del átomo de azufre de un residuo Cys, en el que n es un número entero de 4 a 30. Ejemplos de diferentes formas de alquilato de S-palmitilo se muestran en las figuras 6 y 7.

[0125] En otras realizaciones, el aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral es un aminoácido disustituido que comprende la misma estructura de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, excepto que el hidrógeno unido al carbono alfa del aminoácido de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III está sustituido por una segunda cadena lateral.

Espaciadores de alquilación

[0126] En realizaciones alternativas, el grupo alquilo no natural está unido a través de un espaciador a un aminoácido del péptido agonista de GIP, en el que el espaciador se encuentra entre el aminoácido del péptido agonista de GIP y el grupo alquilo no natural. En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP está unido covalentemente al espaciador, que está unido covalentemente al grupo alquilo no natural.

[0127] En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón se modifica para comprender un grupo alquilo no natural mediante alquilación de una amina, hidroxilo o tiol de un espaciador, cuyo espaciador está unido a una cadena lateral de un aminoácido en una de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14 y 40). En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo se une al espaciador mediante reacción de la amina, hidroxilo, o tiol del espaciador con un grupo alquilo que tiene un grupo saliente (por ejemplo, halógeno, éster de sulfonato, pyridylthiol, sal de amonio, fenoxilo).

[0128] El aminoácido al que está unido el espaciador puede ser cualquier aminoácido que comprende un grupo que permite la unión con el espaciador. Por ejemplo, un aminoácido que comprende un NH_2 , $-\text{OH}$, o $-\text{COOH}$ en la

cadena lateral (por ejemplo, Lys, Orn, Ser, Asp, o Glu) es adecuado. A este respecto, el análogo de glucagón alquilado puede comprender una secuencia de aminoácidos modificada de SEQ ID NO: 1, que comprende una o más de las modificaciones de aminoácidos descritas en este documento, con al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40) modificado a cualquier aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o carboxilato en la cadena lateral.

[0129] En algunas realizaciones, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral o un dipéptido o tripéptido que comprende un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral. El aminoácido al que se une el espaciador puede ser cualquier aminoácido (por ejemplo, un aminoácido simple o doblemente α -sustituido) que comprende un grupo que permite la unión con el espaciador. Por ejemplo, un aminoácido que comprende un NH_2 , $-\text{OH}$, o $-\text{COOH}$ en la cadena lateral (por ejemplo, Lys, Orn, Ser, Asp, o Glu) es adecuado. A este respecto, el péptido agonista de GIP en algunos aspectos comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1, o una secuencia de aminoácidos modificada de la misma que comprende una o más de las modificaciones de aminoácidos descritas en este documento, en la que al menos uno de los aminoácidos en las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37-43 (por ejemplo, en cualquiera de las posiciones 10, 14 y 40) es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo, o carboxilato en la cadena lateral.

[0130] En algunas realizaciones, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral, o un dipéptido o tripéptido que comprende un aminoácido que comprende una amina, hidroxilo o tiol en la cadena lateral.

[0131] Cuando el grupo alquilo está unido a través de un grupo amino de un espaciador, el grupo alquilo en algunos aspectos está unido a través de la amina alfa o a través de una amina de la cadena lateral del aminoácido del espaciador. En el caso en el que el grupo alquilo está unido a través de una amina alfa, el aminoácido del espaciador puede ser cualquier aminoácido. Por ejemplo, el aminoácido del espaciador puede ser un aminoácido hidrófobo, por ejemplo, Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Trp, Met, Phe, Tyr, ácido 6-amino hexanoico, ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico y ácido 8-aminooctanoico. Alternativamente, en algunos aspectos, el aminoácido del espaciador es un residuo ácido, por ejemplo, Asp, Glu, ácido homoglutámico, ácido homocisteico, ácido cisteico, ácido gamma-glutámico.

[0132] En el caso en el que el grupo alquilo está unido a través de una amina de la cadena lateral del espaciador de aminoácidos, el espaciador es un aminoácido que comprende una amina en la cadena lateral, por ejemplo, un aminoácido de fórmula I (por ejemplo, Lys o Orn). En este caso, es posible tanto que la amina alfa y la amina de la cadena lateral del aminoácido del espaciador se unan a un grupo alquilo, de manera que el péptido agonista de GIP está dialquilado. Las realizaciones descritas en este documento incluyen dichas moléculas dialquiladas. En algunas realizaciones, el grupo alquilo está unido a 4-amino-Phe, p-amino fenilglicina, p-amino homofenilalanina o 3-amino tirosina.

[0133] Cuando el grupo alquilo está unido a través de un grupo hidroxilo de un espaciador, el aminoácido o uno de los aminoácidos del dipéptido o tripéptido puede ser un aminoácido de fórmula II. En una realización de ejemplo específica, el aminoácido es Ser. En realizaciones de ejemplo similares, el grupo alquilo está unido a una Thr o homotreonina. En realizaciones de ejemplo similares, el grupo alquilo está unido a través del hidroxilo de un aminoácido aromático que comprende un grupo hidroxilo en la cadena lateral, por ejemplo, tirosina, homotirosina, metil-tirosina, o 3-amino tirosina.

[0134] Cuando el grupo alquilo está unido a través de un grupo tiol de un espaciador, el aminoácido o uno de los aminoácidos del dipéptido o tripéptido puede ser un aminoácido de fórmula III. En una realización de ejemplo específica, el aminoácido es Cys. Cuando el grupo alquilo está unido a través de un grupo tiol de un espaciador, el aminoácido o uno de los aminoácidos del dipéptido o tripéptido puede ser un aminoácido de fórmula III. En una realización de ejemplo específica, el aminoácido es Cys. En realizaciones de ejemplo, el espaciador es un residuo de Cys, que está unido covalentemente a un grupo alquilo, por ejemplo, una cadena de carbonos no funcionalizada o funcionalizada. En aspectos de ejemplo, el residuo de Cys está alquilado con S-palmitilo (es decir, alquilado en S-palmitato), opcionalmente, en el que el residuo de Cys está unido a un residuo de Lys que es parte de la cadena principal peptídica. En realizaciones alternativas, el espaciador es un dipéptido que comprende un residuo de Cys que está unido covalentemente a un grupo alquilo. En aspectos de ejemplo, la Cys está alquilada con S-palmitilo, y la Cys está unida a otro aminoácido del separador, que, a su vez, está unido a, por ejemplo, un residuo de Lys que es parte de la cadena principal peptídica. Ejemplificación adicional de alquilación con S-palmitilo se proporciona en el presente documento en el Ejemplo 20.

[0135] En otras realizaciones de ejemplo, el espaciador es un espaciador bifuncional que comprende (i) un primer extremo que comprende un grupo saliente que reacciona con un grupo alquilo que comprende una amina, hidroxilo o tiol y (ii) un segundo extremo que comprende un grupo funcional que reacciona con la cadena lateral del aminoácido del análogo de glucagón. En aspectos de ejemplo, el aminoácido del análogo de glucagón es un aminoácido de fórmula I (por ejemplo, Lys) o de Fórmula II (por ejemplo, Ser) y el aminoácido está funcionalizado con un ácido carboxílico o derivado de ácido carboxílico. En aspectos de ejemplo alternativos, el aminoácido del análogo de glucagón es un aminoácido de fórmula III y el aminoácido está funcionalizado con una haloacetamida, maleimido, o

disulfuro. En algunas realizaciones, el aminoácido del análogo de glucagón es un aminoácido que comprende un carboxilato en la cadena lateral, por ejemplo, Glu, Asp, funcionalizados con una amina, hidroxilo o tiol.

[0136] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el espaciador es un espaciador bifuncional hidrófilo. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende dos o más grupos reactivos, por ejemplo, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un grupo hidroxilo y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un grupo amina y un grupo carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófilo comprende un grupo tiol y un carboxilato. En una realización específica, el espaciador comprende un amino poli(alquilo)carboxilato. En este sentido, el separador puede comprender, por ejemplo, $\text{NH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, en el que m es cualquier número entero de 1 a 6 y n es cualquier número entero de 2 a 12, tal como, por ejemplo, ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico, que está disponible comercialmente de Peptides International, Inc. (Louisville, KY).

[0137] En realizaciones de ejemplo, el espaciador comprende un pequeño grupo de polietilenglicol (PEG) que comprende una estructura $[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n$, en donde n es un número entero entre 2 y 16, (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16). Dichos PEG pequeños se denominan en este documento como "miniPEG." En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG funcionalizado que comprende uno o más grupos funcionales. Los grupos funcionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de combinaciones de los mismos. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un miniPEG que comprende una estructura $\{[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n-\text{COO}-\}$, en donde n se define anteriormente. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un amido miniPEG que comprende una estructura $\{-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n\}$, en donde n se define anteriormente. En aspectos de ejemplo, el miniPEG es un amido miniPEG ácido que comprende una estructura $\{-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-[-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]_n-\text{COO}-\}$, en donde n se define anteriormente. Los reactivos adecuados para su uso en la alquilación de un aminoácido con un miniPEG están disponibles comercialmente de proveedores, tales como Peptides International (Louisville, KY).

[0138] En algunas realizaciones, el espaciador es un espaciador bifuncional hidrófobo. Los espaciadores bifuncionales hidrófobos son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bioconjugate Techniques, G. T. Hermanson (Academic Press, San Diego, CA, 1996). En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende dos o más grupos reactivos, por ejemplo, una amina, un hidroxilo, un tiol, y un grupo carboxilo o cualquiera de sus combinaciones. En realizaciones de ejemplo, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo hidroxilo y un carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo amina y un grupo carboxilato. En otras realizaciones, el espaciador bifuncional hidrófobo comprende un grupo tiol y un grupo carboxilato. Los espaciadores bifuncionales hidrófobos adecuados que comprenden un grupo carboxilato y un grupo hidroxilo o un grupo tiol son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ácido 8-hidroxi-octanoico y ácido 8-mercapto-octanoico.

[0139] En algunas realizaciones, el espaciador bifuncional no es un ácido dicarboxílico que comprende un metileno no ramificado de 1-7 átomos de carbono entre los grupos carboxilato. En algunas realizaciones, el espaciador bifuncional es un ácido dicarboxílico que comprende un metileno no ramificado de 1-7 átomos de carbono entre los grupos carboxilato.

[0140] El espaciador (por ejemplo, aminoácido, dipéptido, tripéptido, espaciador bifuncional hidrófilo, o espaciador bifuncional hidrófobo) en realizaciones específicas es de 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos, (por ejemplo, 6, 7, 8, 9, o 10 átomos) de longitud. En realizaciones más específicas, el espaciador es de aproximadamente 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos) de longitud y el grupo alquilo no natural es un alquilo C12 a C18, por ejemplo, alquilo C14, alquilo C16, de manera que la longitud total del espaciador y el grupo alquilo es de 14 a 28 átomos, por ejemplo, aproximadamente 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 ó 28 átomos. En algunas realizaciones, la longitud del espaciador y el grupo alquilo es de 17 a 28 (por ejemplo, de 19 a 26, 19 a 21) átomos.

[0141] Según alguna o cualquiera de las realizaciones anteriores, el espaciador bifuncional puede ser un aminoácido sintético o de origen natural (incluyendo, pero no limitado a, cualquiera de los descritos en el presente documento) que comprende una cadena principal de aminoácidos que tiene de 3 a 10 átomos de longitud (por ejemplo, ácido 6-aminohexanoico, ácido 5-aminovalérico, ácido 7-aminoheptanoico, y ácido 8-amino-octanoico). Alternativamente, el espaciador puede ser un espaciador dipéptido o tripéptido que tiene una cadena principal peptídica que tiene de 3 a 10 átomos (por ejemplo, 6 a 10 átomos) de longitud. Cada aminoácido del espaciador dipéptido o tripéptido puede ser el mismo que o diferente de otro aminoácido o aminoácidos del dipéptido o tripéptido y puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en: aminoácidos de origen natural o codificados y/o de origen no natural o no codificados, incluyendo, por ejemplo, cualquiera de los isómeros D o L de los aminoácidos de origen natural (Ala, Cys, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Met, Asn, Pro, Arg, Ser, Thr, Val, Trp, Tyr), o cualquier isómero D o L de los aminoácidos de origen no natural o no codificados seleccionados del grupo que consiste en: β -alanina (β -Ala), N- α -metil alanina (Me-Ala), ácido aminobutírico (Abu), ácido γ -aminobutírico (γ -Abu), ácido aminohexanoico (ϵ -Ahx), ácido aminoisobutírico (Aib), ácido aminometilpirrolcarboxílico, ácido aminopiperidincarboxílico, aminoserina (Ams), ácido aminotetrahidropirano-4-carboxílico, arginina N-metoxi-N-metil amida, ácido β -aspártico (β -Asp), ácido azetidin-carboxílico, 3-(2-benzotiazolil) alanina, α -terc-butilglicina, ácido 2-

amino-5-ureido-n-valérico (citrulina, Cit), β -Ciclohexilalanina (Cha), acetamidometilo-cisteína, ácido diaminobutanoico (Dab), ácido diaminopropiónico (Dpr), dihidroxifenilalanina (DOPA), dimetiltiazolidina (DMTA), ácido γ -glutámico (γ -Glu), homoserina (Hse), hidroxiprolina (Hyp), isoleucina N-metoxi-N-metil amida, metil-isoleucina (Melle), ácido isonipecótico (Isn), metil leucina (MeLeu), metil lisina, dimetil lisina, trimetil lisina, metanoprolina, metionina sulfóxido (Met(O)), metionina sulfona (Met(O₂)), norleucina (Nle), metil norleucina (Me-Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), ácido para-aminobenzoico (PABA), penicilamina (Pen), metilfenilalanina (MePhe), 4-clorofenilalanina (Phe(4-Cl)), 4-fluorofenilalanina (Phe(4-F)), 4-nitrofenilalanina (Phe 4-NO₂), 4-cianofenilalanina ((Phe(4-CN))), fenilglicina (Phg), piperidinilalanina, piperidinilglicina, 3,4-deshidroprolina, pirrolidinilalanina, sarcosina (Sar), selenocisteína (Sec), O-bencil-fosfofoserina, ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (Sta), ácido 4-amino-5-ciclohexil-3-hidroxipentanoico (ACHPA), ácido 4-amino-3-hidroxi-5-fenilpentanoico (AHPPA), ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina-3-carboxílico (Tic), tetrahidropiranglicina, tienilalanina (Thi), O-bencil-fosfotirosina, O-fosfotirosina, metoxitirosina, etoxitirosina, O-(bis-dimetilamino-fosfono)-tirosina, tirosina tetrabutilamina sulfato, metil valina (MeVal), y ácido 3-mercaptopropiónico alquilado. En aspectos de ejemplo, el espaciador es un residuo de Cys.

[0142] En algunas realizaciones, el espaciador comprende una carga global negativa, por ejemplo, comprende uno o dos aminoácidos cargados negativamente. En algunas realizaciones, el dipéptido no es ninguno de los dipéptidos de estructura general A-B, en el que A se selecciona del grupo que consiste en Gly, Gln, Ala, Arg, Asp, Asn, Ile, Leu, Val, Phe y Pro, en el que B se selecciona entre el grupo que consiste en Lys, His, Trp. En algunas realizaciones, los aminoácidos del espaciador dipéptido se seleccionan del grupo que consiste en: Ala, β -Ala, Leu, Pro, ácido γ -aminobutírico, Glu y γ -Glu.

[0143] En algunas realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP comprende un grupo alquilo tras la alquilación de una amina, hidroxilo o tiol de un espaciador, cuyo espaciador está unido a una cadena lateral de un aminoácido en la posición 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20 o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40) o en el aminoácido C-terminal del péptido agonista de GIP.

[0144] En realizaciones aún más específicas, el grupo alquilo está unido al aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20 o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), del péptido de glucagón y la longitud del espaciador y el grupo alquilo es de 14 a 28 átomos. El aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20 o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), en algunos aspectos, es un aminoácido de Fórmula I, por ejemplo, Lys, o un aminoácido disustituido relacionado con la Fórmula I. En realizaciones más específicas, el análogo del péptido carece de un puente intramolecular, por ejemplo, un puente intramolecular covalente. El análogo de glucagón, por ejemplo, puede ser un análogo de glucagón que comprende uno o más aminoácidos alfa, alfa-disustituidos, por ejemplo, AIB, para la estabilización de la hélice alfa del análogo.

Grupos alquilo

[0145] El grupo alquilo no natural del aminoácido alquilado puede ser de cualquier tamaño, por ejemplo, cualquier longitud de cadena de carbonos, y puede ser lineal o ramificado. En algunas realizaciones específicas, el grupo alquilo es un alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28 o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22.

[0146] En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo no natural del aminoácido alquilado es una cadena de carbonos lineal o ramificada funcionalizada de cualquier longitud. En algunas realizaciones específicas, la cadena de carbonos es un alquilo C4 a C30. Por ejemplo, el grupo alquilo puede ser cualquiera de un alquilo C4, alquilo C6, alquilo C8, alquilo C10, alquilo C12, alquilo C14, alquilo C16, alquilo C18, alquilo C20, alquilo C22, alquilo C24, alquilo C26, alquilo C28, o un alquilo C30. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C8 a C20, por ejemplo, un alquilo C12 a C18, un alquilo C14 o un alquilo C16. En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo es un alquilo C16 a C30, por ejemplo, un alquilo C20 a C28, un alquilo C16 a C22. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbono funcionalizada comprende un grupo funcional, incluyendo, pero no limitado, carboxi, sulfhidrilo, amina, cetilo, sulfoxilo o amido.

[0147] En realizaciones de ejemplo, el grupo alquilo no natural es una cadena de carbonos con funcionalidad carboxi de la estructura -Cx-COOH, en la que x es un número entero, opcionalmente un número entero entre 4 y 30 (por ejemplo, 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), en la que el carbono carboxilo es el carbono alfa y cada uno de los carbonos de Cx se designan como beta, gamma, delta, epsilon, etc., en el que el carbono beta está unido al carbono alfa. Por ejemplo, en la que, cuando x es 4, el grupo alquilo no natural sería se designaría de la siguiente manera: C_ε-C_δ-C_γ-C_β-C_αOOH. En realizaciones de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través de un carbono distinto del carbono carboxilo, es decir, uno de los carbonos de Cx. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta, gamma, delta, o epsilon de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la

cadena lateral del aminoácido alquilado. En realizaciones alternativas, la cadena de carbono con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta, gamma, delta, o epsilon de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral de un espaciador, cuyo espaciador está unido al aminoácido alquilado. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral del aminoácido alquilado. En realizaciones alternativas, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral de un espaciador, cuyo espaciador está unido al aminoácido alquilado.

Procedimientos de unión de un grupo alquilo

[0148] Los procedimientos de unión de un grupo alquilo a un aminoácido se conocen en la técnica. Por ejemplo, un grupo alquilo activado con un grupo saliente se pueden hacer reaccionar con un aminoácido que comprende una cadena lateral nucleófila, por ejemplo, una cadena lateral que comprende una amina, hidroxilo o tiol. El grupo saliente en aspectos de ejemplo es un halógeno, éster de sulfonato, piridiltiol, sal de amonio, o fenoxilo.

[0149] En realizaciones de ejemplo, el aminoácido que se une a un grupo alquilo es un residuo de Cys y el átomo de azufre está alquilado, por ejemplo, "S-alquilado." En realizaciones de ejemplo, el azufre de la Cys se hace reaccionar con el grupo saliente en un grupo alquilo que comprende una cadena de carbonos con funcionalidad carboxi de la estructura $-C_x-COOH$, en la que x es un número entero, opcionalmente un número entero entre 4 y 30 (por ejemplo, 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), en la que el carbono carboxilo es el carbono alfa y cada uno de los carbonos de Cx se designan como beta, gamma, delta, epsilon, etc., en la que el carbono beta está unido al carbono alfa. Por ejemplo, en la que, cuando x es 4, el grupo alquilo no natural sería se designaría de la siguiente manera: $C_\epsilon-C_\delta-C_\gamma-C_\beta-C_\alpha OOH$. En realizaciones de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través de un carbono distinto del carbono carboxilo, es decir, uno de los carbonos de Cx. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta, gamma, delta, o epsilon de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral del aminoácido alquilado. En realizaciones alternativas, la cadena de carbono con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta, gamma, delta, o epsilon de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral de un espaciador, cuyo espaciador está unido al aminoácido alquilado. En aspectos de ejemplo, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral del aminoácido alquilado. En realizaciones alternativas, la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi está unida a través del carbono beta de la cadena de carbonos con funcionalidad carboxi a la cadena lateral de un espaciador, cuyo espaciador está unido al aminoácido alquilado.

[0150] En aspectos de ejemplo, el grupo saliente es un halógeno, tal como yodo, bromo, cloro, o flúor, ésteres de sulfonato tales como tosilato, triflatos, o fluorosulfonatos, piridiltiol, sal de amonio, sales de diazonio, nitratos, fosfatos o fenoxilo.

[0151] En aspectos específicos, el grupo alquilo comprende un grupo saliente yodo y una cadena de carbonos con funcionalidad carboxi que comprende un total de 16 carbonos (incluyendo el carbono del carboxilato). La alquilación con dicho ácido yodo-carboxílico puede ser referido como "alquilación S-palmitilo", que es sinónimo de "alquilación S-palmitato". Una ejemplificación adicional de alquilación S-palmitilo se proporciona en el presente documento en los Ejemplos 1 y 20.

Grupos alquilo adicionales

[0152] El péptido en algunos aspectos comprende un aminoácido alquilado en una posición distinta de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14, y 40). La ubicación del aminoácido alquilado puede ser cualquier posición dentro del péptido agonista de GIP, incluyendo cualquiera de las posiciones 1-29, una posición C-terminal al aminoácido 29 (por ejemplo, el aminoácido en la posición 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 46, 47, etc., en una posición dentro de una extensión C-terminal o en el extremo C-terminal), opcionalmente junto con un segundo aminoácido alquilado en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40), siempre que se mantenga, si no mejora, la actividad agonista de GIP del análogo peptídico. Los ejemplos no limitantes incluyen las posiciones 5, 7, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 21, 24, 27, 28, o 29.

[0153] En concordancia con lo anterior, el análogo de glucagón, en aspectos de ejemplo, comprende dos (o más) aminoácidos alquilados. En aspectos de ejemplo, todos los aminoácidos alquilados están situados en dos posiciones de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40). En aspectos de ejemplo, el péptido comprende un primer aminoácido alquilado en la posición 10 y un segundo aminoácido alquilado en la posición 40.

[0154] En realizaciones de ejemplo adicionales, el análogo de glucagón comprende grupos alquilo adicionales unidos a un aminoácido de la cadena principal del péptido. Los dos (o más) grupos alquilo pueden ser el mismo grupo alquilo o grupos alquilo diferentes, dispuestos en una formación lineal o ramificado. Por ejemplo, para lograr una formación ramificado, el análogo del glucagón puede comprender un aminoácido alquilado (que es parte de la

cadena principal del péptido) unido a un espaciador que comprende al menos tres grupos funcionales, al menos dos de los cuales están cada uno unido covalentemente a un grupo alquilo grupo y uno de los cuales está unido al aminoácido alquilado de la cadena principal del péptido. En aspectos de ejemplo, puede lograrse una formación ramificada a través de, por ejemplo, un residuo de Lys que comprende dos grupos amina (una amina de cadena lateral y una amina alfa) para la unión directa a un grupo alquilo graso o la unión indirecta a un grupo alquilo graso a través de un espaciador. En aspectos de ejemplo, se puede colocar un espaciador adicional entre el aminoácido de la cadena principal del péptido y el espaciador que comprende al menos tres grupos funcionales. Por ejemplo, el aminoácido de la cadena principal del péptido puede estar unido (por ejemplo, a través de su cadena lateral) a un primer espaciador, que, a su vez, está unido a un segundo separador, en el que el segundo separador comprende al menos tres grupos funcionales, al menos dos de los cuales están cada uno unido covalentemente a un grupo alquilo y uno de los cuales está unido al primer espaciador.

[0155] En aspectos de ejemplo, en el que los grupos alquilo están dispuestos en una formación lineal, el análogo de glucagón comprende un aminoácido alquilado (que es parte de la cadena principal del péptido) unido directamente a un primer grupo alquilo, el cual, a su vez, está unido a un espaciador, que, a su vez, está unido a un segundo grupo alquilo.

[0156] Los ejemplos de estructuras de compuestos alquilados duales son derivables de los compuestos acilados duales representados en la figura 5A.

Grupos hidrófilo y grupos alquilo

[0157] Los péptidos agonistas de GIP que comprenden un aminoácido alquilado opcionalmente comprende además un grupo hidrófilo. En algunas realizaciones específicas el grupo hidrófilo comprende una cadena de polietilenglicol (PEG). La incorporación de un grupo hidrófilo en algunos aspectos se lleva a cabo a través de cualquier medio adecuado, tal como cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento. A este respecto, el péptido agonista de GIP puede comprender la SEQ ID NO: 1, incluyendo cualquiera de las modificaciones descritas en el presente documento, en la que al menos uno de los aminoácidos en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37-43 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40) del péptido agonista GIP comprende un grupo alquilo y al menos uno de los aminoácidos en la posición 16, 17, 21, 24 o 29, una posición dentro de una extensión C-terminal, o el aminoácido C-terminal es una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, de los cuales la cadena lateral está unida covalentemente a un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG). En algunas realizaciones, el aminoácido en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, y 37-43 (por ejemplo, en cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40) del péptido agonista de GIP está unido (opcionalmente a través de un espaciador) con el grupo alquilo y el aminoácido está unido además a un grupo hidrófilo o está unido además a una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, que está unida al grupo hidrófilo.

[0158] Alternativamente, el análogo de glucagón alquilado puede comprender un espaciador, en el que el espaciador está alquilado y modificado para comprender el grupo hidrófilo. Ejemplos no limitantes de separadores adecuados incluyen un espaciador que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en Cys, Lys, Orn, homo-Cys, y Ac-Phe.

[0159] En algunos aspectos, el péptido agonista de GIP en algunas realizaciones está alquilado en la misma posición de aminoácido donde está unido un grupo hidrófilo, o en una posición de aminoácido diferente. Los ejemplos no limitantes incluyen la alquilación en la posición 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 20, o 40 (por ejemplo, en una cualquiera o más de las posiciones 10, 14 y 40) y la pegilación en una o más posiciones en la parte C-terminal del análogo de glucagón, por ejemplo, la posición 24, 28 o 29, dentro de una extensión C-terminal (por ejemplo, 37-43), o en el extremo C-terminal (por ejemplo, a través de la adición de una Cys C-terminal).

Realización de grupo alquilo adicional

[0160] En realizaciones específicas, el péptido agonista de GIP que comprende un aminoácido alquilado carece de un puente intramolecular, por ejemplo, un puente intramolecular covalente (por ejemplo, un puente de lactama).

ESTABILIZACIÓN DE LA HÉLICE ALFA Y AMINOÁCIDOS QUE ESTABILIZAN LA HÉLICE ALFA

[0161] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, los péptidos agonistas de GIP que se análogos de glucagón comprenden una estructura helicoidal, por ejemplo, una hélice alfa. En algunas o cualquier realización, el péptido agonista de GIP comprende aminoácidos que estabilizan la estructura helicoidal alfa. Por consiguiente, en algunos aspectos, el péptido agonista de GIP comprende uno o más aminoácidos estabilizantes de la hélice alfa. Tal como se utiliza en este documento, el término "aminoácido que induce la hélice alfa" se utiliza indistintamente con el término "aminoácido que estabiliza la hélice alfa" y se refiere a un aminoácido que proporciona mayor estabilidad a una hélice alfa de los péptidos agonistas de GIP de la que es una parte. Los aminoácidos que inducen la hélice alfa son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Lyu et al, Proc Natl Acad Sci U.S.A. 88: 5317-5320 (1991); Branden y Tooze, Introduction to Protein Structure, Garland Publishing, Nueva York, Nueva York, 1991; Fasman, Prediction of Protein Structure and the Principles of Protein Conformation, ed. Fasman, Plenum, NY, 1989). Los

aminoácidos que inducen la hélice alfa adecuados para los propósitos en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: alanina, norvalina, norleucina, ácido alfa aminobutírico, ácido alfa-aminoisobutírico (AIB), leucina, isoleucina, valina, y similares. En algunas realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa es cualquier aminoácido que es parte de una hélice alfa que se encuentra en una proteína de origen natural, por ejemplo, Leu, Phe, Ala, Met, Gly, Ile, Ser, Asn, Glu, Asp, Lys, Arg.

[0162] En realizaciones de ejemplo, el aminoácido que induce la hélice alfa proporciona más estabilidad a la hélice alfa en comparación con la glicina o alanina. En realizaciones de ejemplo, el aminoácido que induce la hélice alfa es un aminoácido alfa, alfa disustituido, por ejemplo, AIB.

Hélice alfa: Posición de los aminoácidos que inducen la hélice alfa

[0163] En algunas o cualquiera de las realizaciones de la presente descripción, el péptido agonista de GIP comprende una secuencia de aminoácidos que es similar al glucagón natural (SEQ ID NO: 1) y el péptido agonista de GIP comprende al menos un aminoácido que induce la hélice alfa en una o más de las posiciones 16-21 del análogo peptídico (por ejemplo, una o más de las posiciones 16, 17, 18, 19, 20, 21). En algunas o cualquiera de las realizaciones, el análogo peptídico comprende un aminoácido que induce la hélice alfa en una, dos, tres, o la totalidad de las posiciones 16, 17, 20, y 21.

Hélice alfa: Aminoácidos alfa, alfa-disustituídos

[0164] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa es un aminoácido alfa, alfa di-sustituido. En realizaciones específicas, el aminoácido alfa, alfa di-sustituido comprende R¹ y R², cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R¹ y R² junto con el carbono alfa al que están unidos forman un anillo (por ejemplo, un anillo C3-C8). En realizaciones de ejemplo, cada uno de R¹ y R² se selecciona del grupo que consiste en: metilo, etilo, propilo y n-butilo, o R¹ y R² juntos forman un ciclooctano o cicloheptano (por ejemplo, ácido 1-aminociclooctano-1-carboxílico). En realizaciones de ejemplo, R¹ y R² son los mismos. En otras realizaciones, R¹ es diferente de R². En aspectos de ejemplo, cada uno de R¹ y R² es un alquilo C1-C4. En algunos aspectos, cada uno de R¹ y R² es un alquilo C1 o C2. En realizaciones de ejemplo, cada uno de R¹ y R² es metilo, de manera que el aminoácido alfa, alfa di-sustituido es ácido alfa-aminoisobutírico (AIB). En otras realizaciones de ejemplo, el aminoácido alfa, alfa disustituido aminoácido es ACPC.

[0165] En algunos aspectos, el péptido agonista de GIP descrito en este documento comprende uno o más aminoácidos alfa, alfa di-sustituídos y el péptido agonista de GIP carece específicamente de un puente intramolecular covalente (por ejemplo, una lactama), ya que el aminoácido alfa, alfa-disustituido es capaz de estabilizar la hélice alfa en ausencia de un puente covalente. En algunos aspectos, el péptido agonista de GIP comprende uno o más aminoácidos alfa, alfa di-sustituídos en el C-terminal (alrededor de las posiciones 12 a 29). En algunas o cualquiera de las realizaciones, una, dos, tres, cuatro o más de las posiciones 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24 o 29 o, una, dos, tres, cuatro, cinco, o la totalidad de las posiciones 16, 17, 18, 19, 20, o 21 del péptido agonista de GIP está sustituida por un aminoácido alfa, alfa disustituido, por ejemplo, ácido amino iso-butírico (AIB), un aminoácido disustituido con el mismo o un grupo diferente seleccionado entre metilo, etilo, propilo y n-butilo, o con un ciclooctano o cicloheptano (por ejemplo, ácido 1-aminociclooctano-1-carboxílico). Por ejemplo, la sustitución de la posición 20 por AIB aumenta la actividad de GIP, en ausencia de un puente intramolecular, por ejemplo, un puente intramolecular no covalente (por ejemplo, un puente salino) o un puente intramolecular covalente (por ejemplo, una lactama). En algunas o cualquiera de las realizaciones, una, dos, tres o más de las posiciones 16, 20, 21 ó 24 están sustituidas por AIB. En realizaciones de ejemplo, uno, dos o todos los aminoácidos correspondientes a las posiciones 2, 16, y 20 de glucagón humano natural (SEC ID NO: 1) se sustituyen por un aminoácido alfa, alfa disustituido, tal como AIB. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un AIB en las posiciones 2 y 16 o en las posiciones 2 y 20. En otros aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una D-Ser en la posición 2 y un AIB en la posición 16 o la posición 20.

Hélice alfa: puentes intramoleculares

[0166] En algunas realizaciones de ejemplo, el aminoácido que induce la hélice alfa es un aminoácido que está unido a otro aminoácido del péptido agonista de GIP a través de un puente intramolecular. En dichas realizaciones, cada uno de estos dos aminoácidos unidos a través de un puente intramolecular se considera un aminoácido que induce la hélice alfa. En realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP comprende uno o dos puentes intramoleculares. En realizaciones de ejemplo, el péptido agonista de GIP comprende un puente intramolecular en combinación con al menos otro aminoácido que induce al hélice alfa, por ejemplo, un aminoácido alfa, alfa disustituido.

[0167] En algunas realizaciones, el puente intramolecular es un puente que conecta dos partes del péptido agonista de GIP a través de enlaces no covalentes, incluyendo, por ejemplo, interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrofóbicas, interacciones dipolo-dipolo, y similares. En este sentido, el análogo de glucagón comprende un puente intramolecular no covalente. En algunas realizaciones, el puente

intramolecular no covalente es un puente salino.

[0168] En algunas realizaciones, el puente intramolecular es un puente que conecta dos partes del péptido agonista de GIP a través de enlaces covalentes. En este sentido, el péptido agonista de GIP comprende un puente intramolecular covalente.

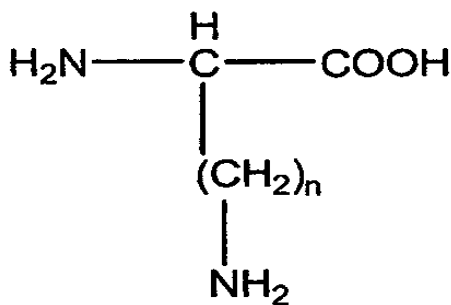
[0169] En algunas realizaciones, se forma el puente intramolecular (por ejemplo, puente intramolecular no covalente, puente intramolecular covalente) entre dos aminoácidos que están separados 3 aminoácidos, por ejemplo, aminoácidos en las posiciones i e $i + 4$, en los que i es cualquier número entero entre 12 y 25 (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, y 25). Más particularmente, las cadenas laterales de los pares de aminoácidos 12 y 16, 16 y 20, 20 y 24 o 24 y 28 (pares de aminoácidos en los que $i = 12, 16, 20$, o 24) están unidas entre sí y, de este modo, estabilizan la hélice alfa. Alternativamente, i puede ser 17. En algunas realizaciones específicas, el péptido agonista de GIP comprende un puente intramolecular entre los aminoácidos 17 y 21. En algunas realizaciones específicas, el péptido agonista de GIP comprende un puente intramolecular entre los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 o 12 y 16 y un segundo puente intramolecular entre los aminoácidos en las posiciones 17 y 21. En el presente documento se contemplan los péptidos agonistas de GIP que comprenden uno o más puentes intramoleculares. En realizaciones específicas, en las que los aminoácidos en las posiciones i e $i + 4$ están unidos por un puente intramolecular, el tamaño del enlazador es de aproximadamente 8 átomos, o aproximadamente 7-9 átomos.

[0170] En otras realizaciones, el puente intramolecular se forma entre dos aminoácidos que están separados dos aminoácidos, por ejemplo, aminoácidos en las posiciones j y $j + 3$, en los que j es cualquier número entero entre 12 y 26 (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 y 26). En algunas realizaciones específicas, j es 17. En realizaciones específicas, en las que los aminoácidos en las posiciones j y $j + 3$ están unidos por un puente intramolecular, el tamaño del enlazador es de aproximadamente 6 átomos, o aproximadamente 5 a 7 átomos.

[0171] En otras realizaciones, se forma el puente intramolecular entre dos aminoácidos que están separados 6 aminoácidos, por ejemplo, aminoácidos en las posiciones k y $k + 7$, en las que k es cualquier número entero entre 12 y 22 (por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, y 22). En algunas realizaciones específicas, k es 12, 13, o 17. En una realización de ejemplo, k es 17.

Hélice alfa: aminoácidos implicados en puentes intramoleculares

[0172] Entre los ejemplos de emparejamientos de aminoácidos que son capaces de unirse (covalentemente o no covalentemente) para formar un puente que une seis átomos se incluyen Orn y Asp, Glu y un aminoácido de la fórmula I, en la que n es 2, y ácido homoglútamico y un aminoácido de la fórmula I, en la que n es 1, en la que la Fórmula I es:



en la que $n = 1$ a 4

[Fórmula I]

[0173] Ejemplos de emparejamientos de aminoácidos que son capaces de unirse covalentemente para formar un puente de unión que tiene siete átomos incluyen Orn-Glu (lactama); Lys-Asp (lactama); o Homoser-Homoglu (lactona). Ejemplos de emparejamientos de aminoácidos que pueden formar un enlazador de ocho átomos incluyen Lys-Glu (lactama); Homolys-Asp (lactama); Orn-Homoglu (lactama); 4-aminoPhe-Asp (lactama); o Tyr-Asp (lactona). Ejemplos de emparejamientos de aminoácidos que pueden formar un enlazador de nueve átomos incluyen Homolys-Glu (lactama); Lys-Homoglu (lactama); 4-aminoPhe-Glu (lactama); o Tyr-Glu (lactona). Cualquiera de las cadenas laterales de estos aminoácidos puede estar sustituida adicionalmente con grupos químicos adicionales, siempre y cuando la estructura tridimensional de la hélice alfa no se interrumpa. Un experto en la técnica puede imaginar emparejamientos alternativos o análogos de aminoácidos alternativos, incluyendo derivados modificados químicamente, que crearían una estructura estabilizadora de tamaño similar y efecto deseado. Por ejemplo, un puente disulfuro homocisteína-homocisteína tiene 6 átomos de longitud y se puede modificar adicionalmente para

proporcionar el efecto deseado.

[0174] Incluso sin enlace covalente, los emparejamientos de aminoácidos descritos anteriormente (o emparejamientos similares que un experto en la técnica puede imaginar) también pueden proporcionar estabilidad añadida a la hélice alfa a través de enlaces no covalentes, por ejemplo, mediante la formación de puentes salinos o interacciones de puentes de hidrógeno. Por consiguiente, se pueden formar puentes salinos entre: Orn y Glu; Lys y Asp; Homo-serina y Homo-glutamato; Lys y Glu; Asp y Arg; Homo-Lys y Asp; Orn y Homo-glutamato; 4-aminoPhe y Asp; Tyr y Asp; Homo-Lys y Glu; Lys y Glu-Homo; 4-aminoPhe y Glu; o Tyr y Glu. En algunas realizaciones, el análogo comprende un puente salino entre cualquiera de los siguientes pares de aminoácidos: Orn y Glu; Lys y Asp; Lys y Glu; Asp y Arg; Homo-Lys y Asp; Orn y Homo-glutamato; Homo-Lys y Glu; y Lys y Glu-Homo. Los puentes salinos se pueden formar entre otros pares de cadenas laterales de carga opuesta. Véase, por ejemplo, Kallenbach et al, Role of the Peptide Bond in Protein Structure and Folding, en The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science, John Wiley & Sons, Inc. (2000).

[0175] En algunas realizaciones, el puente intramolecular no covalente es un puente hidrófobo. De acuerdo con una realización, la hélice alfa del análogo se estabiliza mediante la incorporación de aminoácidos hidrófobos en las posiciones j y $j + 3$ o i y $i + 4$. Por ejemplo, i puede ser Tyr e $i + 4$ puede ser Val o Leu; i puede ser Phe e $i + 4$ puede ser Met; o i puede ser Phe e $i + 4$ puede ser Ile. Debe entenderse que, para los propósitos del presente documento, los emparejamientos de aminoácidos anteriores se pueden invertir, de manera que el aminoácido indicado en la posición i , alternativamente, podría estar situado en $i + 4$, mientras que el aminoácido $i + 4$ puede estar situado en la posición i . También debe entenderse que se pueden formar emparejamientos de aminoácidos adecuados para j y $j + 3$.

Hélice alfa: puente intramolecular covalente

[0176] En algunas realizaciones, el puente intramolecular covalente es un anillo de lactama o un puente de lactama. El tamaño del anillo de lactama puede variar dependiendo de la longitud de las cadenas laterales de aminoácidos, y en una realización, la lactama está formada por la unión de las cadenas laterales de una ornitina a una cadena lateral de ácido aspártico. Los puentes de lactama y procedimientos de fabricación de los mismos son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Houston, Jr., et al, J Peptide Sci. 1: 274-282 (2004), y el Ejemplo 1 en el presente documento. En algunas realizaciones, el análogo comprende una secuencia modificada de la SEQ ID NO: 1 y un puente de lactama entre i y $i + 4$, en el que i es tal como se define en este documento anteriormente. En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP comprende dos puentes de lactama: uno entre los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 y otro entre los aminoácidos en las posiciones 17 y 21. En algunas realizaciones, el péptido agonista de GIP comprende un puente de lactama y un puente salino. Otras realizaciones de ejemplo se describen en el presente documento en la sección titulada "EJEMPLOS". Otras realizaciones de ejemplo incluyen los siguientes emparejamientos, opcionalmente con un puente de lactama: Glu en la posición 12 con Lys en la posición 16; Lys natural en la posición 12 con Glu en la posición 16; Glu en la posición 16 con Lys en la posición 20; Lys en la posición 16 con Glu en la posición 20; Glu en la posición 20 con Lys en la posición 24; Lys en la posición 20 con Glu en la posición 24; Glu en la posición 24 con Lys en la posición 28; Lys en la posición 24 con Glu en la posición 28.

[0177] En algunas realizaciones, el puente intramolecular covalente es una lactona. Los procedimientos adecuados para producir un puente de lactona son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Sheehan et al, J Am Chem Soc. 95: 875-879 (1973).

[0178] En algunos aspectos, se utiliza la metátesis de olefinas para reticular uno o dos giros de la hélice alfa del análogo utilizando un sistema de reticulación de todos los hidrocarburos. El péptido agonista de GIP en este caso comprende aminoácidos α -metilados que llevan cadenas laterales olefínicas de longitud variable y configurados con estereoquímica R o S en las posiciones j y $j + 3$ o i e $i + 4$. En algunas realizaciones, la parte olefínica comprende $(CH_2)_n$, en el que n es cualquier número entero entre 1 a 6. En algunas realizaciones, n es 3 para una longitud de reticulación de 8 átomos. En algunas realizaciones, n es 2 para una longitud de reticulación de 6 átomos. Los procedimientos adecuados para la formación de tales puentes intramoleculares se describen en la técnica. Véase, por ejemplo, Schafmeister et al., J. Am. Chem. Soc. 122: 5891-5892 (2000) y Walensky et al, Science 305: 1466-1470 (2004). En realizaciones alternativas, el análogo comprende residuos de O-alil Ser situados en giros helicoidales adyacentes, que están puenteados entre sí a través de la metátesis de cierre de anillo catalizada por rutenio. Dichos procedimientos de reticulación se describen en, por ejemplo, Blackwell et al., Angew, Chem., Int. Ed. 37: 3281-3284 (1998).

[0179] En aspectos específicos, el uso del aminoácido tio-dialanina no natural, lantionina, que ha sido ampliamente adoptado como un peptidomimético de cistina, se utiliza para reticular un giro de la hélice alfa. Los procedimientos adecuados de ciclación a base de lantionina son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Matteucci et al, Tetrahedron Letters 45: 1399-1401 (2004); Mayer et al., J. Peptide Res. 51: 432-436 (1998); Polinsky et al., J. Med. Chem. 35: 4185-4194 (1992); Osapay et al., J. Med. Chem. 40: 2241-2251 (1997); Fukase et al., Bull. Chem. Soc. JPN. 65: 2227-2240 (1992); Harpp et al., J. Org. Chem. 36: 73-80 (1971); Goodman y Shao, Appl puro. Chem. 68: 1303-1308 (1996); y Osapay y Goodman, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1599-1600 (1993).

[0180] En algunas realizaciones, las uniones α,ω -diaminoalcano, por ejemplo, 1,4-diaminopropano y 1,5-diaminopentano, entre dos residuos de Glu en las posiciones i e $i + 7$ se utilizan para estabilizar la hélice alfa del análogo. Dichas uniones conducen a la formación de un puente de 9 átomos de longitud o más, dependiendo de la longitud de la unión de diaminoalcano. Los procedimientos adecuados para la producción de péptidos reticulados con dichas uniones se describen en la técnica. Véase, por ejemplo, Phelan et al., J. Am. Chem. Soc. 119: 455-460 (1997).

[0181] En otras realizaciones, se utiliza un puente disulfuro para reticular uno o dos giros de la hélice alfa del análogo. Alternativamente, se utiliza un puente de disulfuro modificado en el que uno o ambos átomos de azufre se sustituyen por un grupo metileno que da lugar a una macrociclación isostérica para estabilizar la hélice alfa del análogo. Los procedimientos adecuados de la modificación de péptidos con puentes disulfuro o ciclación a base de azufre se describen, por ejemplo, en Jackson et al., J. Am. Chem. Soc. 113: 9.391-9.392 (1991) y Rudinger y Jost, Experientia 20: 570-571 (1964).

[0182] En otras realizaciones, la hélice alfa del análogo se estabiliza a través de la unión del átomo de metal por dos residuos de His o un par de His y Cys situado en j y $j + 3$, o i e $i + 4$. El átomo de metal puede ser, por ejemplo, Ru (III), Cu (II), Zn (II), o Cd (II). Tales procedimientos de estabilización de hélice alfa a base de unión a metal son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Andrews y Tabor, Tetrahedron 55: 11711 a 11743 (1999); Ghadiri et al., J. Am. Chem. Soc. 112: 1630-1632 (1990); y Ghadiri et al., J. Am. Chem. Soc. 119: 9063 a 9064 (1997).

[0183] La hélice alfa del péptido agonista de GIP puede alternativamente estabilizarse a través de otros medios de ciclación de péptidos, cuyo significado se revisa en Davies, J. Peptide. Sci. 9: 471-501 (2003). La hélice alfa se puede estabilizar mediante la formación de un puente de amida, puente de tioéter, puente de tioéster, puente de urea, puente de carbamato, puente de sulfonamida, y similares. Por ejemplo, se puede formar un puente de tioéster entre el extremo C-terminal y la cadena lateral de un residuo de Cys. Alternativamente, se puede formar un tioéster a través de cadenas laterales de aminoácidos que tienen un tiol (Cys) y un ácido carboxílico (por ejemplo, Asp, Glu). En otro procedimiento, un agente de reticulación, tal como un ácido dicarboxílico, por ejemplo, ácido subérico (ácido octanodioico), etc. puede introducir un enlace entre dos grupos funcionales de una cadena lateral de aminoácido, tal como un amino libre, hidroxilo, grupo tiol, y combinaciones de los mismos.

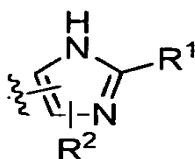
DESCRIPCIONES ADICIONALES

[0184] A continuación se proporcionan descripciones adicionales de los análogos de glucagón de la presente descripción. Como se describe en este documento, la posición del aminoácido en la siguiente descripción hace referencia con respecto a la numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Además, mientras que las descripciones siguientes se describen en referencia a glucagón humano natural (SEQ ID NO: 1), por ejemplo, modificaciones de la SEQ ID NO: 1, estas descripciones no implican necesariamente (i) que tales modificaciones están presentes en todos los péptidos descritos en el presente documento (ii) que el único procedimiento de fabricación de los péptidos descritos en el presente documento es comenzar con glucagón humano natural y modificar esa secuencia. Más bien, se proporcionan las descripciones para describir algunas realizaciones de los análogos de glucagón de las presentes descripciones, y los péptidos de las presentes descripciones se pueden producir *de novo* sin utilizar glucagón humano natural como material de partida, tal como se describe más adelante en la sección titulada "PROCEDIMIENTOS PARA LA FABRICACIÓN DE PÉPTIDOS".

Posición 1

[0185] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 1, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que no es His en la posición 1. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido grande, aromático en la posición 1. En realizaciones de ejemplo, el aminoácido grande, aromático es Tyr, Phe, Trp, amino-Phe (por ejemplo, 4-amino-Phe), cloro-Phe, sulfo-Phe, 4-piridil-Ala, metil-Tyr o 3-amino Tyr.

[0186] En otras realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 1. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura de Fórmula A:



[Fórmula A],

en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6), O-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y acilo (C1-C6), de los cuales al menos un H se sustituye por F.

[0187] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 es el residuo natural de glucagón (SEQ ID NO: 1) L-histidina (His), o es un derivado de His (derivado de His), por ejemplo, un derivado de His en el que se modifican los átomos alfa. El derivado de His en aspectos de ejemplo es D-histidina, desaminohistidine, hidroxil-histidina, acetil-histidina, homo-histidina, N-metil histidina, alfa-metil histidina, ácido imidazol acético, o ácido alfa, alfa-dimetil imidazol acético (DMIA).

[0188] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura de análogo de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3.

[0189] En otros aspectos, el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido protector de DPP-IV, tal como se describe en el presente documento. En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV es un derivado de His.

Posición 2

[0190] En algunas realizaciones, los péptidos descritos en el presente documento comprenden un aminoácido protector de DPP-IV en la posición 2. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aminoácido protector de DPP-IV" se refiere a un aminoácido que consigue una resistencia sustancial del péptido descrito en el presente documento contra la escisión por dipeptidil peptidasa IV (DPP IV). En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV es uno de D-serina, D-alanina, valina, glicina, N-metil serina, N-metil alanina, o ácido alfa, aminoisobutírico (AIB). En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV es un aminoácido α,α -disustituido. En algunos aspectos, el aminoácido α,α -disustituido comprende R1 y R2, cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R1 y R2 junto con el carbono alfa al que están unidos forman un anillo. En algunos aspectos, el aminoácido α,α -disustituido es AIB o 1-aminociclopropano-1-carboxilato (ACPC).

[0191] El término "alquilo C₁-C_n", en el que n puede ser de 1 a 6, tal como se utiliza en el presente documento, representa un grupo alquilo ramificado o lineal que tiene de uno al número especificado de átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁-C₆ típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares.

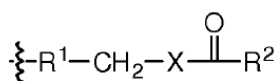
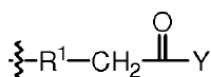
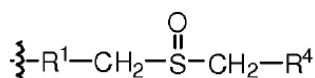
[0192] En realizaciones de ejemplo, el aminoácido protector de DPP-IV es el D-isómero de Ser (D-Ser), o una sustitución de aminoácidos conservativa del mismo. Por ejemplo, el aminoácido protector de DPP-IV puede comprender una estructura de cadena lateral de -(alquilo C1-C4)OH. Opcionalmente, cuando la estructura de la cadena lateral comprende -(alquilo C3)OH o -(alquilo C4)OH, la cadena de carbono puede ser de cadena lineal o ramificada.

[0193] En aspectos de ejemplo, cuando el aminoácido protector de DPP-IV es D-Ser y el aminoácido en la posición 1 es His, el péptido agonista de GIP no está conjugado a un grupo heterólogo, por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG). En otros aspectos de la presente descripción, el aminoácido protector de DPP-IV no es D-serina.

Posición 3

[0194] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende en la posición 3 un aminoácido que confiere al análogo de glucagón una actividad reducida en el receptor de glucagón, en comparación con un péptido de control emparejado tiene el residuo de glucagón natural en esta posición (Gln). En algunos aspectos, los análogos de glucagón que tienen este tipo de aminoácido en la posición 3 tienen aproximadamente 10% o menos de la actividad de glucagón natural en el receptor de glucagón, por ejemplo, aproximadamente 1 a 10%, o aproximadamente 0,1 a 10%, o mayor de aproximadamente el 0,1%, pero menos de aproximadamente 10%. En algunas realizaciones, los análogos de glucagón muestran aproximadamente el 0,5%, aproximadamente el 1% o aproximadamente el 7% de la actividad del glucagón natural. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 3 es un residuo de aminoácido ácido, básico, o hidrófobo, por ejemplo, ácido glutámico, ornitina, norleucina. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 3 es Ile o Leu.

[0195] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende el aminoácido natural de la SEQ ID NO: 1 en la posición 3, por ejemplo, glutamina, o comprende un análogo de glutamina. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, estos análogos de glucagón que comprenden un análogo de glutamina no muestran una pérdida sustancial de actividad en el receptor de glucagón, y en algunos casos, el análogo de glucagón que comprende el análogo de glutamina aumenta la actividad del receptor de glucagón. En algunas realizaciones, el análogo de glutamina comprende en la posición 3 un aminoácido que comprende una cadena lateral de la Estructura I, II o III:

**Estructura I****Estructura II****Estructura III**

en la que R¹ es alquilo C₀₋₃ o heteroalquilo C₀₋₃; R² es NHR⁴ o alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; R⁴ es H o alquilo C₁₋₃; X es NH, O, o S; e Y es NHR⁴, SR³, u OR³. En algunas realizaciones, X es NH o Y es NHR⁴. En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₀₋₂ o heteroalquilo C₁. En algunas realizaciones, R² es NHR⁴ o alquilo C₁. En algunas realizaciones, R⁴ es H o alquilo C₁. En realizaciones de ejemplo, se proporciona un aminoácido que comprende una cadena lateral de estructura I en donde, R¹ es CH₂-S, X es NH, y R² es CH₃ (acetamidometil-cisteína, C(Acm)); R¹ es CH₂, X es NH, y R² es CH₃ (ácido acetildiaminobutanoico, Dab (Ac)); R¹ es alquilo C₀, X es NH, R² es NHR⁴, y R⁴ es H (ácido carbamoildiaminopropanoico, Dap (urea)); R¹ es CH₂-CH₂, X es NH, y R² es CH₃ (acetilornitina, Orn (Ac)); o R¹ es (CH₂)₃, X es NH y R² es CH₃ (acetil lisina (Ac Lys)). En realizaciones de ejemplo, se proporciona un aminoácido que comprende una cadena lateral de la Estructura II donde, R¹ es CH₂, Y es NHR⁴, y R⁴ es CH₃ (metilglutamina, Q (Me)). En realizaciones de ejemplo, se proporciona un aminoácido que comprende una cadena lateral de la Estructura III donde, R¹ es CH₂ y R⁴ es H (metionina-sulfóxido, M(O)); en realizaciones específicas, el aminoácido en la posición 3 está sustituido por Dab (Ac).

[0196] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende en la posición 3:

- (i) un aminoácido alifático, por ejemplo, Ala, Val, norleucina (Nle), o norvalina (NorVal);
- (ii) un aminoácido con una cadena lateral de la estructura S1:



en la que n es un número entero entre 1 a 4; y

en la que X es SCH₃, S(O)CH₃, o S(O)₂; o

- (iii) un aminoácido con una cadena lateral de la estructura S2:



en la que n es un número entero entre 1 y 4.

[0197] En aspectos de ejemplo, el aminoácido con una cadena lateral de la estructura S1 es Met, metionina sulfóxido o metionina sulfona. En aspectos de ejemplo, el aminoácido con una cadena lateral de la estructura S2 es homoserina. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, estos análogos de glucagón mantienen alguna actividad de glucagón.

Posición 7

[0198] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 7, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Thr en la posición 7. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 7 es un aminoácido alifático grande, por ejemplo, Ile, Leu, Ala, y similares. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los análogos de glucagón que comprenden dicho aminoácido en la posición 7 presentan una actividad drásticamente reducida en el receptor de GLP-1.

Posición 9

[0199] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 9, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Asp en la posición 9. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido cargado negativamente distinto de Asp, por ejemplo, Glu, ácido homoglutámico, ácido cisteico, ácido homocisteico. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 9 es un aminoácido acilado o un aminoácido alquilado, tal como se describe en este documento.

Posición 10

[0200] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 10, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Tyr en la posición 10. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 10 es Trp. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los análogos de glucagón que comprenden dicho aminoácido en la posición 10 muestran actividad en el receptor de GIP, receptor GLP-1, y/o receptor de glucagón que no está reducida, en comparación con el péptido correspondiente con una Tyr en la posición 10.

[0201] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado o un aminoácido alquilado, tal como se describe en este documento.

Posición 11

[0202] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 11, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido diferente de Ser en la posición 11. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 11 es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Gly o Ala. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que los análogos de glucagón que comprenden dicho aminoácido en la posición 10 muestran una actividad reducida en el receptor de glucagón.

Posición 12

[0203] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 12, con respecto a SEQ ID NO: 1. por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Lys en la posición 10. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 12 es un aminoácido alifático, no polar, grande, opcionalmente, isoleucina. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 12 es Arg. Sin estar ligado a una teoría en particular, los análogos de glucagón que comprenden un aminoácido alifático, no polar, grande, por ejemplo, Ile, muestran una mayor actividad en el receptor de GIP. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado o un aminoácido alquilado, tal como se describe en este documento.

Posición 15

[0204] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón comprenden una modificación de aminoácido en la posición 15, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Asp en la posición 15. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 15 está eliminado o es ácido glutámico, ácido homoglutámico, ácido cisteico o ácido homocisteico. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, estos análogos de glucagón muestran una estabilidad mejorada, por ejemplo, mediante la reducción de la degradación o la escisión del análogo con el tiempo, especialmente en tampones ácidos o alcalinos, por ejemplo, tampones a un pH dentro del intervalo de 5,5-8. En algunas realizaciones, los análogos de glucagón que comprenden esta modificación retienen al menos 75%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del análogo original después de 24 horas a 25°C.

Posición 16

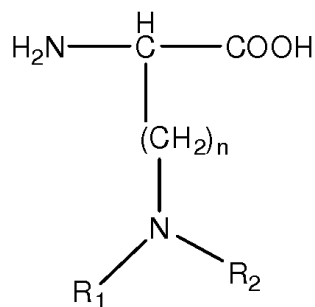
[0205] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón comprenden una modificación de aminoácido en la posición 16, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido diferente de Ser en la posición 16. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 16 es ácido glutámico u otro aminoácido de carga negativa que tiene una cadena lateral con una longitud de 4 átomos, o alternativamente uno cualquiera de glutamina, ácido homoglutámico, o ácido homocisteico, o un aminoácido cargado que tiene una cadena lateral que contiene al menos un heteroátomo, (por ejemplo, N, O, S, P) y con una longitud de cadena lateral de aproximadamente 4 (o 3-5) átomos. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende en la posición 16 por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido glutámico, glutamina, ácido homoglutámico, ácido homocisteico, treonina o glicina o es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido glutámico, glutamina, ácido homoglutámico y ácido homocisteico.

[0206] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, dichos análogos de glucagón muestran una estabilidad mejorada, por ejemplo, mediante la reducción de la degradación del péptido con el tiempo, especialmente en tampones ácidos o alcalinos, por ejemplo, tampones a un pH dentro del intervalo de 5,5 a 8. Tales análogos de glucagón son menos susceptibles a la escisión del enlace peptídico Asp15-Ser16.

[0207] En algunas realizaciones, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido cargado negativamente, opcionalmente en combinación con un aminoácido que induce la hélice alfa (por ejemplo, un aminoácido alfa, alfa disustituido, o AIB) en la posición 20. Dichos análogos de glucagón presentan actividad GIP.

[0208] En realizaciones alternativas, el análogo de glucagón comprende en la posición 16 una Thr o un aminoácido que induce la hélice alfa, tal como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa es AIB o Glu.

[0209] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido cargado positivamente, por ejemplo, la Fórmula IV:



[Fórmula IV],

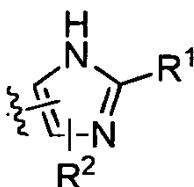
en la que n es de 1 a 16, o de 1 a 10, o de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 2 a 6, o 2 o 3 o 4 o 5, cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₁₈, (alquil C₁-C₁₈)OH, (alquil C₁-C₁₈)NH₂, (alquil C₁-C₁₈)SH, (alquil C₀-C₄)cicloalquilo (C₃-C₆), (alquilo C₀-C₄)(heterociclo C₂-C₅), (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇, y (alquilo C₁-C₄)(heteroarilo C₃-C₉), en el que R₇ es H o OH. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 es Lys.

[0210] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado o un aminoácido alquilado en la posición 16, tal como se describe en el presente documento.

[0211] En realizaciones adicionales, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADO".

[0212] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido alifático en la posición 16. Por ejemplo, los análogos de glucagón pueden tener una Gly, Ala, Val, Leu, o Ile, en la posición 16 del análogo de glucagón. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un pequeño residuo alifático, por ejemplo, Gly, Ala.

[0213] En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 comprende una estructura de Fórmula A:



[Fórmula A],

en la que cada uno de R₁ y R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C₁-6), O-acilo (C₁-6), acil(C₁-6)-OH, F, y alquilo (C₁-C₆) de los que al menos uno H está sustituido por F. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 comprende una estructura de análogo de la fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C₁-C₃.

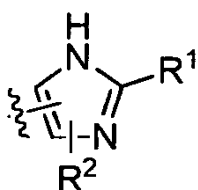
[0214] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 es L-histidina (His). En otros aspectos, el

aminoácido en la posición 16 es un derivado de His (derivado de His), algunos de los cuales se describen en este documento. Véase, por ejemplo, las enseñanzas bajo "Posición 1."

Posiciones 17 y 18

[0215] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en una o ambas de las posiciones 17 y 18, en relación con la SEQ ID NO: 1, de manera que el sitio Arg-Arg dibásico en las posiciones 17 y 18 está eliminado. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un aminoácido distinto de Arg en una o ambas de las posiciones 17 y 18. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que la eliminación del sitio dibásico mejora la eficacia in vivo del análogo de glucagón. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 17 no es un aminoácido básico. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 17 es un aminoácido alifático. En algunas realizaciones, el aminoácido en la posición 17 está sustituido por otro aminoácido, tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, un aminoácido que comprende un grupo hidrófilo, un aminoácido que induce la hélice alfa. En algunas realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa forma un puente intramolecular no covalente con un aminoácido en $j + 3$ o $i + 4$. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 17 es Gln.

[0216] En otros aspectos, el análogo de glucagón de la presente descripción comprende un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 17. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 17 comprende una estructura de Fórmula A:



[Fórmula A],

en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6) alquilo, O alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y (C1-C6) alquilo, de los que al menos un H está sustituido por F. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 17 comprende una estructura análoga de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3.

[0217] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 17 es L-histidina (His). En otros aspectos, el aminoácido en la posición 17 es un derivado de His (derivado de His), algunos de los cuales se describen en este documento. Véase, por ejemplo, las enseñanzas bajo "Posición 1."

[0218] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 18 no es un aminoácido básico. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 18 es un aminoácido alifático. En algunas realizaciones, el aminoácido en la posición 18 es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala.

[0219] En algunos aspectos específicos, el aminoácido en la posición 18 es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala, y el aminoácido en la posición 17 es Arg. En otros aspectos, el aminoácido en la posición 18 es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala, y el aminoácido en posición 17 es Gln.

[0220] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 17 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADOS".

Posición 19

[0221] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón comprenden una modificación de aminoácido en la posición 19, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido diferente de Ala en la posición 19. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 19 es un aminoácido que induce la hélice alfa (por ejemplo, un aminoácido alfa, alfa disustituido o AIB). Sin estar ligado a ninguna teoría particular, un análogo de glucagón que comprende un aminoácido alfa, alfa disustituido, por ejemplo, un AIB, muestra una actividad agonista de glucagón reducida, en comparación con un péptido de control emparejado, en el que el aminoácido en la posición 19 es el residuo de aminoácido natural, Ala.

Posición 20

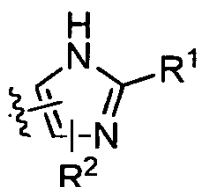
[0222] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 20, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido distinto de Gln. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido que induce la hélice alfa, por ejemplo tal como se describe anteriormente. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido alfa, alfa disustituido, por ejemplo, AIB, ACPC. En algunas realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa forma un puente intramolecular no covalente con un aminoácido en j-3 o i-4.

[0223] En algunas realizaciones específicas, el aminoácido es un aminoácido hidrófilo que tiene una cadena lateral que está cargada o tiene una capacidad de enlaces de hidrógeno, y tiene al menos aproximadamente 5 (o aproximadamente 4-6) átomos de longitud, por ejemplo, lisina, citrulina, arginina u ornitina. En otros aspectos, el aminoácido en la posición 20 es Ser, Thr, Ala o AIB.

[0224] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido acilado o aminoácido alquilado, tal como se describe en este documento.

[0225] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADOS".

[0226] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 del análogo de glucagón comprende una cadena lateral de imidazol. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 20 comprende una estructura de Fórmula A:

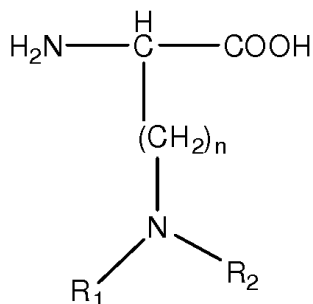


[Fórmula A],

en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6) alquilo, O alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y (C1-C6) alquilo, de los que al menos un H está sustituido por F. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 20 comprende una estructura análoga de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3.

[0227] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 20 es L-histidina (His). En otros aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un derivado de His (derivado de His), algunos de los cuales se describen en este documento. Véase, por ejemplo, las enseñanzas bajo "Posición 1."

[0228] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido cargado positivamente, por ejemplo, la Fórmula IV:



[Fórmula IV],

en la que n es de 1 a 16, o de 1 a 10, o de 1 a 7, o de 1 a 6, o de 2 a 6, o 2 o 3 o 4 o 5, cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C1-C18, (alquil C1-C18)OH, (alquil C1-C18)NH2, (alquil C1-C18)SH, (alquil C0-C4)cicloalquilo (C3-C6), (alquilo C0-C4)(heterociclo C2-C5), (alquil C0-C4) (arilo C6-C10)R7, y (alquilo C1-C4)(heteroarilo C3-C9), en el que R7 es H o OH. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 20 del análogo de glucagón es Lys.

[0229] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, estos análogos de glucagón presentan una mayor actividad en el receptor de GLP-1 y/o receptor de GIP o muestran una degradación reducida que se produce a través de la desamidación de Gln y/o muestran una mayor estabilidad.

Posición 21

[0230] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 21, con respecto a SEQ ID NO: 1, por ejemplo, el aminoácido en la posición el 21 es un aminoácido distinto de Asp. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 21 es Ser, Thr, Ala o AIB. En otros aspectos, el aminoácido en la posición 21 es Lys, Arg, Orn, o citrulina. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 21 es Glu, ácido homoglutámico o ácido homocisteico. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 21 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADOS".

[0231] En algunas realizaciones, el aminoácido en la posición 21 es un aminoácido que induce la hélice alfa. En algunas realizaciones, el aminoácido que induce la hélice alfa forma un puente intramolecular no covalente con un aminoácido en j-3 o i-4.

[0232] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, estos análogos de glucagón muestran una reducción de la degradación que se produce a través de la degradación a través de la deshidratación de Asp para formar un intermedio de succinimida cíclico seguido de isomerización a iso-aspartato y/o muestran una mayor estabilidad.

Posición 23

[0233] En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 23, con respecto a SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 23 es un aminoácido distinto de Val, incluyendo, pero no limitado a, Ile.

Posición 24

[0234] En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 24, con respecto a SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 24 es un aminoácido distinto de Gln, por ejemplo, Ala, Asn, Cys. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 24 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADOS".

Posición 27

[0235] En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 27, con respecto a SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 27 es un aminoácido distinto de Met. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende en la posición 27 un aminoácido que evita la degradación oxidativa del péptido. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 27 es la metionina sulfóxido, leucina, isoleucina o norleucina. En algunas realizaciones específicas, el aminoácido en la posición 27 es leucina o norleucina.

[0236] En otros aspectos, el aminoácido en la posición 27 es un aminoácido alifático (por ejemplo, Gly, Ala, Val, Leu, Ile) o un aminoácido de fórmula IV, tal como se describe en el presente documento, por ejemplo, Lys. En realizaciones de ejemplo, el aminoácido en la posición 27 es Val o Lys. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, dicha modificación de aminoácido reduce la actividad de glucagón.

Posiciones 28 y 29

[0237] En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 28, con respecto a SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 28 es un aminoácido distinto de Asn. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 28 es Ala, Ser, Thr, o AIB. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 28 es un aminoácido cargado, por ejemplo, un aminoácido con carga negativa, tal como se describe adicionalmente en este documento. Véase la sección titulada "Extremo C-terminal cargado." En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 28 es Asp.

[0238] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 28 es un aminoácido de fórmula IV tal como se describe en el presente documento. El aminoácido en las realizaciones de ejemplo es Lys. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, dicha modificación de aminoácido reduce la actividad de glucagón.

[0239] En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 29, con respecto a SEQ ID NO: 1. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es un aminoácido distinto de

Thr. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es un residuo alifático, por ejemplo, Gly, Ala, Val, Leu, Ile. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es un aminoácido alifático pequeño. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es Ala o Gly. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es un aminoácido alfa, alfa disustituido, tal como cualquiera de los descritos en este documento. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 29 es AIB.

[0240] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 29 es un aminoácido que comprende una cadena lateral que está conjugada a un grupo heterólogo, tal como se describe en el presente documento en la sección titulada "CONJUGADO".

[0241] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, cuando la posición 28 es Asp y la posición 29 es Gly, el análogo de glucagón está sujeto a un grado de inestabilidad química. Por lo tanto, en aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón no tiene Asp en la posición 28 ni Gly en la posición 29, y puede mostrar una estabilidad química mejorada. Por ejemplo, en algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende Asp en la posición 28 y un aminoácido distinto de Gly en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Asp en la posición 28 y uno de Gly, Ala, Val, Leu, Ile o AIB en la posición 29. En aspectos alternativos, el análogo de glucagón comprende Gly en la posición 29 y un aminoácido distinto de Asp en la posición 28. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Ala, Ser, Thr, Lys, AIB, o Glu en la posición 28 y Gly en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Glu en la posición 28 y Gly en la posición 29.

Extremo C-terminal cargado

[0242] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una o más sustituciones de aminoácidos y/o adiciones que introducen un aminoácido cargado en la parte C-terminal del análogo, en relación a la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, tales modificaciones mejoran la estabilidad y solubilidad. Tal como se utiliza en este documento, el término "aminoácido cargado" o "residuo cargado" se refiere a un aminoácido que comprende una cadena lateral que es está cargada positivamente o está cargada negativamente (es decir, desprotonada) o cargada positivamente (es decir, protonada) en solución acuosa a pH fisiológico. En algunos aspectos, estas sustituciones de aminoácidos y/o adiciones que introducen modificaciones con aminoácidos cargados están en una posición C-terminal con respecto a la posición 27 de la SEQ ID NO: 1. En algunas realizaciones, se introducen uno, dos o tres (y en algunos casos, más de tres) aminoácidos cargados dentro de la parte C-terminal (por ejemplo, la posición o posiciones C-terminal con respecto a la posición 27). Según algunas realizaciones, el aminoácido o aminoácidos naturales en las posiciones 28 y/o 29 están sustituidos con un aminoácido cargado, y/o en una realización adicional, también se añaden de uno a tres aminoácidos cargados en el extremo C-terminal del análogo. En realizaciones de ejemplo, uno, dos o todos los aminoácidos cargados son de carga negativa. El aminoácido con carga negativa, en algunas realizaciones, es ácido aspártico, ácido glutámico, ácido cisteico, ácido homocisteico, o ácido homoglutámico. En algunos aspectos, estas modificaciones aumentan la solubilidad o estabilidad. En algunas realizaciones, la posición 30 no es un aminoácido cargado. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, un aminoácido cargado, por ejemplo, un aminoácido con carga negativa, por ejemplo, Glu, reducía la actividad de GIP.

Truncamiento C-terminal

[0243] De acuerdo con algunas realizaciones, los análogos de glucagón descritos en este documento están modificados mediante el truncamiento del extremo C-terminal por uno o dos residuos de aminoácidos. Tales péptidos modificados de glucagón, retienen una actividad y potencia similar en el receptor de glucagón y el receptor de GLP-1. A este respecto, los péptidos de glucagón pueden comprender aminoácidos 1-27 o 1-28 del análogo de glucagón natural (SEQ ID NO: 1), opcionalmente con cualquiera de las modificaciones adicionales que se describen en este documento.

Extremo C-terminal de carga neutra

[0244] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende un grupo de carga neutra, tal como una amida o éster, en el extremo C-terminal en lugar del alfa carboxilato, con respecto a SEQ ID NO: 1. Sin estar ligado a ninguna teoría particular, dichas modificaciones en los aspectos de ejemplo aumentan la actividad del análogo de glucagón en el receptor de GLP-1. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el análogo de glucagón es un péptido amidado, de manera que el residuo C-terminal comprende una amida en lugar del alfa carboxilato de un aminoácido. Tal como se utiliza en el presente documento una referencia general a un péptido o análogo pretende abarcar péptidos que tienen un extremo amino, extremo carboxi, o ambos extremos amino y carboxi modificados. Por ejemplo, una cadena de aminoácidos que componen un grupo amida en lugar del ácido carboxílico terminal está abarcado por una secuencia de aminoácidos que designan los aminoácidos estándar.

Extensiones C-terminal

[0245] En algunas realizaciones de la presente descripción, los análogos de glucagón comprenden una extensión C-terminal de 1-21 aminoácidos fusionados al aminoácido en la posición 29. La extensión C-terminal puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, o 21 aminoácidos. En algunos aspectos,

la extensión C-terminal es cualquiera de los péptidos heterólogos descritos a continuación en la sección "CONJUGADOS". Por ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 30 un grupo alifático, por ejemplo, Gly, Ala, Val, Leu, Ile. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 30 un residuo alifático pequeño, por ejemplo, Gly, Ala.

[0246] También, por ejemplo, en algunos aspectos, la extensión comprende una secuencia de aminoácidos que forma una estructura de jaula de Trp, por ejemplo, la extensión comprende la secuencia de aminoácidos de GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 5), o una secuencia sustituida de forma conservativa de la misma. En aspectos alternativos, la extensión de 1 a 21 aminoácidos comprende al menos un aminoácido cargado. En aspectos de ejemplo, la extensión comprende una secuencia de aminoácidos de: X1-X2, en la que X1 es un aminoácido cargado y X2 es un aminoácido alifático pequeño. En algunos aspectos, X1 es un aminoácido con carga positiva, por ejemplo, Arg. En algunos aspectos, la extensión comprende Arg-Gly.

[0247] En algunas realizaciones, la extensión comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 6 (GGPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 7 (KRNRNNIA), o SEQ ID NO: 8 (KRNR). En aspectos específicos, la secuencia de aminoácidos está unida a través del aminoácido C-terminal del análogo de glucagón, por ejemplo, el aminoácido en posición 29. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 5-8 está unida al aminoácido 29 del análogo de glucagón a través de un enlace peptídico. En algunas realizaciones específicas, el aminoácido en la posición 29 del análogo de glucagón es una Gly y la Gly se fusiona a una de las secuencias de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 5-8.

[0248] En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una extensión que forma una estructura conocida en la técnica como una jaula de Trp (véase, por ejemplo, Paschek et al, Proc Natl Acad Sci USA. 105 (46): 17754-17759. (2008) En algunos aspectos, la extensión comprende la secuencia de aminoácidos GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 5) o GGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 6) o GPSSGRPPPS (SEQ ID NO: 183) o una secuencia de una de los anteriores con 1, 2, ó 3 sustituciones conservativas de aminoácidos. En aspectos de ejemplo, cuando la extensión comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 183, el aminoácido en la posición 28 es un aminoácido cargado negativamente, por ejemplo, Asp o Glu.

Otras modificaciones

[0249] Las descripciones de otras modificaciones, en relación con la SEQ ID NO: 1, de los análogos de glucagón de la presente descripción se encuentran a lo largo de toda esta solicitud. La lista anterior no es exhaustiva, sino meramente de ejemplo.

[0250] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón descritos en este documento están glicosilados, amidados, carboxilados, fosforilados, esterificados, N-acilados, ciclados a través de, por ejemplo, un puente disulfuro, o convertido en una sal (por ejemplo, una sal de adición de ácido, una sal de adición de base), y/o opcionalmente dimerizados, multimerizados, o polimerizados, o conjugados.

PÉPTIDOS EXCLUIDOS

[0251] Los análogos de glucagón de la presente descripción son estructuralmente distintos de los análogos de glucagón que presentan actividad agonista del receptor de GIP que se describen en la solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2009/47447 (presentada el 16 de junio de 2009), solicitud de Estados Unidos N° 61/073.274 (presentada el 17 de junio de 2008); solicitud de Estados Unidos N° 61/078.171 (presentada el 3 de julio de 2008); solicitud de Estados Unidos N° 61/090.448 (presentada el 20 de agosto de 2008), solicitud de Estados Unidos N° 61/151.349 (presentada el febrero 10, 2009), solicitud de Estados Unidos N° 61/187.578 (presentada el junio 16, 2009), solicitud de patente internacional PCT/US2010/038825 (presentada el 16 de junio de 2010); solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/426.285, presentada el 22 de diciembre de 2010; solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/514.609, presentada el 3 de agosto de 2011, y la solicitud de patente internacional N° PCT/US2011/066164, presentada el 20 de diciembre de 2011. Por consiguiente, en cualquiera o todas las realizaciones, el análogo de glucagón de la presente descripción no es ninguno de los análogos de glucagón o péptidos descritos en la solicitud de patente internacional N° PCT/US2009/47447 (presentada el 16 de junio de 2009 y publicada como WO 2010/011439), solicitud de Estados Unidos N° 61/073.274 (presentada el 17 de junio 2008); solicitud de Estados Unidos N° 61/078.171 (presentada el 3 de julio de 2008); solicitud de Estados Unidos N° 61/090.448 (presentada el 20 de agosto de 2008), solicitud de Estados Unidos N° 61/151.349 (presentada el 10 de febrero de, 2009), solicitud de Estados Unidos N° 61/187.578 (presentada el 16 de junio de 2009), solicitud de Patente Internacional No. PCT/US2010/038825 (presentada el 16 de junio de 2010 y publicada como WO 2010/148089), solicitud de Estados Unidos N° 61/298.812 (presentada el 27 de enero del 2010), solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2011/022608 (presentada el 26 de enero de 2011, y publicada como WO 2011/094337), solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/426.285, presentada el 22 de diciembre de 2010; solicitud de patente provisional de Estados Unidos N° 61/514.609, presentada el 3 de agosto de 2011, o la solicitud de patente internacional N° PCT/US2011/066164, presentada el 20 de diciembre de 2011. En realizaciones de ejemplo, los péptidos, péptidos de glucagón, o análogos de glucagón de la presente descripción no son (es decir, excluyen) uno cualquiera o todos los péptidos de SEQ ID NOs: 1-262 del documento WO 2010/011439; SEQ ID N°: 1-680 del

documento WO 2010/148089, o SEQ ID N°: 1-1318 de la PCT/US2011/022608, que se publicó como WO2011/094337, el 4 de agosto de 2011, o la SEQ ID N°: 10-262 de solicitud de Patente Internacional N° PCT/US2011/066164, presentada el 20 de diciembre de 2011, que se publicó como la publicación de solicitud de patente internacional N° .WO2012/088116, el 28 de junio de 2012.

[0252] En realizaciones de ejemplo, los péptidos, péptidos de glucagón, o análogos de glucagón de la presente descripción no son (es decir, excluyen) uno cualquiera o todos los péptidos de SEQ ID NOs: 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, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, y/o 262 de la publicación de solicitud de Patente Internacional N° WO 2010/011439.

[0253] En realizaciones de ejemplo, los péptidos, péptidos de glucagón, o análogos de glucagón de la presente descripción no son (es decir, excluyen) uno cualquiera o todos los péptidos de SEQ ID NO: 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, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, y/o 680 de la publicación de solicitud de Patente Internacional N° WO 2010/148089. En realizaciones de ejemplo, los péptidos, péptidos de glucagón, o análogos de glucagón de la presente descripción no son (es decir, excluyen) uno cualquiera o todos los péptidos de SEQ ID NO: 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669 de la publicación de solicitud de patente internacional n° WO 2010/148089, que se presentan en este documento como SEQ ID NOs: 219-229, respectivamente.

[0254] En realizaciones de ejemplo, los péptidos, péptidos de glucagón, o análogos de glucagón de la presente descripción no son (es decir, excluyen) uno cualquiera o todos los péptidos de SEQ ID NOs: 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, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239,

240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000, 1001, 1002, 1003, 1004, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 1036, 1037, 1038, 1039, 1040, 1041, 1042, 1043, 1044, 1045, 1046, 1047, 1048, 1049, 1050, 1051, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1059, 1060, 1061, 1062, 1063, 1064, 1065, 1066, 1067, 1068, 1069, 1070, 1071, 1072, 1073, 1074, 1075, 1076, 1077, 1078, 1079, 1080, 1081, 1082, 1083, 1084, 1085, 1086, 1087, 1088, 1089, 1090, 1091, 1092, 1093, 1094, 1095, 1096, 1097, 1098, 1099, 1100, 1101, 1102, 1103, 1104, 1105, 1106, 1107, 1108, 1109, 1110, 1111, 1112, 1113, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125, 1126, 1127, 1128, 1129, 1130, 1131, 1132, 1133, 1134, 1135, 1136, 1137, 1138, 1139, 1140, 1141, 1142, 1143, 1144, 1145, 1146, 1147, 1148, 1149, 1150, 1151, 1152, 1153, 1154, 1155, 1156, 1157, 1158, 1159, 1160, 1161, 1162, 1163, 1164, 1165, 1166, 1167, 1168, 1169, 1170, 1171, 1172, 1173, 1174, 1175, 1176, 1177, 1178, 1179, 1180, 1181, 1182, 1183, 1184, 1185, 1186, 1187, 1188, 1189, 1190, 1191, 1192, 1193, 1194, 1195, 1196, 1197, 1198, 1199, 1200, 1201, 1202, 1203, 1204, 1205, 1206, 1207, 1208, 1209, 1210, 1211, 1212, 1213, 1214, 1215, 1216, 1217, 1218, 1219, 1220, 1221, 1222, 1223, 1224, 1225, 1226, 1227, 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234, 1235, 1236, 1237, 1238, 1239, 1240, 1241, 1242, 1243, 1244, 1245, 1246, 1247, 1248, 1249, 1250, 1251, 1252, 1253, 1254, 1255, 1256, 1257, 1258, 1259, 1260, 1261, 1262, 1263, 1264, 1265, 1266, 1267, 1268, 1269, 1270, 1271, 1272, 1273, 1274, 1275, 1276, 1277, 1278, 1279, 1280, 1281, 1282, 1283, 1284, 1285, 1286, 1287, 1288, 1289, 1290, 1291, 1292, 1293, 1294, 1295, 1296, 1297, 1298, 1299, 1300, 1301, 1302, 1303, 1304, 1305, 1306, 1307, 1308, 1309, 1310, 1311, 1312, 1313, 1314, 1315, 1316, 1317, y/o 1318 de la publicación de la solicitud internacional No. WO/2011/094337.

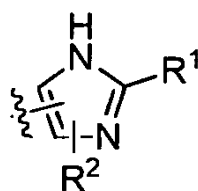
REALIZACIONES DE EJEMPLO

[0255] En realizaciones de ejemplo, el péptido de la presente descripción es un análogo de glucagón (SEQ ID NO: 1) que comprende (i) en la posición 1 un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol, (ii) en la posición 2 un aminoácido protector de DPP-IV, (iii) en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 37 a 43 un aminoácido acilado o un aminoácido alquilado, opcionalmente, en el que el grupo acilo o alquilo está unido al aminoácido a través de un espaciador; (iv) en la posición 20 un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: (i) un aminoácido α,α disustituido; y (ii) un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol; y (v) hasta diez (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) modificaciones de aminoácidos adicionales en relación con la SEQ ID NO: 1, en la que, cuando el análogo de glucagón no está conjugado a un grupo heterólogo, por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG), el análogo de glucagón muestra al menos o aproximadamente el 0,1% (por ejemplo, al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente el 50%, al menos o aproximadamente 80%, al menos o aproximadamente 100%, al menos o aproximadamente 500%) la actividad de

GIP natural en el receptor de GIP.

[0256] Los análogos de glucagón descritos en este documento pueden comprender cualquier perfil de actividad descrito en el presente documento. Véase, por ejemplo, la sección titulada "ACTIVIDAD DE LOS PÉPTIDOS DESCRITOS EN ESTE DOCUMENTO." En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón muestra un porcentaje de potencia de GIP de al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 90%, al menos o aproximadamente 100%, al menos o aproximadamente 300%, o al menos o aproximadamente 500%. En algunos aspectos, el análogo de glucagón también muestra un porcentaje de potencia de GLP-1 de al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 90%, al menos o aproximadamente el 100%, o al menos o aproximadamente 300%, o al menos o aproximadamente 500%. En aspectos alternativos o adicionales, el análogo de glucagón muestra un porcentaje de potencia de glucagón de al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 90%, o al menos o aproximadamente el 100%. Por consiguiente, mientras que los análogos de glucagón pueden ser considerados como péptidos agonistas de GIP, en algunos aspectos, los análogos de glucagón, además, pueden ser considerados como un coagonista de GIP-GLP-1, un coagonista de GIP-glucagón, o un triagonista de GIP-GLP-1-glucagón. Por ejemplo, el péptido puede mostrar una actividad agonista en cada uno del receptor de GIP humano, el receptor de GLP-1 y opcionalmente el receptor de glucagón humano, en el que el péptido muestra una EC50 en el receptor de GIP que está dentro de 100 veces (por ejemplo, 50 veces, 40 veces, 30 veces, 20 veces, 15 veces, 10 veces, o menos) su EC50 en el receptor de GLP-1 y, opcionalmente, está dentro de 100 veces (por ejemplo, 50 veces, 40 veces, 30 veces, 20 veces, 15 veces, 10 veces, o menos) su EC50 en el receptor de glucagón.

[0257] En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 1. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura de Fórmula A



[Fórmula A],

en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6) alquilo, O alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y (C1-C6) alquilo, de los que al menos un H está sustituido por F. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura análoga de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3.

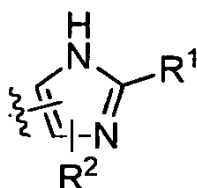
[0258] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 es el residuo natural de glucagón (SEQ ID NO: 1) L-histidina (His) o es un derivado de His (derivado de His), por ejemplo, un derivado de His en el que se modifican los átomos alfa. Tal como se utiliza en este documento, el término "derivado de His" se refiere a un grupo químico que comprende un imidazol, por ejemplo, que comprende una estructura de Fórmula A, o un imidazol sustituido, unido a al menos un átomo de carbono. En realizaciones de ejemplo, el derivado de His comprende una estructura similar a la estructura de la histidina, excepto que la alfa amina, el carbono alfa, o alfa carboxilato se sustituyen por otro grupo químico. En realizaciones de ejemplo, el derivado de His es una histidina alfa sustituida de la que el átomo de hidrógeno unido al carbono alfa está sustituido por otro grupo químico, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, y similares. El derivado de His en algunos aspectos es D-histidina, desaminohistidina, hidroxil-histidina, acetil-histidina, homo-histidina, N-metil histidina, alfa-metil histidina, ácido imidazol acético, o ácido alfa, alfa-dimetil imidazolacético (DMIA).

[0259] En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV en la posición 2 es uno de D-serina, D-alanina, valina, glicina, N-metil serina, N-metil alanina, o ácido alfa, aminoisobutírico (AIB). En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV es D-Ser, o una sustitución conservativa de aminoácido del mismo, o un aminoácido alfa, alfa disustituido. En algunos aspectos, el aminoácido alfa, alfa disustituido comprende R1 y R2, cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R1 y R2 junto con el carbono alfa al que están unidos forman un anillo. En algunos aspectos, el aminoácido alfa, alfa disustituido es AIB. En aspectos de ejemplo, cuando el aminoácido protector de DPP-IV es D-Ser, el

péptido agonista de GIP no está conjugado a un grupo heterólogo, por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG). En otros aspectos de la presente descripción, aminoácido protector de DPP-IV no es D-serina.

[0260] En un aspecto de ejemplo, el análogo de glucagón (SEQ ID NO: 1) de la presente descripción comprende en la posición 20 un aminoácido alfa, alfa disustituido. En aspectos de ejemplo, el aminoácido alfa, alfa disustituido comprende R1 y R2, cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R1 y R2 junto con el carbono alfa al que están unidos, forman un anillo. En algunas realizaciones, el aminoácido alfa, alfa disustituido es 1-aminociclopropano-1-carboxilato (ACPC). En algunos aspectos, el aminoácido alfa, alfa disustituido en la posición 20 es AIB. En realizaciones de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido cargado, por ejemplo, un aminoácido con carga positiva, un aminoácido con carga negativa. En algunos aspectos, cuando el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido alfa, alfa disustituido, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido con carga positiva de la fórmula IV, por ejemplo, Lys, o es un aminoácido con carga negativa, por ejemplo, Glu. En algunos aspectos, cuando el aminoácido en la posición 20 es un aminoácido alfa, alfa disustituido, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido de carga neutra, por ejemplo, Ser, Ala, Gly. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 16 es un aminoácido alifático pequeño (por ejemplo, Ala), un aminoácido alfa, alfa disustituido (por ejemplo, AIB), o un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol (por ejemplo, His). En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 17 del análogo de glucagón una Arg, Gln, o un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol, opcionalmente, His. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Ala en la posición 18 y Ala en la posición 19. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Glu en la posición 21. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una Leu o Nle en la posición 27, Asp o Glu en la posición 28, y una Gly en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una extensión C-terminal de 1-21 aminoácidos C-terminal al aminoácido en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una amida C-terminal en lugar del alfa carboxilato del residuo C-terminal.

[0261] En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón (SEQ ID NO: 1) de la presente descripción comprende en la posición 20 un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol. En aspectos de ejemplo, el aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol comprende una estructura de Fórmula A:



[Fórmula A],

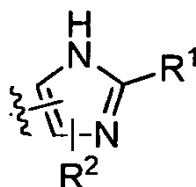
en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6), O-alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y alquilo (C1-C6) de los que al menos un H está sustituido por F. Los aminoácidos adecuados que comprenden una cadena lateral de imidazol se describen en este documento. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 20 comprende una estructura análoga de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3. En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 20 es His o un derivado de His. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 16 un aminoácido cargado negativamente, por ejemplo, Glu. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 17 del análogo de glucagón Arg, Gln, o un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol, opcionalmente, His. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Ala en la posición 18 y Ala en la posición 19. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una Leu o Nle en la posición 27, Asp o Glu en la posición 28, y una Gly en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una extensión C-terminal de 1-21 aminoácidos C-terminal al aminoácido en la posición 29. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una amida C-terminal en lugar del alfa carboxilato del residuo C-terminal.

[0262] En realizaciones de ejemplo, el péptido de la presente descripción es un análogo de glucagón (SEQ ID NO: 1) que comprende (i) un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: Ala, Leu, Ile, Val, norvalina, homoserina, Met, y metionina sulfona, en la posición 3; (ii) en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20, o 37-43 un aminoácido acilado o aminoácido alquilado, opcionalmente, en el que el grupo acilo o alquilo está unido al aminoácido a través de un espaciador; (iii) un aminoácido que estabiliza la hélice alfa en una o más de las posiciones 16-21, y (v) hasta diez (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10) modificaciones de aminoácidos adicionales en relación con la SEQ ID No: 1, en la que, cuando el análogo de glucagón no está conjugado a un

grupo heterólogo, por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG), el análogo de glucagón muestra al menos o aproximadamente el 0,1% (por ejemplo, al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 80%, al menos o aproximadamente 100%, al menos o aproximadamente 500%) la actividad de GIP natural en el receptor de GIP.

[0263] Los análogos de glucagón que comprenden una modificación de aminoácido que confiere una actividad reducida en el receptor de glucagón pueden comprender cualquier perfil de actividad descrito en el presente documento. Véase, por ejemplo, la sección titulada "ACTIVIDAD DE LOS PÉPTIDOS DESCRITOS EN ESTE DOCUMENTO." En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón muestra un porcentaje de potencia de GIP de al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 90%, al menos o aproximadamente 100%, al menos o aproximadamente 300%, o al menos o aproximadamente 500%. En algunos aspectos, el análogo de glucagón también muestra un porcentaje de potencia de GLP-1 de al menos o aproximadamente 1%, al menos o aproximadamente 10%, al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 90%, al menos o aproximadamente el 100%, o al menos o aproximadamente 300%, o al menos o aproximadamente 500%. Por consiguiente, mientras que los análogos de glucagón pueden ser considerados como péptidos agonistas de GIP, en algunos aspectos, los análogos de glucagón, además, pueden ser considerados adicionalmente como un coagonista de GIP-GLP-1. Por ejemplo, el péptido puede mostrar una actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1 humano, en el que el péptido muestra una EC50 en el receptor de GIP que está dentro de 100 veces (por ejemplo, 50 veces, 40 veces, 30 veces, 20 veces, 15 veces, 10 veces, o menos) su EC50 en el receptor de GLP-1.

[0264] En realizaciones de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que comprende una cadena lateral de imidazol en la posición 1. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura de Fórmula A



[Fórmula A],

en la que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C1-6) alquilo, O alquilo (C1-6), alquilo (C1-6)-OH, F, y (C1-C6) alquilo, de los que al menos un H está sustituido por F. En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 comprende una estructura análoga de la Fórmula A, en la que uno o ambos de los nitrógenos del anillo están unidos a un grupo alquilo C1-C3.

[0265] En aspectos de ejemplo, el aminoácido en la posición 1 es el residuo natural de glucagón (SEQ ID NO: 1) L-histidina (His) o es un derivado de His (derivado de His), por ejemplo, un derivado de His en el que se modifican los átomos alfa. Tal como se utiliza en este documento, el término "derivado de His" se refiere a un grupo químico que comprende un imidazol, por ejemplo, que comprende una estructura de Fórmula A, o un imidazol sustituido, unido a al menos un átomo de carbono. En realizaciones de ejemplo, el derivado de His comprende una estructura similar a la estructura de la histidina, excepto que la alfa amina, el carbono alfa, o alfa carboxilato se sustituyen por otro grupo químico. En realizaciones de ejemplo, el derivado de His es una histidina alfa sustituida de la que el átomo de hidrógeno unido al carbono alfa está sustituido por otro grupo químico, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, y similares. El derivado de His en algunos aspectos es D-histidina, desaminohistidina, hidroxil-histidina, acetil-histidina, homo-histidina, N-metil histidina, alfa-metil histidina, ácido imidazol acético, o ácido alfa, alfa-dimetil imidazolacético (DMIA).

[0266] En algunos aspectos, los análogos de glucagón comprenden un aminoácido protector de DPP-IV en la posición 2. En aspectos de ejemplo, el aminoácido protector de DPP-IV es uno de D-serina, D-alanina, valina, glicina, N-metil serina, N-metil alanina, o ácido alfa, aminoisobutírico (AIB). En algunos aspectos, el aminoácido protector de DPP-IV es D-Ser, o una sustitución conservativa de aminoácidos del mismo, o un aminoácido alfa, alfa disustituido. En algunos aspectos, el aminoácido alfa, alfa disustituido comprende R1 y R2, cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R1 y R2 junto con el carbono alfa al que están unidos forman un anillo. En algunos aspectos, el aminoácido alfa, alfa disustituido es AIB. En aspectos de ejemplo, cuando el aminoácido protector de DPP-IV es D-Ser, el péptido agonista de GIP no está conjugado a un grupo heterólogo, por ejemplo, un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG). En otros aspectos de la presente descripción, el aminoácido protector de DPP-IV no es D-serina.

[0267] En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido que estabiliza la hélice alfa en una o más de las posiciones 16-21. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende en la posición 16 un aminoácido que estabiliza la hélice alfa, opcionalmente, un aminoácido de carga negativa (por ejemplo, Glu) o un aminoácido alfa, alfa disustituido. En aspectos de ejemplo el aminoácido alfa, alfa disustituido comprende R1 y R2, cada uno de los cuales está unido al carbono alfa, en el que cada uno de R1 y R2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C1-C4, opcionalmente sustituido con un hidroxilo, amida, tiol, halo, o R1 y R2 junto con el carbono alfa al que están unidos forman un anillo. En aspectos de ejemplo, el aminoácido alfa, alfa disustituido es AIB. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende una Arg en la posición 17 y un aminoácido alifático pequeño, opcionalmente, Ala, en la posición 18. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón no se modifica en la posición 20 en comparación con SEQ ID NO: 1 y el aminoácido en la posición 20 es Gln. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende Glu en la posición 16, Arg en la posición 17, Ala en la posición 18, Ala en la posición 19, y Gln en la posición 20.

[0268] En aspectos de ejemplo de lo anterior, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado o alquilado en cualquiera de las posiciones 9, 10, 12, 16, 20. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18 en una cualquiera o más de las posiciones 9, 10, 12, 13, 14, 16, 17, y 20. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende un aminoácido acilado o alquilado en la posición 10. En algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende una extensión de 1 a 21 aminoácidos C-terminal al aminoácido en la posición 29 y comprende un aminoácido acilado o alquilado en cualquiera de las posiciones 37-43 (por ejemplo, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). En algunos aspectos, el aminoácido que comprende un grupo acilo o alquilo no natural está en la posición 40.

[0269] En aspectos de ejemplo de lo anterior, el análogo de glucagón comprende una extensión de 1 a 21 aminoácidos C-terminal al aminoácido en la posición 29 y, en algunos aspectos, la extensión forma una estructura conocida en la técnica como una jaula de Trp. En algunos aspectos, la extensión comprende la secuencia de aminoácidos GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 5) o GGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 6) o GPSSGRPPPS (SEQ ID NO: 68) o una secuencia de una de las anteriores con 1, 2, o 3 sustituciones de aminoácidos conservativas. En aspectos de ejemplo, cuando el análogo de glucagón comprende una extensión de 1 a 21 aminoácidos, el análogo de glucagón comprende una Gly en la posición 29.

[0270] En aspectos de ejemplo, el aminoácido acilado o el aminoácido alquilado comprende una estructura de Fórmula I (opcionalmente, Lys), Fórmula II, (opcionalmente, Cys), o Fórmula III, (opcionalmente, Ser). Opcionalmente, en algunos aspectos, el aminoácido acilado o aminoácido alquilado comprende una estructura de Fórmula I, por ejemplo, Lys.

[0271] En algunos aspectos, el aminoácido acilado o el aminoácido alquilado está unido al grupo acilo o grupo alquilo a través de un espaciador. En algunos aspectos, el espaciador tiene de 3 a 10 átomos de longitud. En algunos aspectos, el espaciador es un aminoácido o dipéptido, y, en algunos aspectos, el espaciador comprende uno o dos restos de aminoácidos ácidos, por ejemplo, Glu. En algunos aspectos, el grupo acilo o alquilo está unido al aminoácido a través de un espaciador, en el que la longitud total del espaciador y el grupo acilo es de aproximadamente 14 a aproximadamente 28 átomos de longitud. En algunos aspectos, el espaciador comprende uno o dos gamma-Glu.

[0272] Con respecto al aminoácido acilado, el grupo acilo, en algunos aspectos, es un grupo acilo graso C12 a C18 (por ejemplo, C12, C13, C14, C 15, C16, C17, C18). En algunos aspectos, el grupo acilo es un grupo acilo graso C14 o C16.

[0273] En aspectos de ejemplo de las realizaciones anteriores, el análogo de glucagón comprende una Glu en la posición 15, posición 21, o la posición 28, o en las posiciones 15 y 21, en las posiciones 15 y 28, o en las posiciones 21 y 28, o en las posiciones 15, 21 y 28.

[0274] En algunos aspectos de la presente descripción, el análogo de glucagón comprende al menos un aminoácido cargado C-terminal al aminoácido en la posición 27. Por ejemplo, en algunos aspectos, el análogo de glucagón comprende un aminoácido cargado (por ejemplo, aminoácido cargado negativamente) en la posición 28. El aminoácido cargado negativamente, en algunos aspectos, es Asp o Glu. El aminoácido cargado negativamente, en algunos aspectos, es Glu. En aspectos alternativos, el aminoácido en la posición 28 es un aminoácido cargado positivamente, por ejemplo, un aminoácido cargado positivamente es un aminoácido de Fórmula I, por ejemplo, Lys.

[0275] En aspectos alternativos o adicionales, el análogo de glucagón comprende una modificación de aminoácido en la posición 27, en la posición 29, o en ambas posiciones 27 y 29. Por ejemplo, el aminoácido en la posición 27 es, en algunos aspectos, Leu, Nle, Val, o Lys y/o el aminoácido en la posición 29 es, en algunos aspectos, Gly o Thr.

[0276] En algunos aspectos, el aminoácido en la posición 28 es Asp y, opcionalmente, el aminoácido en la posición 29 es un aminoácido distinto de Gly, por ejemplo, Val, Ala, o AIB.

[0277] Los análogos de glucagón descritos en el presente documento pueden comprender modificaciones de aminoácido adicionales, por ejemplo, hasta diez (por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) modificaciones de aminoácido adicionales, con respecto a la SEQ ID NO: 1, tal como se describe adicionalmente en este documento. En aspectos de ejemplo, el análogo de glucagón comprende uno o más de:

- i. una Ile en la posición 7;
- ii. una Ile o Arg en la posición 12;
- iii. un aminoácido alifático, opcionalmente, Ala, en la posición 18;
- iv. un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu, en la posición 21;
- v. una Asn, Ala, o AIB en la posición 24;
- vi. un aminoácido alifático, opcionalmente, Ala, o Leu, Nle o, en la posición 27;
- vii. un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu, o un aminoácido alifático, opcionalmente, Ala, en la posición 28;
- viii. un aminoácido alifático, opcionalmente, Ala, en la posición 29;
- ix. amidación en el C-terminal.

[0278] Según lo anterior, el análogo de glucagón en aspectos de ejemplo comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 19, 21-26, 28, 287, 289-294, 296, 520, 522-527, y 529 o cualquiera de las SEQ ID NOs: 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 41, 298, 299, 300, 301, 303, 305, 306, 309, 531, 532, 533, 534, 536, 538, 539, y 542.

[0279] La descripción proporciona un péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 66, HX₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPPS (SEQ ID NO: 66) en la que:

X₂ es AIB;

X₃ es Gln o un aminoácido que comprende una estructura de cadena lateral de la estructura I, II, o III;

X₁₀ es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18;

X₁₅ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp;

X₁₆ es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys,

X₁₇ es Arg, His, Gln;

X₁₈ es Arg o Ala;

X₁₉ es Ala o aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB);

X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala;

X₂₁ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu;

X₂₇ es Leu, Ala, Nle, o Met;

X₂₈ es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu);

X₂₉ es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val;

X₃₀ es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

X₃₅ es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys);

en la que, cuando X₂₈ es un aminoácido ácido, X₃₅ es un aminoácido básico;

opcionalmente, en la que, cuando X₂₈ es Asp, entonces X₂₉ no es Gly,

en la que, cuando X₁₀ es Tyr, el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo alquilo o acilo C12 a C18, en la que, opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41, y

en la que el aminoácido C-terminal del péptido está amidado.

[0280] En aspectos de ejemplo del péptido de SEQ ID NO: 66, X₁₀ es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18. En aspectos de ejemplo, X₂₈ es Glu y, opcionalmente, X₁₅ es Glu y/o X₂₁ es Glu. En aspectos de ejemplo, cada una de las posiciones 15, 21, y 28. En aspectos de ejemplo, X₁₈ es Ala y X₁₉ es Ala y, opcionalmente, X₂₀ es un aminoácido alfa, alfa disustituido, por ejemplo, AIB. En aspectos de ejemplo, X₁₆ es Glu, Ala, AIB, His o Lys; X₁₇ es Arg, His o Gln, y X₂₁ es Glu. En aspectos alternativos de ejemplo, X₂₀ es Lys o His y opcionalmente X₁₆ es Glu, X₁₇ es Arg, y X₂₁ es Asp. En aspectos alternativos, X₁₈ es Ala y X₁₉ es un aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB) y, opcionalmente, X₁₆ es Glu, X₁₇ es Arg, y X₂₁ es Glu. Asimismo, en aspectos de ejemplo, X₂₀ es Ala o Lys. En aspectos de ejemplo del péptido de SEQ ID NO: 66, X₂₉ es Ala, Gly, Val, o un aminoácido alfa, alfa disustituido, opcionalmente, AIB.

[0281] En aspectos de ejemplo del péptido de SEQ ID NO: 66, X₁₀ es Tyr y un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18 se encuentra en la posición 40. En aspectos de ejemplo, el péptido comprende Gly en posición 41. En aspectos de ejemplo, X₉ o X₁₅ es Glu.

[0282] En aspectos de ejemplo del péptido de SEQ ID NO: 66, el grupo acilo o alquilo está unido a un aminoácido que comprende una estructura de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III. En aspectos de ejemplo, el aminoácido de Fórmula I es Lys. Asimismo, en aspectos de ejemplo, el grupo acilo o alquilo está unido a un aminoácido del péptido a través de un espaciador, opcionalmente, un espaciador que es un aminoácido de dipéptido. En aspectos de ejemplo, el espaciador es uno o dos restos de aminoácidos ácidos.

[0283] En aspectos de ejemplo del péptido de SEQ ID NO: 66, X₃ es Gln o ácido acetil diaminobutanoico o acetil Lys

o acetil ornitina o metil sulfóxido. En aspectos de ejemplo, el péptido comprende Leu en la posición 27, Gly en la posición 29, y GPSSGAPPPS C-terminal a Gly en la posición 29.

[0284] En aspectos de ejemplo, el péptido comprende la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 15-28, 34, 36, 39, 42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 283-296, 302, 304, 307, 310, 311, 312, 320, 321, 330-332, 516-529, 535, 537, 540, 543, 544, 545, 553, 554, y 563-565.

[0285] La descripción proporciona además un péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 66 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a SEQ ID NO: 66, en el que el péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1 humano y/o el receptor de glucagón humano. Las modificaciones de aminoácido pueden ser cualquiera de las descritas en este documento. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 66 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a la SEQ ID NO: 66, X₂₉ no es Gly cuando X₂₈ es Asp. En aspectos de ejemplo adicionales de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 66 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a SEQ ID NO: 66, X₁ es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, X₂ es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18, cuando X₁₀ es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41.

[0286] La descripción también proporciona un péptido que comprende la secuencia de

(a) la secuencia de:

X₁X₂X₃GTFTSDX₁₀SKYLYX₁₅X₁₆X₁₇X₁₈X₁₉X₂₀X₂₁FVQWLX₂₇X₂₈X₂₉X₃₀PSSGX₃₅PPPS (SEQ ID NO: 67)

en la que:

X₁ es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, opcionalmente, una His o derivado de His; X₂ es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB); X₃ se selecciona del grupo que consiste en Glu, Ala, Leu, Ile, Nle, Val, NorVal, homoserina, Met, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, acetil-Lys;

X₁₀ es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18;

X₁₅ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp;

X₁₆ es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; (por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys)

X₁₇ es Arg, His, Gln;

X₁₈ es Arg o Ala;

X₁₉ es Ala o aminoácido alfa, alfa-disustituido;

X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa-disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala;

X₂₁ es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu;

X₂₇ es Leu, Ala, Nle, o Met;

X₂₈ es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu);

X₂₉ es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val;

X₃₀ es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

X₃₅ es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys);

en la que, cuando X₂₈ es un aminoácido ácido, X₃₅ es un aminoácido básico;

opcionalmente, en la que, cuando X₂₈ es Asp, entonces X₂₉ no es Gly,

en la que, cuando X₁₀ es Tyr, el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, y, en la que, opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41,

en la que el aminoácido C-terminal del péptido está amidado.

[0287] En aspectos de ejemplo del péptido que comprende la SEQ ID NO: 67, el péptido comprende: X₁ es His; X₂ es AIB; X₁₆ es Glu; X₁₇ es Arg; X₁₈ es Ala; X₁₉ es Ala; X₂₀ es Gln; X₂₇ es Leu; X₂₉ es Gly; X₃₀ es Gly; X₃₅ es Ala; o una combinación de los mismos. En aspectos de ejemplo, el péptido comprende la secuencia de: SEQ ID NO: 29-42, 297-310, y 530-543.

[0288] La descripción proporciona además un péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 67 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a SEQ ID NO: 67, en el que el péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1 humano y/o el receptor de glucagón humano. Las modificaciones de aminoácido pueden ser cualquiera de las descritas en este documento. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 67 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a la SEQ ID NO: 67, X₂₉ no es Gly cuando X₂₈ es Asp. En aspectos de ejemplo adicionales de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 67 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a SEQ ID NO: 67, X₁ es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, X₂ es un aminoácido protector de DPP-IV,

opcionalmente, un amino ácido alfa, alfa disustituido, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18, cuando X₁₀ es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 67 con hasta 3 modificaciones de aminoácido con respecto a SEQ ID NO: 67, (i) X₁ es His; (ii) X₂ es AIB; (iii) X₁₆ es Glu; (iv) X₁₇ es Arg; (v) X₁₈ es Ala; (vi) X₁₉ es Ala; (vii) X₂₀ es Gln; (viii) X₂₇ es Leu; (ix) X₂₉ es Gly; (x) X₃₀ es Gly; (xi) X₃₅ es Ala; o (xii) una combinación de los mismos.

[0289] La invención proporciona además un péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18. En aspectos de ejemplo, el péptido consiste esencialmente en o consiste en SEQ ID NO: 18.

[0290] La presente descripción también proporciona un péptido que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 43. En aspectos de ejemplo, el péptido consiste esencialmente en o consiste en SEQ ID NO: 43.

[0291] También se proporciona en el presente documento un péptido que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 18 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a SEQ ID NO: 18 o una secuencia de SEQ ID NO: 43 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido con relación a la SEQ ID NO: 43, en el que el péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 43 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 29 no es Gly cuando el aminoácido en la posición 28 es Asp. En otros aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 18 o SEQ ID NO: 43 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o grupo alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 18 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido o la SEQ ID NO: 43 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, (i) el aminoácido en la posición 1 es His; (ii) el aminoácido en la posición 2 es AIB; (iii) el aminoácido en la posición 16 es Glu; (iv) el aminoácido en la posición 17 es Arg; (v) el aminoácido en la posición 18 es Ala; (vi) el aminoácido en la posición 19 es Ala; (vii) el aminoácido en la posición 20 es Gln; (viii) el aminoácido en la posición 27 es Leu; (ix) el aminoácido en la posición 29 es Gly; (x) el aminoácido en la posición 20 es Gly; (xi) el aminoácido en la posición 35 es Ala; o (xii) una combinación de los mismos. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de SEQ ID NO: 18 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido o la SEQ ID NO: 43 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en: Val, norvalina, homoserina, Met, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, y acetil Lys.

[0292] La descripción también proporciona un péptido que comprende una secuencia de una cualquiera de SEQ ID NOs: 100-282; SEQ ID NOs: 333-515. También se proporciona un péptido que comprende una secuencia de una cualquiera de SEQ ID NOs: 100-282; SEQ ID NOs: 333-515 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, en las que péptido muestra actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1 humano. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 100-282 y SEQ ID NOs: 333-515 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 29 no es Gly cuando el aminoácido en la posición 28 es Asp. En otros aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 100-282 y SEQ ID NOs: 333-515 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa disustituidos, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de una cualquiera de SEQ ID NOs: 100-282 y SEQ ID NOs: 333-515 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácidos, (i) el aminoácido en la posición 1 es His; (ii) el aminoácido en la posición 2 es AIB; (iii) el aminoácido en la posición 16 es Glu; (iv) el aminoácido en la posición 17 es Arg; (v) el aminoácido en la posición 18 es Ala; (vi) el aminoácido en la posición 19 es Ala; (vii) el aminoácido en la posición 20 es Gln; (viii) el aminoácido en la posición 27 es Leu; (ix) el aminoácido en la posición 29 es Gly; (x) el aminoácido en la posición 20 es Gly; (xi) el aminoácido en la posición 35 es Ala; o (xii) una combinación de los mismos. En aspectos de ejemplo de los péptidos que comprenden la secuencia de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 100-282 y SEQ ID NOs: 333-515 con hasta 3 (por ejemplo, 1, 2, 3) modificaciones de aminoácido, el aminoácido en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en: Val, norvalina, homoserina, Met, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, y acetil Lys.

[0293] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón comprende una estructura basada en una secuencia parental que comprende cualquiera de las SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563 a 565, pero difiere de la secuencia parental en una o más posiciones.

[0294] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción es un análogo de una secuencia parental que comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 que comprende una secuencia de aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de la secuencia parental, pero difiere de la secuencia parental siempre que la secuencia de aminoácidos del análogo comprenda una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, y en algunos casos, 16 o más (por ejemplo, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, etc.), modificaciones de aminoácido especificadas u opcionales. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende un total de 1, hasta 2, hasta 3, hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, o hasta 10 modificaciones de aminoácido adicionales con respecto a la secuencia parental que comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554 y 563-565. En algunas o cualquiera de las realizaciones, las modificaciones son cualquiera de las descritas en el presente documento con respecto a los análogos de glucagón, por ejemplo, acilación, alquilación, pegilación, truncamiento en C-terminal, sustitución de aminoácido en una o más de las posiciones 1, 2, 3, 7, 10, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28, y 29. Por ejemplo, el péptido es un análogo de una secuencia parental de una cualquiera de las SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 que comprende la secuencia de aminoácidos de la secuencia parental con hasta 4, hasta 5, hasta 6, hasta 7, hasta 8, hasta 9, o hasta 10 modificaciones de aminoácido adicionales con respecto a la secuencia parental. En realizaciones de ejemplo del análogo, el aminoácido en la posición 29 no es Gly cuando el aminoácido en la posición 28 es Asp. En otros aspectos de ejemplo de los análogos, el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o grupo alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y, opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41. En aspectos de ejemplo de los análogos, (i) el aminoácido en la posición 1 es His; (ii) el aminoácido en la posición 2 es AIB; (iii) el aminoácido en la posición 16 es Glu; (iv) el aminoácido en la posición 17 es Arg; (v) el aminoácido en la posición 18 es Ala; (vi) el aminoácido en la posición 19 es Ala; (vii) el aminoácido en la posición 20 es Gln; (viii) el aminoácido en la posición 27 es Leu; (ix) el aminoácido en la posición 29 es Gly; (x) el aminoácido en la posición 20 es Gly; (xi) el aminoácido en la posición 35 es Ala; o (xii) una combinación de los mismos. En aspectos de ejemplo de los análogos, el aminoácido en la posición 3 se selecciona del grupo que consiste en: Val, norvalina, homoserina, Met, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, y acetil Lys.

[0295] En algunas o cualquiera de las realizaciones, la modificación es una sustitución o reemplazo de aminoácido, por ejemplo, una sustitución de aminoácidos conservativa. En algunos aspectos, la sustitución conservativa es el reemplazo de aminoácido en una o más de las posiciones 2, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 28 o 29. En realizaciones alternativas, la sustitución de aminoácido no es una sustitución conservativa de aminoácido, por ejemplo, es una sustitución de aminoácido no conservativa.

[0296] En aspectos de ejemplo de los análogos de una secuencia parental que comprenden cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 que comprenden una secuencia de aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de la secuencia parental, pero difiere de la secuencia parental, X_{29} no es Gly cuando X_{28} es Asp. En aspectos de ejemplo adicionales de dichos análogos, X_1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, X_2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa disustituido, el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o un grupo alquilo C12 a C18, cuando X_{10} es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41. En aspectos de ejemplo de los análogos de una secuencia parental que comprenden cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 que comprenden una secuencia de aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de la secuencia parental, pero difiere de la secuencia parental, (i) X_1 es His; (ii) X_2 es AIB; (iii) X_{16} es Glu; (iv) X_{17} es Arg; (v) X_{18} es Ala; (vi) X_{19} es Ala; (vii) X_{20} es Gln; (viii) X_{27} es Leu; (ix) X_{29} es Gly; (x) X_{30} isGly; (xi) X_{35} es Ala; o (xii) una combinación de los mismos. En aspectos de ejemplo de los análogos de una secuencia parental que comprenden cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 que comprenden una secuencia de aminoácidos basada en la secuencia de aminoácidos de la secuencia parental, pero difiere de la secuencia parental, en algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 25% identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la secuencia de parental, que comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565. En algunas realizaciones, el péptido de la presente descripción comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 30%, al menos un 40%, al menos un 50%, al menos un 60%, al menos un 70%, al menos un 80%, al menos un 85 %, al menos un 90% o más de un 90% de identidad de secuencia con la secuencia parental. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del péptido descrito en el presente documento que tiene el % de identidad de secuencia anteriormente mencionado es la secuencia de aminoácidos de longitud completa del péptido descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos del péptido de la presente descripción que tiene el % de identidad de secuencia anteriormente mencionado es sólo una parte de la secuencia de aminoácidos del péptido descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente un % A o mayor de identidad de secuencia con una secuencia de aminoácidos de referencia de al menos 5 aminoácidos

contiguos (por ejemplo, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10 aminoácidos) de la secuencia parental, en la que la secuencia de aminoácidos de referencia comienza con el aminoácido en la posición C de la SEQ ID NO: 1 y termina con el aminoácido en la posición D de la SEQ ID NO: 1, en la que A es 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99; C es 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, o 28 y D es 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 o 29. Se contemplan cualquier y todas las posibles combinaciones de los parámetros anteriores, incluyendo, pero no limitado a, por ejemplo, en la que A es 90% y C y D son 1 y 27, o 6 y 27, u 8 y 27, o 10 y 27, o 12 y 27, o 16 y 27.

[0297] Los análogos de la secuencia parental que comprenden cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563-565 descritos en el presente documento pueden comprender una cadena principal peptídica de cualquier número de aminoácidos, es decir, pueden tener cualquier longitud de péptidos. En algunas realizaciones, los péptidos descritos en este documento tienen la misma longitud que la SEQ ID NO: 1, es decir, tienen 29 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en la presente descripción es más largo que 29 aminoácidos de longitud, por ejemplo, el péptido descrito en el presente documento comprende una extensión C-terminal de 1-21 aminoácidos, tal como se describe adicionalmente en este documento. Por consiguiente, el péptido de la presente descripción, en algunas realizaciones, tiene 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento tiene hasta 50 aminoácidos de longitud. En algunas realizaciones, el péptido descrito en el presente documento es más largo que 29 aminoácidos de longitud (por ejemplo, mayor de 50 aminoácidos, (por ejemplo, al menos o aproximadamente 60, al menos o aproximadamente 70, al menos o aproximadamente 80, al menos o aproximadamente 90, al menos o aproximadamente 100, al menos o aproximadamente 150, al menos o aproximadamente 200, al menos o aproximadamente 250, al menos o aproximadamente 300, al menos o aproximadamente 350, al menos o aproximadamente 400, al menos o aproximadamente 450, al menos o aproximadamente 500 aminoácidos de longitud) debido a la fusión con otro péptido. En otras realizaciones, el péptido descrito en el presente documento tiene menos de 29 aminoácidos de longitud, por ejemplo, 28, 27, 26, 25, 24, 23 aminoácidos.

[0298] De acuerdo con lo anterior, en algunos aspectos, el péptido de la presente descripción es un análogo de una secuencia parental que comprende cualquiera de SEQ ID NOs: 15-42, 43, 44, 52, 53, 63-65, 100-312, 320, 321, 330-543, 544, 545, 553, 554, y 563 a 565, cuya secuencia del análogo comprende una o más modificaciones de aminoácido que afectan a la actividad de GIP, la actividad de glucagón, y/o la actividad de GLP-1, mejoran la estabilidad, por ejemplo, mediante la reducción de la degradación del péptido (por ejemplo, mediante la mejora de la resistencia a las proteasas DPP-IV), mejoran la solubilidad, aumentan la vida media, retrasan la aparición de la acción, amplían la duración de la acción en el receptor de GIP, glucagón, o GLP-1, o una combinación de cualquiera de los anteriores. Dichas modificaciones de aminoácido, además de otras modificaciones, se describen adicionalmente en este documento con respecto a los análogos de glucagón, y cualquiera de estas modificaciones se pueden aplicar individualmente o en combinación.

PROCEDIMIENTOS DE FABRICACIÓN DE PÉPTIDOS

[0299] Los análogos de glucagón de la descripción se pueden obtener mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los procedimientos adecuados de la síntesis de novo de péptidos se describen en, por ejemplo, Chan et al, Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido., 2005; Peptide and Proteina Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; Epitope Mapping, ed. Westwood et al, Oxford University Press, Oxford, Reino Unido., 2000; y la patente de Estados Unidos N° 5.449.752. Procedimientos de ejemplo adicionales de fabricación de péptidos de la presente descripción se exponen en el Ejemplo 1.

[0300] En algunas realizaciones, los péptidos descritos en el presente documento se sintetizan comercialmente por empresas, tales como Synpep (Dublin, CA), Peptide Technologies Corp. (Gaithersburg, MD), y Multiple Peptide Systems (San Diego, CA). A este respecto, los péptidos pueden ser sintéticos, recombinantes, aislados, y/o purificados.

[0301] Además, en los casos en los que los análogos de la descripción no comprenden cualquiera de los aminoácidos no codificados o no naturales, el análogo del glucagón puede producirse de forma recombinante utilizando un ácido nucleico que codifica la secuencia de aminoácidos del análogo utilizando procedimientos recombinantes estándar. Véase, por ejemplo, Sambrook et al, Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3ª edición, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY., 2001; y Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates y John Wiley & Sons, Nueva York, 1994.

[0302] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón de la descripción están aislados. El término "aislado", tal como se utiliza en este documento, significa haber sido extraído de su entorno natural. En realizaciones de ejemplo, el análogo se fabrica a través de procedimientos recombinantes y el análogo se aísla de la célula huésped.

[0303] En algunas realizaciones, los análogos de glucagón de la descripción están purificados. El término "purificado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al aislamiento de una molécula o compuesto en

una forma que está sustancialmente libre de contaminantes que, en algunos aspectos, se asocian normalmente con la molécula o compuesto en un entorno nativo o natural y significa haber aumentado en pureza como resultado de estar separado de otros componentes de la composición original. El péptido o compuesto purificado incluye, por ejemplo, los péptidos sustancialmente libres de moléculas de ácidos nucleicos, lípidos, e hidratos de carbono, u otros materiales de partida o intermedios que se utilizan o se forman durante la síntesis química de los péptidos. Se entiende que "pureza" es un término relativo, y no debe interpretarse necesariamente como pureza absoluta o enriquecimiento absoluto o la selección absoluta. En algunos aspectos, la pureza es de al menos o aproximadamente 50%, al menos o aproximadamente 60%, al menos o aproximadamente 70%, al menos o aproximadamente 80%, o al menos o aproximadamente 90% (por ejemplo, al menos o aproximadamente 91%, al menos o aproximadamente 92%, al menos o aproximadamente 93%, al menos o aproximadamente 94%, al menos o aproximadamente 95%, al menos o aproximadamente 96%, al menos o aproximadamente 97%, al menos o aproximadamente 98 %, al menos o aproximadamente 99% o aproximadamente 100%).

CONJUGADOS

[0304] La invención proporciona además conjugados que comprenden uno o más de los análogos de glucagón descritos en el presente documento conjugados a un grupo heterólogo. Tal como se utiliza en este documento, el término "grupo heterólogo" es sinónimo del término "grupo conjugado" y se refiere a cualquier molécula (química o bioquímica, de origen natural o no codificado) que es diferente de los análogos de glucagón descritos en el presente documento. Los grupos conjugados de ejemplo que se pueden unir a cualquiera de los análogos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, un péptido o polipéptido heterólogo (incluyendo, por ejemplo, una proteína de plasma), un agente de reconocimiento, una inmunoglobulina o parte de la misma (por ejemplo, región variable, CDR, o la región Fc), una etiqueta de diagnóstico, tal como una etiqueta de radioisótopo, fluoróforo o enzimática, un polímero que incluye polímeros solubles en agua, u otros agentes terapéuticos o de diagnóstico. En algunas realizaciones, se proporciona un conjugado que comprende un análogo descrito en este documento y una proteína de plasma, en el que la proteína de plasma se selecciona del grupo que consiste en albúmina, transferrina, fibrinógeno y globulinas. En algunas realizaciones, el grupo de proteína de plasma del conjugado es albúmina o transferrina. El conjugado, en algunas realizaciones, comprende uno o más de los análogos de glucagón descritos en este documento y uno o más de: un péptido (que es distinto de lo análogos de glucagón activos del receptor de glucagón y/o GLP-1 descritos en el presente documento), un polipéptido, una molécula de ácido nucleico, un anticuerpo o fragmento del mismo, un polímero, un punto cuántico, una molécula pequeña, una toxina, un agente de diagnóstico, un carbohidrato, un aminoácido.

[0305] En algunas realizaciones, el grupo heterólogo es un péptido que es distinto de los análogos de glucagón descritos en este documento y el conjugado es un péptido de fusión o un péptido quimérico. En algunas realizaciones, el grupo heterólogo es una extensión de péptido de 1-21 aminoácidos. En realizaciones específicas, la extensión se une al C-terminal del análogo de glucagón, por ejemplo, al aminoácido en la posición 29.

[0306] En algunos aspectos específicos, la extensión es un único aminoácido o dipéptido. En realizaciones específicas, la extensión comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: un aminoácido cargado (por ejemplo, un aminoácido con carga negativa (por ejemplo, Glu), un aminoácido con carga positiva), un aminoácido que comprende un grupo hidrófilo. En algunos aspectos, la extensión es Gly, Glu, Cys, Gly-Gly, Gly-Glu.

[0307] En algunas realizaciones, la extensión comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5 (GPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 6 (GGPSSGAPPPS), SEQ ID NO: 7 (KRNRRNNIA), o SEQ ID NO: 8 (KRNRR). En aspectos específicos, la secuencia de aminoácidos está unida a través del aminoácido C-terminal del análogo de glucagón, por ejemplo, el aminoácido en posición 29. En algunas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 5-8 está unida al aminoácido 29 del análogo de glucagón a través de un enlace peptídico. En algunas realizaciones específicas, el aminoácido en la posición 29 del análogo de glucagón es una Gly y la Gly se fusiona a una de las secuencias de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 5-8.

[0308] En algunas realizaciones, el grupo heterólogo es un polímero. En algunas realizaciones, el polímero se selecciona del grupo que consiste en: poliamidas, policarbonatos, polialquilenos y derivados de los mismos, incluyendo, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileno, tereftalatos de polialquileno, polímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos, incluyendo poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), y poli(acrilato de octadecilo), polímeros vinílicos, incluyendo alcoholes de polivinilo, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, haluros de polivinilo, poli(acetato de vinilo), y polivinilpirrolidona, poliglicólidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosas incluyendo alquilcelulosa, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboxietil celulosa, triacetato de celulosa, y sal sódica de sulfato de celulosa, polipropileno, polietilenos, incluyendo poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno) y poli (tereftalato de etileno), y poliestireno.

[0309] En algunos aspectos, el polímero es un polímero biodegradable, incluyendo un polímero biodegradable sintético (por ejemplo, polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhídridos, poli(orto)ésteres, poliuretanos, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), y poli(láctido-cocaprolactona)), y un polímero natural biodegradable (por ejemplo, alginato y otros polisacáridos, incluyendo dextrano y celulosa, colágeno, derivados químicos de los mismos (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquilo, alquileo, hidroxilaciones, oxidaciones, y otras modificaciones realizadas rutinariamente por los expertos en la materia), albúmina y otras proteínas hidrófilas (por ejemplo, zeína y otras prolaminas y proteínas hidrofóbicas)), así como cualquier copolímero o mezcla de los mismos. En general, estos materiales se degradan mediante hidrólisis enzimática o la exposición al agua in vivo, por erosión superficial o en masa.

[0310] En algunos aspectos, el polímero es un polímero bioadhesivo, tal como un hidrogel biodegradable descrito por H.S. Sawhney, C. P. Pathak y J.A. Hubbell en *Macromolecules*, 1993, 26, 581-587, ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), y poli(acrilato de octadecilo).

[0311] En algunas realizaciones, el polímero es un polímero soluble en agua o un polímero hidrófilo. Los polímeros hidrófilos se describen adicionalmente en este documento bajo el título "Grupos hidrófilos". Los polímeros solubles en agua adecuados son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa (HPC; Klucel), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC; Methocel), nitrocelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil butilcelulosa, hidroxipropil pentilcelulosa, metil celulosa, etil celulosa (Ethocel), hidroxietil celulosa, diversas alquil celulosas e hidroxialquil celulosas, diversos éteres de celulosa, acetato de celulosa, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de calcio, copolímeros de acetato de vinilo/ácido crotonico, metacrilato de poli-hidroxialquilo, metacrilato de hidroximetilo, copolímeros de ácido metacrílico, ácido metacrílico, polimetacrilato de metilo, copolímeros de anhídrido maleico/metil vinil éter, poli vinilalcohol, ácido poliacrílico sódico y cálcico, ácido poliacrílico, carboxi polímeros ácidos, carboxipolimetileno, polímeros de carboxivinilo, copolímero de polioxi-etileno y polioxi-propileno, anhídrido de polimetilviniléter co-maleico, carboximetilamida, co-polímero de metacrilato de potasio y divinilbenceno, polioxi-etilenglicoles, óxido de polietileno, y derivados, sales, y combinaciones de los mismos.

[0312] En realizaciones específicas, el polímero es un polialquilenglicol, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol (PEG).

[0313] En algunas realizaciones, el grupo heterólogo es un hidrato de carbono. En algunas realizaciones, el hidrato de carbono es un monosacárido (por ejemplo, glucosa, galactosa, fructosa), un disacárido (por ejemplo, sacarosa, lactosa, maltosa), un oligosacárido (por ejemplo, rafinosa, estaquiosa), un polisacárido (un almidón, amilasa, amilopectina, celulosa, quitina, calosa, laminarina, xilano, manano, fucoidano, galactomanano).

[0314] En algunas realizaciones, el grupo heterólogo es un lípido. El lípido, en algunas realizaciones, es un ácido graso, eicosanoide, prostaglandina, leucotrienos, tromboxano, N-acil etanolamina), glicerolípido (por ejemplo, mono, glicerol mono-, di-, trisustituidos), glicerofosfolípido (por ejemplo, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina), esfingolípido (por ejemplo, esfingosina, ceramida), lípido esteroide (por ejemplo, esteroide, colesterol), lípido prenol, sacarolípido, o un policétido, aceite, cera, colesterol, esteroide, vitamina soluble en grasa, monoglicérido, diglicérido, triglicérido, un fosfolípido.

[0315] En algunas realizaciones, el grupo heterólogo está unido mediante enlace no covalente o covalente al análogo de la presente descripción. En aspectos de ejemplo, el grupo heterólogo está unido al análogo de la presente descripción a través de un enlazador. La unión puede llevarse a cabo por enlaces químicos covalentes, fuerzas físicas, tales interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, iónicas, de van der Waals, o interacciones hidrófobas o hidrófilas. Se pueden utilizar una variedad de sistemas de acoplamiento no covalentes, incluyendo biotina-avidina, ligando/receptor, enzima/sustrato, ácido nucleico/proteína de unión a ácido nucleico, lípido/proteína de unión a lípido, complementos de la molécula de adhesión celular; o cualquier complemento de unión o fragmentos de los mismos que tengan afinidad entre sí.

[0316] El análogo de glucagón, en algunas realizaciones, está unido a grupos de conjugación a través de unión covalente directa mediante la reacción de los residuos de aminoácidos diana del análogo con un agente de derivatización orgánico que es capaz de reaccionar con cadenas laterales seleccionadas o los residuos de los extremos N o C-terminales de estos aminoácidos diana. Los grupos reactivos en el péptido o conjugado incluyen, por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, α -haloacetilo, maleimido o hidrazino. Los agentes de derivatización incluyen, por ejemplo, éster de maleimidobenzil sulfosuccinimida (conjugación a través de residuos de cisteína), N-hidroxisuccinimida (a través de residuos de lisina), glutaraldehído, anhídrido succínico u otros agentes conocidos en la técnica. Alternativamente, los grupos conjugados se pueden unir al análogo indirectamente a través de portadores intermedios, tales como polisacáridos o polipéptidos portadores. Ejemplos de portadores de polisacáridos incluyen aminodextrano. Ejemplos de portadores de polipéptidos adecuados incluyen polilisina, ácido

poliglutámico, ácido poliaspártico, copolímeros de los mismos, y los polímeros mixtos de estos aminoácidos y otros, por ejemplo, serinas, para conferir propiedades de solubilidad deseables en el portador cargado resultante.

[0317] Los residuos de cisteinilo se hacen reaccionar más habitualmente con α -haloacetatos (y las correspondientes aminas), tales como ácido cloroacético o cloroacetamida, para producir derivados de carboximetilo o carboxiamidometilo. Los residuos cisteinilo también se derivan mediante reacción con bromotrifluoroacetona, ácido alfa-bromo- β -(5-imidozoi)propiónico, fosfato de cloroacetilo, N-alquilmaleimidas, disulfuro de 3-nitro-2-piridilo, disulfuro de metil 2-piridilo, p-cloromercuribenzoato, 2-cloromercuri-4-nitrofenol, o cloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol.

[0318] Los residuos de histidilo se derivan mediante la reacción con dietilpirocarbonato a pH 5,5-7,0 debido a que este agente es relativamente específico para la cadena lateral de histidilo. El bromuro de para-bromofenacilo también es útil; la reacción se realiza preferiblemente en cacodilato de sodio 0,1 M a pH 6,0.

[0319] Los residuos de lisinilo y amino terminales se hacen reaccionar con anhídridos de ácido succínico u otros ácidos carboxílicos. La derivatización con estos agentes tiene el efecto de invertir la carga de los residuos de lisinilo. Otros reactivos adecuados para derivatizar residuos que contienen alfa-amino incluyen imidoésteres, tales como picolinimidato de metilo, fosfato de piridoxal, piridoxal, cloroborohidruro, ácido trinitrobenzenosulfónico, O-metilisourea, 2,4-pentanodiona, y reacción catalizada por transaminasa con glioxilato.

[0320] Los residuos de arginilo se modifican mediante reacción con uno o varios reactivos convencionales, entre ellos fenilglioxal, 2,3-butanodiona, 1,2-ciclohexanodiona, y ninhidrina. La derivatización de residuos de arginina requiere que la reacción se realice en condiciones alcalinas debido al elevado pK_a del grupo funcional guanidina. Además, estos reactivos pueden reaccionar con los grupos de lisina, así como con el grupo épsilon-amino de arginina.

[0321] La modificación específica de los residuos de tirosilo se puede realizar, con especial interés en la introducción de marcadores espectrales en los residuos tirosilo, mediante la reacción con compuestos de diazonio aromáticos o tetranitrometano. Más habitualmente, se utilizan N-acetilimidizol y tetranitrometano para formar especies de O-acetil tirosilo y derivados 3-nitro, respectivamente.

[0322] Los grupos laterales carboxilo (aspartilo o glutamilo) se modifican selectivamente mediante la reacción con carbodiimidas ($R-N=C=N-R'$), en las que R y R' son grupos alquilo diferentes, tales como 1-ciclohexil-3-(2-morfolinil-4 etil) carbodiimida o 1-etil-3-(4-azonia-4,4-dimetilpentil) carbodiimida. Además, los residuos aspartilo y glutamilo se convierten en residuos asparaginilo y glutaminilo mediante la reacción con iones amonio.

[0323] Otras modificaciones incluyen la hidroxilación de prolina y lisina, la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de serilo o treonilo, la metilación de los grupos alfa-amino de cadenas laterales de lisina, arginina, e histidina (T.E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pág. 79-86 (1983)), la desamidación de glutamina o asparagina, la acetilación de la amina N-terminal, y/o la amidación o esterificación del grupo ácido carboxílico C-terminal.

[0324] Otro tipo de modificación covalente implica el acoplamiento químico o enzimático de glicósidos al antagonista. Se puede unir un azúcar o azúcares a (a) arginina e histidina, (b) grupos carboxilo libres, (c) grupos sulfhidrilo libres, tales como los de cisteína, (d) grupos hidroxilo libres, tales como los de serina, treonina, o hidroxiprolina, (e) residuos aromáticos, tales como los de tirosina, o triptófano, o (f) el grupo amida de la glutamina. Estos métodos se describen en el documento WO87/05330 publicado 11 de septiembre 1987, y en Aplin y Wriston, *CRC Crit. Rev. Biochem.*, pág. 259-306 (1981).

[0325] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón se conjuga a un grupo heterólogo a través de un enlace covalente entre una cadena lateral de un aminoácido del análogo de glucagón y el grupo heterólogo. En algunas realizaciones, el análogo de glucagón se conjuga a un grupo heterólogo a través de la cadena lateral de un aminoácido en la posición 16, 17, 21, 24, o 29, una posición dentro de una extensión C-terminal, o el aminoácido C-terminal o una combinación de estas posiciones. En algunos aspectos, el aminoácido unido covalentemente a un grupo heterólogo (por ejemplo, el aminoácido que comprende un grupo heterólogo) es una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, y la cadena lateral del aminoácido está unida covalentemente a un grupo heterólogo.

[0326] En algunas realizaciones, el conjugado comprende un enlazador que une el análogo de glucagón al grupo heterólogo. En algunos aspectos, el enlazador comprende una cadena de átomos de 1 a aproximadamente 60, o de 1 a 30 átomos o más, de 2 a 5 átomos, de 2 a 10 átomos, de 5 a 10 átomos, o de 10 a 20 átomos de longitud. En algunas realizaciones, los átomos de la cadena son todos átomos de carbono. En algunas realizaciones, los átomos de la cadena en la cadena principal del enlazador se seleccionan del grupo que consiste en C, O, N, y S. Los átomos de la cadena y los enlazadores se pueden seleccionar según su solubilidad (hidrofilicidad) esperada a fin de proporcionar un conjugado más soluble. En algunas realizaciones, el enlazador proporciona un grupo funcional que está sujeto a la escisión por una enzima u otro catalizador o condiciones hidrolíticas que se encuentran en el tejido u órgano o célula dianas. En algunas realizaciones, la longitud del enlazador es lo suficiente larga para reducir el

potencial impedimento estérico. Si el enlazador es un enlace covalente o un enlace peptídico y el conjugado es un polipéptido, todo el conjugado puede ser una proteína de fusión. Dichos enlazadores peptídicos pueden tener cualquier longitud. Los enlazadores de ejemplo tienen de aproximadamente 1 a 50 aminoácidos de longitud, de 5 a 50, de 3 a 5, de 5 a 10, de 5 a 15, o de 10 a 30 aminoácidos de longitud. Dichas proteínas de fusión pueden producirse, alternativamente, mediante métodos de ingeniería genética recombinante conocidos para un experto en la materia.

Conjugados: fusiones de Fc

[0327] Tal como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones, los análogos se conjugan, por ejemplo, se fusionan a una inmunoglobulina o parte de la misma (por ejemplo, región variable, CDR, o región Fc). Los tipos conocidos de inmunoglobulinas (Ig) incluyen IgG, IgA, IgE, IgD o IgM. La región Fc es una región C-terminal de una cadena pesada de Ig, que es responsable de la unión a los receptores Fc que llevan a cabo actividades, tales como el reciclaje (que da lugar a una vida media prolongada), citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC), y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

[0328] Por ejemplo, según algunas definiciones, la región Fc de la cadena pesada de IgG humana se extiende desde la Cys226 al extremo C-terminal de la cadena pesada. La "región bisagra" generalmente se extiende desde Glu216 a Pro230 de la IgG1 humana (regiones bisagra de otros isotipos de IgG pueden alinearse con la secuencia de IgG1 mediante la alineación de las cisteínas implicadas en la unión a cisteína). La región Fc de una IgG incluye dos dominios constantes, CH2 y CH3. El dominio CH2 de una región Fc de IgG humana normalmente se extiende desde el aminoácido 231 hasta el aminoácido 341. El dominio CH3 de una región Fc de IgG humana normalmente se extiende entre los aminoácidos 342 a 447. Las referencias a la numeración de aminoácidos de inmunoglobulinas o fragmentos de inmunoglobulina, o regiones, se basan todas en Kabat et al. 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Departamento de Salud Pública, Bethesda, MD. En realizaciones relacionadas, la región Fc puede comprender una o más regiones constantes modificadas o nativas de una cadena pesada de inmunoglobulina, diferente de CH1, por ejemplo, las regiones CH2 y CH3 de IgG e IgA, o las regiones CH3 y CH4 de IgE.

[0329] Los grupos de conjugado adecuados incluyen partes de secuencia de inmunoglobulina que incluyen el sitio de unión a FcRn. El FcRn, un receptor de salvamento, es responsable del reciclaje de inmunoglobulinas y su retorno a la circulación en la sangre. La región de la parte Fc de IgG que se une al receptor FcRn se ha descrito basándose en cristalografía de rayos X (Burmeister et al 1994, Nature 372: 379). El área de contacto principal de la Fc con el FcRn está cerca de la unión de los dominios CH2 y CH3. Los contactos Fc-FcRn están todos dentro de una sola cadena pesada de Ig. Los sitios de contacto principales incluyen los residuos de aminoácidos 248, 250-257, 272, 285, 288, 290-291, 308-311, y 314 del dominio CH2 y los residuos de aminoácidos 385-387, 428, y 433-436 del dominio CH3.

[0330] Algunos grupos de conjugado pueden incluir o no un sitio o sitios de unión a FcγR. FcγR son responsables de ADCC y CDC. Los ejemplos de posiciones dentro de la región Fc que realizan un contacto directo con FcγR son los aminoácidos 234-239 (región bisagra inferior), los aminoácidos 265-269 (bucle B/C), los aminoácidos 297-299 (bucle C'/E), y los aminoácidos 327-332 (bucle F/G) (Sondermann et al., Nature 406: 267-273, 2000). La región bisagra inferior de IgE también se ha implicado en la unión a FcRI (Henry, et al., Biochemistry 36, 15568 a 15578, 1997). Los residuos implicados en la unión al receptor de IgA se describen en Lewis et al., (J Immunol. 175: 6694-701, 2005). Los residuos de aminoácidos implicados en la unión al receptor de IgE se describen en Sayers et al. (J Biol Chem. 279 (34): 35320-5, 2004).

[0331] Las modificaciones de aminoácidos pueden realizarse en la región Fc de una inmunoglobulina. Dichas regiones Fc variantes comprenden al menos una modificación de aminoácidos en el dominio CH3 de la región Fc (residuos 342-447) y/o al menos una modificación de aminoácido en el dominio CH2 de la región Fc (residuos 231-341). Las mutaciones que se cree que transmiten una mayor afinidad por FcRn incluyen T256A, T307A, E380A, y N434A (Shields et al. 2001, J. Biol. Chem. 276: 6591). Otras mutaciones pueden reducir la unión de la región Fc a FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, y/o FcγRIIIA sin reducir significativamente la afinidad por FcRn. Por ejemplo, la sustitución de Asn en la posición 297 de la región Fc por Ala u otro aminoácido elimina un sitio de N-glicosilación altamente conservado y puede dar lugar a una inmunogenicidad reducida con una vida media prolongada concomitante de la región Fc, así como una unión reducida a FcγRs (Routledge et al 1995, Transplantation 60: 847; Friend et al 1999, Transplantation 68: 1632; Shields y otros, 1995, J. Biol. Chem. 276: 6591). Se han realizado modificaciones de aminoácidos en las posiciones 233-236 de IgG1 han sido hechos que reducen la unión a FcγRs (Ward y Ghetie 1995, Therapeutic Immunology 2:77 y Armour et al. 1999, Eur. J. Immunol. 29: 2613). Algunas sustituciones de aminoácidos de ejemplo se describen en las Patentes de Estados Unidos 7.355.008 y 7.381.408.

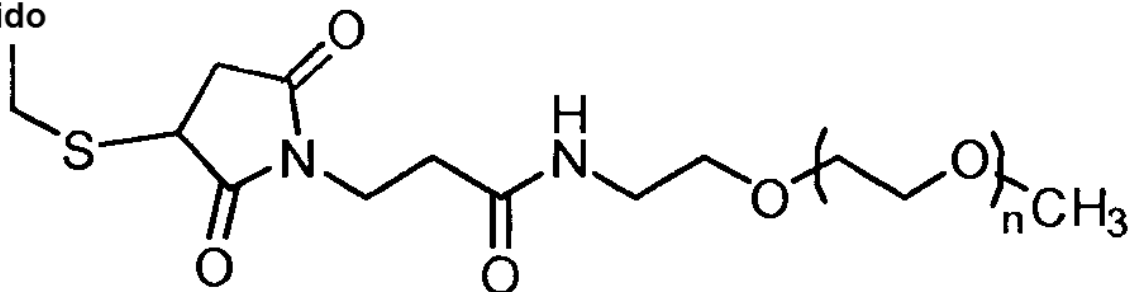
Conjugados: restos hidrófilos

[0332] Los análogos de glucagón descritos en este documento pueden modificarse adicionalmente para mejorar su solubilidad y estabilidad en soluciones acuosas a pH fisiológico, mientras conservan la actividad biológica elevada

en relación con el glucagón natural. Los grupos hidrófilos, tales como PEG, se pueden unir a los análogos bajo cualquier condición adecuada utilizada para hacer reaccionar una proteína con una molécula de polímero activada. Se pueden usar cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo a través de acilación, alquilación reductora, adición de Michael, alquilación con tiol u otros métodos de conjugación/unión quimioselectiva a través de un grupo reactivo sobre el grupo PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, α -haloacetilo, maleimido o hidrazino) a un grupo reactivo en el compuesto diana (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, α -haloacetilo, maleimido o hidrazino). Los grupos activadores que pueden utilizarse para enlazar el polímero soluble en agua a una o más proteínas incluyen, sin limitación sulfona, maleimida, sulfhidrido, tiol, triflato, tresilato, aziridina, oxirano, 5-piridilo y grupo acilo alfa-halogenado (por ejemplo, ácido alfa-yodo acético, ácido alfa-bromo acético, ácido alfa-cloro acético). Si se une al análogo mediante alquilación reductora, el polímero seleccionado debe tener un único aldehído reactivo, de manera que se controla el grado de polimerización. Véase, por ejemplo, Kinstler et al., Adv. Drugs. Delivery Rev. 54: 477-485 (2002); Roberts et al., Adv. Drug Delivery Rev. 54: 459-476 (2002); y Zalipsky et al., Adv. Drug Delivery Rev. 16: 157-182 (1995).

[0333] En aspectos específicos, un residuo de aminoácido del análogo que tiene un tiol se modifica con un grupo hidrófilo, tal como PEG. En algunas realizaciones, el tiol se modifica con PEG activado con maleimida en una reacción de adición de Michael para dar lugar a un análogo PEGilado que comprende el enlace de tioéter que se muestra a continuación:

Péptido



[0334] En algunas realizaciones, el tiol se modifica con un PEG activado con haloacetilo en una reacción de sustitución nucleófila para dar lugar a un análogo PEGilado que comprende un enlace tioéter.

[0335] Los grupos hidrófilos adecuados incluyen polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polioles polioxiethylados (por ejemplo, POG), sorbitol polioxiethylado, glucosa polioxiethylada, glicerol polioxiethylado (POG), polioxiethylalquilenos, propionaldehído con polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, mono (C1-C10) alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol, carboximetilcelulosa, poliacetales, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhídrido maleico, poli (β -aminoácidos) (ya sean homopolímeros o copolímeros aleatorios), poli (n-vinil pirrolidona) polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol (PPG) y otros óxidos de polialquilenos, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, ácidos colónicos u otros polímeros de polisacáridos, Ficoll o dextrano y mezclas de los mismos. Los dextranos son polímeros de polisacáridos de subunidades de glucosa, predominantemente unidas por uniones α 1-6. El dextrano está disponible en muchos intervalos de peso molecular, por ejemplo, de aproximadamente 1 kD a aproximadamente 100 kD, o de aproximadamente 5, 10, 15 ó 20 kD a aproximadamente 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 ó 90 kD. Se contemplan polímeros lineales o ramificados. Las preparaciones resultantes de conjugados pueden ser esencialmente monodispersas o polidispersas, y pueden tener aproximadamente 0,5, 0,7, 1, 1,2, 1,5 ó 2 grupos de polímeros por análogo.

[0336] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el análogo de glucagón se conjuga a un grupo hidrófilo a través de enlace covalente entre una cadena lateral de un aminoácido del análogo de glucagón y el grupo hidrófilo. En algunas o cualquiera de las realizaciones, el análogo de glucagón se conjuga a un grupo hidrófilo a través de la cadena lateral de un aminoácido en la posición 16, 17, 21, 24, o 29, una posición dentro de una extensión C-terminal, o en el aminoácido C-terminal, o una combinación de estas posiciones. En algunos aspectos, el aminoácido unido covalentemente a un grupo hidrófilo (por ejemplo, el aminoácido que comprende un grupo hidrófilo) es una Cys, Lys, Orn, homo-Cys, o Ac-Phe, y la cadena lateral del aminoácido está covalentemente unido a un grupo hidrófilo (por ejemplo, PEG).

Conjugados: rPEG

[0337] En algunas o cualquiera de las realizaciones, el conjugado de la presente descripción comprende el análogo de glucagón que tiene actividad agonista del receptor de GIP fusionado a un análogo accesorio que es capaz de formar una conformación extendida similar al PEG químico (por ejemplo, una molécula PEG recombinante (rPEG)), tales como los descritos en la publicación de solicitud de Patente Internacional No. WO2009/023270 y la publicación de la solicitud de Patente de Estados Unidos N° US20080286808. La molécula de rPEG en algunos aspectos es un polipéptido que comprende una o más de glicina, serina, ácido glutámico, ácido aspártico, alanina o prolina. En

algunos aspectos, el rPEG es un homopolímero, por ejemplo, poli-glicina, poli-serina, poli-ácido glutámico, poli-ácido aspártico, poli-alanina, o poli-prolina. En otras realizaciones, el rPEG comprende dos tipos de aminoácidos repetidos, por ejemplo, poli (Gly-Ser), poli (Gly-Glu), poli (Gly-Ala), poli (Gly-Asp), poli (Gly-Pro), poli (Ser-Glu), etc. En algunos aspectos, el rPEG comprende tres tipos diferentes de aminoácidos, por ejemplo, poli (Gly-Ser-Glu). En aspectos específicos, el rPEG aumenta la vida media del análogo agonista de glucagón y/o GLP-1. En algunos aspectos, el rPEG comprende una carga positiva neta o carga negativa neta. El rPEG en algunos aspectos carece de estructura secundaria. En algunas realizaciones, el rPEG es mayor que o igual a 10 aminoácidos de longitud y en algunas realizaciones es de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 aminoácidos de longitud. El péptido accesorio en algunos aspectos se fusiona con el extremo N- o C-terminal del análogo de la presente descripción a través de un enlace peptídico o un sitio de escisión por proteinasa, o se inserta en los bucles del análogo de la presente descripción. El rPEG en algunos aspectos comprende una etiqueta de afinidad o está unido a un PEG que es mayor que 5 kDa. En algunas realizaciones, el rPEG confiere al análogo de la presente descripción un mayor radio hidrodinámico, mayor vida media en suero, mayor resistencia a la proteasa, o mayor solubilidad y, en algunos aspectos, confiere el análogo una menor inmunogenicidad.

Conjugados: multímero

[0338] La presente invención proporciona además multímeros o dímeros de los análogos descritos en este documento, incluyendo homomultímeros o heteromultímeros u homodímeros o heterodímeros. Dos o más de los análogos se pueden unir utilizando agentes de unión estándar y procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los dímeros se pueden formar entre dos péptidos mediante el uso de agentes de reticulación bifuncionales tiol y agentes de reticulación de amina bi-funcionales, en particular para los análogos que se han substituido con residuos de cisteína, lisina ornitina, homocisteína o acetil fenilalanina. El dímero puede ser un homodímero o, alternativamente, puede ser un heterodímero. En realizaciones de ejemplo, el enlazador que conecta los dos (o más) análogos es PEG, por ejemplo, un PEG de 5 kDa, un PEG de 20 kDa. En algunas realizaciones, el enlazador es un enlace disulfuro. Por ejemplo, cada monómero del dímero puede comprender un residuo de Cys (por ejemplo, una Cys terminal o situada internamente) y el átomo de azufre de cada residuo de Cys participa en la formación del enlace disulfuro. En aspectos de ejemplo, cada monómero del dímero está unido a través de un enlace tioéter. En aspectos de ejemplo, una amina épsilon de un residuo de Lys de un monómero se une a un residuo Cys, que, a su vez, está conectado a través de un grupo químico a la amina épsilon de un residuo de Lys del otro monómero. Los procedimientos de fabricación de tales dímeros unidos por tioéter se describen con más detalle en el presente documento. En algunos aspectos, los monómeros están conectados a través de aminoácidos terminales (por ejemplo, N-terminal o C-terminal), a través de aminoácidos internos, o a través de un aminoácido terminal de al menos un monómero y un aminoácido interno de al menos otro monómero. En aspectos específicos, los monómeros no están conectados a través de un aminoácido N-terminal. En algunos aspectos, los monómeros del multímero se unen en una orientación "cola con cola" en la que los aminoácidos C-terminales de cada monómero se unen.

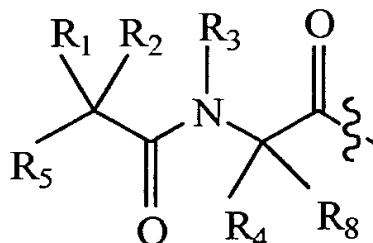
PROFÁRMACOS

[0339] Se proporciona además en la descripción profármacos de los péptidos y análogos descritos en este documento. Tal como se utiliza en este documento, el término "profármaco" se define como cualquier compuesto que se somete a modificación química antes de mostrar sus efectos farmacológicos completos.

[0340] En realizaciones de ejemplo, el profármaco es un profármaco de péptido basado en amida, similar a los descritos en la solicitud de Patente Internacional nº WO/2010/071807, que se publicó el 24 de junio de 2010. Tales profármacos pretenden retrasar el inicio de acción y extender la vida media del fármaco. El retraso en la aparición de la acción es ventajosa ya que permite la distribución sistémica del profármaco antes de su activación. Por consiguiente, la administración de profármacos elimina complicaciones causadas por actividades intensas tras la administración y aumenta el índice terapéutico del fármaco original.

[0341] En aspectos de ejemplo, el profármaco comprende la estructura: A-B-Q; en la que Q es un péptido o análogo descrito en el presente documento; A es un aminoácido o un hidroxilácido; B es un aminoácido N-alquilado unido a Q a través de un enlace amida entre A-B y una amina de Q; en la que A, B, o el aminoácido de Q al que están unidos A-B es un aminoácido no codificado, en el que además la vida media de escisión química ($t_{1/2}$) de A-B de Q es al menos aproximadamente 1 hora a aproximadamente 1 semana en PBS en condiciones fisiológicas. Tal como se utiliza en este documento, el término "hidroxilácido" se refiere a un aminoácido que ha sido modificado para reemplazar el grupo amino del carbono alfa por un grupo hidroxilo.

[0342] En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco tiene la estructura general de Fórmula I:



en la que

R_1 , R_2 , R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , (alquilo C_1-C_{18})OH, (alquilo C_1-C_{18})SH, (alquilo C_2-C_3)SCH₃, (alquilo C_1-C_4)CONH₂, (alquilo C_1-C_4)COOH, (alquilo C_1-C_4)NH₂, (alquilo C_1-C_4)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterociclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, (alquil C_1-C_4) (heteroarilo C_3-C_9), y alquil C_1-C_{12} (A) (W_1) alquilo C_1-C_{12} , en el que W_1 es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, o R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo C_3-C_{12} ; o R_4 y R_8 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 ;

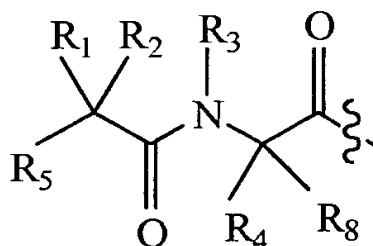
R_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{18} , (alquilo C_1-C_{18})OH, (alquilo C_1-C_{18})NH₂, (alquilo C_1-C_{18})SH, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterociclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, y (alquil C_1-C_4) (heteroarilo C_3-C_9) o R_4 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;

R_5 es NHR₆ u OH;

R_6 es H, alquilo C_1-C_8 o R_6 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H y OH.

[0343] En otras realizaciones el elemento dipéptido profármaco tiene la estructura general de Fórmula I:



en la que

R_1 , R_2 , R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , (alquilo C_1-C_{18})OH, (alquilo C_1-C_{18})SH, (alquilo C_2-C_3)SCH₃, (alquilo C_1-C_4)CONH₂, (alquilo C_1-C_4)COOH, (alquilo C_1-C_4)NH₂, (alquilo C_1-C_4)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterociclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, (alquil C_1-C_4) (heteroarilo C_3-C_9), y alquil C_1-C_{12} (A) (W_1) alquilo C_1-C_{12} , en el que W_1 es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, S y O, o R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_{12} ; o R_4 y R_8 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_6 ;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{18} , (alquilo C_1-C_{18})OH, (alquilo C_1-C_{18})NH₂, (alquilo C_1-C_{18})SH, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterociclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, y (alquil C_1-C_4) (heteroarilo C_3-C_9) o R_4 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;

R_5 es NHR₆ u OH;

R_6 es H, alquilo C_1-C_8 o R_6 y R_1 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4)CONH₂, (alquilo C_0-C_4)COOH, (alquilo C_0-C_4)NH₂, (alquilo C_0-C_4)OH, y halo.

[0344] En algunas realizaciones R_8 es H y R_5 es NHR₆.

[0345] En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco tiene la estructura de Fórmula I, en la que

R_1 y R_8 son independientemente H o alquilo C_1-C_8 ;

R_2 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenilo C_2-C_{18} , (alquilo C_1-C_4)OH, (alquilo C_1-C_4)SH, (alquilo C_2-C_3)SCH₃, (alquilo C_1-C_4)CONH₂, (alquilo C_1-C_4)COOH, (alquilo C_1-C_4)NH₂, (alquilo C_1-C_4)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterociclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, CH₂(heteroarilo C_3-C_9), o R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo o arilo C_3-C_{12} ;

R_5 es NHR₆; y

R_6 es H o alquilo C_1-C_8

[0346] En otras realizaciones el elemento dipéptido profármaco tiene la estructura de Fórmula I, en la que

R_1 y R_8 son independientemente H o alquilo C_1-C_8 ;

R_2 y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_8 , alqueno C_2-C_8 , (alquilo C_1-C_4)OH, (alquilo C_1-C_4)SH, (alquilo C_2-C_3)SCH₃, (alquilo C_1-C_4)CONH₂, (alquilo C_1-C_4)COOH, (alquilo C_1-C_4)NH₂, (alquilo C_1-C_4)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C_0-C_4) (cicloalquilo C_3-C_6), (alquil C_0-C_4) (heterocíclico C_2-C_5), (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇, CH₂(heteroarilo C_3-C_9), o R_1 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_{12} ;

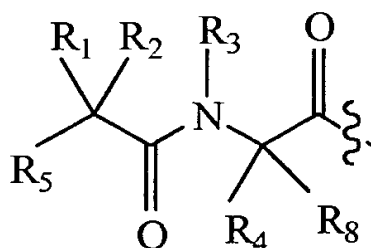
R_3 es alquilo C_1-C_{18} ;

R_5 es NHR₆; y

R_6 es H o alquilo C_1-C_8 ; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4)CONH₂, (alquilo C_0-C_4)COOH, (alquilo C_0-C_4)NH₂, (alquilo C_0-C_4)OH, y halo.

[0347] La vida media del profármaco formado de acuerdo con la presente descripción se determina mediante los sustituyentes del elemento dipéptido profármaco, su ubicación, y el aminoácido al que está unido. Por ejemplo, el profármaco puede comprender un péptido o análogo descrito en este documento, en el que el elemento dipéptido profármaco está unido a través del grupo alfa amino del aminoácido N-terminal del péptido o análogo descrito en el presente documento. En esta realización, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$ de, por ejemplo, aproximadamente 1 hora comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



en la que

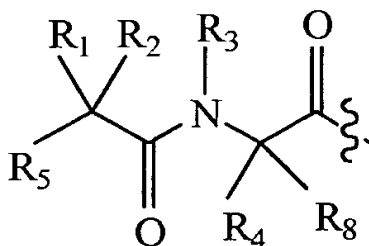
R_1 y R_2 son independientemente alquilo o arilo C_1-C_{18} ; o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} ;

R_4 y R_8 son cada uno hidrógeno; y

R_5 es una amina.

[0348] En otras realizaciones, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$ de, por ejemplo, aproximadamente 1 hora comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



en la que

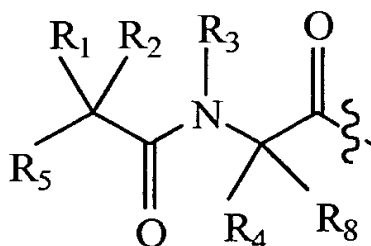
R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1-C_{18} o (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇; o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} ;

R_4 y R_8 son cada uno hidrógeno;

R_5 es NH₂; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4)CONH₂, (alquilo C_0-C_4)COOH, (alquilo C_0-C_4)NH₂, (alquilo C_0-C_4)OH, y halo.

[0349] Además, los profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido alfa N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas, comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



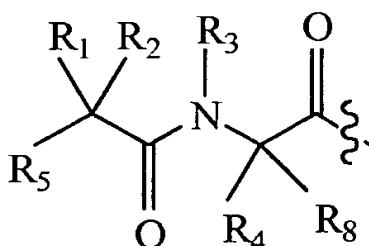
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y arilo, o R_1 y R_2 están unidos a través de $(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 átomos;

R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y arilo; y R_5 es una amina;

con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno y siempre que uno de R_4 o R_8 sea hidrógeno.

[0350] En algunas realizaciones, los profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido alfa N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 72 horas, o en algunas realizaciones, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 48 horas, comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , (alquilo C_1-C_{18})OH, (alquilo C_1-C_4)NH₂, y (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇ o R_1 y R_2 están unidos a través de $(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 átomos;

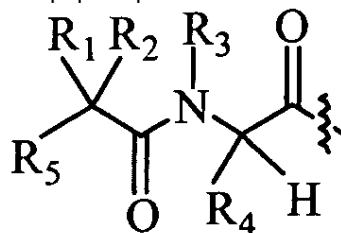
R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10})R₇;

R_5 es NH₂; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_{18} , alquenoilo C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4)CONH₂, (alquilo C_0-C_4)COOH, (alquilo C_0-C_4)NH₂, (alquilo C_0-C_4)OH y halo;

con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno y siempre que al menos uno de R_4 o R_8 sea hidrógeno.

[0351] En algunas realizaciones, los profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 72 horas, o en algunas realizaciones, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 48 horas, comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



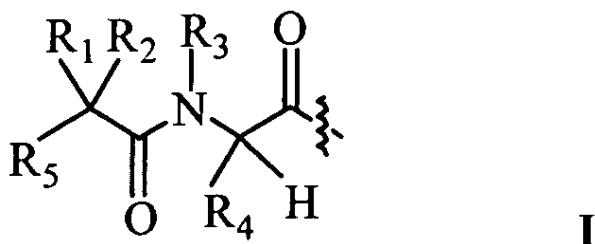
I

en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y (alquilo C_1-C_4)NH₂, o R_1 y R_2 están unidos a través de $(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_8 o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos formar un anillo heterocíclico de 4-6 átomos;

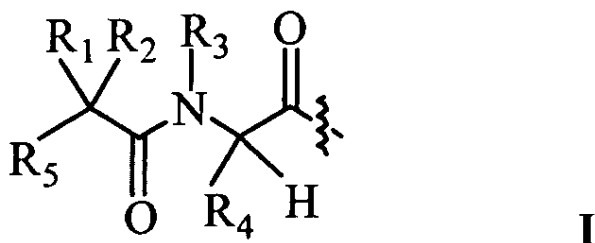
R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_8 ; y R_5 es NH_2 ; con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno.

- 5 **[0352]** En otras realizaciones, los profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 72 horas, o en algunas realizaciones, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 48 horas, comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



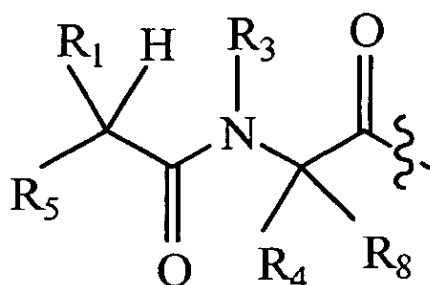
- 20 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y (alquilo C_1-C_4) NH_2 ; R_3 es alquilo C_1-C_6 ; R_4 es hidrógeno; y R_5 es NH_2 ; con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno.

- 25 **[0353]** En algunas realizaciones, los profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 72 horas, o en algunas realizaciones, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 48 horas, comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



- 35 en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y (alquilo C_1-C_4) NH_2 , o R_1 y R_2 están unidos a través de $(CH_2)_p$, en el que p es 2-9; R_3 es alquilo C_1-C_8 ; R_4 es (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ; R_5 es NH_2 ; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y (alquilo C_0-C_4) OH ; con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno.

- 50 **[0354]** Además, se proporciona un profármaco que tiene el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido alfa N-terminal del péptido o análogo descrito en este documento y que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 12 y aproximadamente 168 horas, en el que elemento dipéptido profármaco tiene la estructura:



65 en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y arilo;

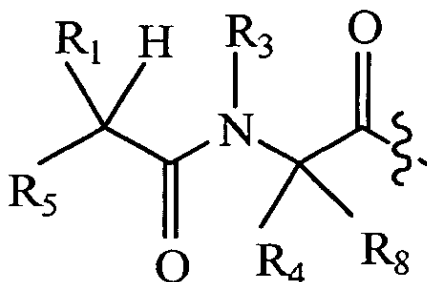
R₃ es alquilo C₁-C₁₈;

R₄ y R₈ son cada uno hidrógeno; y

R₅ es amina o amina N-sustituída o un hidroxilo;

con la condición de que, si R₁ es alquilo o arilo, entonces R₁ y R₅ junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 4-11 átomos.

[0355] En algunas realizaciones, el elemento de dipéptido profármaco tiene la estructura:



en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ y (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇;

R₃ es alquilo C₁-C₁₈;

R₄ y R₈ son cada uno hidrógeno;

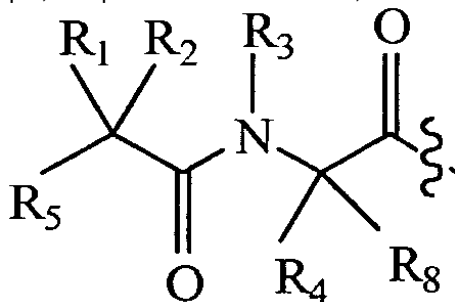
R₅ es NHR₆ u OH;

R₆ es H, alquilo C₁-C₈, o R₆ y R₁ junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alqueno C₂-C₁₈, (alquilo C₀-C₄)CONH₂, (alquilo C₀-C₄)COOH, (alquilo C₀-C₄)NH₂, (alquilo C₀-C₄)OH y halo;

con la condición de que, si R₁ es alquilo o (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇, entonces R₁ y R₅ junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico de 4-11 átomos.

[0356] En algunas realizaciones, el elemento de profármaco dipéptido está unido a una amina de la cadena lateral de un aminoácido interno del péptido o análogo descrito en el presente documento. En esta realización, los profármacos tienen un t_{1/2}, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora, tienen la estructura:



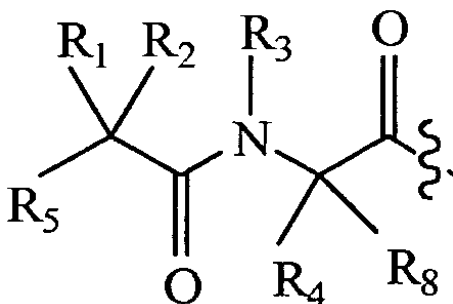
en la que

R₁ y R₂ son independientemente alquilo C₁-C₈ o arilo; o R₁ y R₂ están unidos a través de (CH₂)_p, en el que p es 2-9;

R₃ es alquilo C₁-C₁₈;

R₄ y R₈ son cada uno hidrógeno; y R₅ es una amina.

[0357] En algunas realizaciones, los profármacos que tienen un t_{1/2}, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora tienen la estructura:



en la que

R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1-C_8 o (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ; o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p-$, en el que p es 2-9;

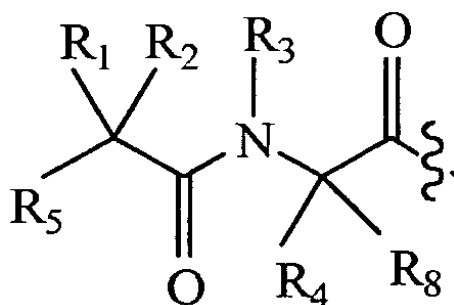
R_3 es alquilo C_1-C_{18} ;

R_4 y R_8 son cada uno hidrógeno;

R_5 es NH_2 ; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4) $CONH_2$, (alquilo C_0-C_4) $COOH$, (alquilo C_0-C_4) NH_2 , (alquilo C_0-C_4) OH , y halo.

[0358] Además, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 6 y aproximadamente 24 horas y que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a una cadena lateral de aminoácido interno comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y arilo, o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p-$, en el que p es 2-9;

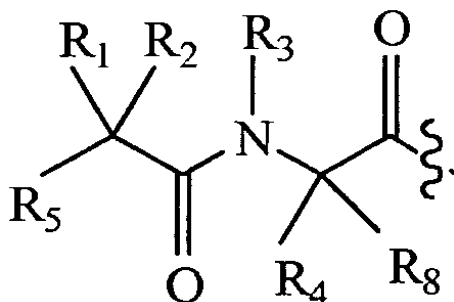
R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heterocíclico de 4-12 átomos;

R_4 y R_8 son independientemente alquilo C_1-C_{18} o arilo; y

R_5 es una amina o amina N-sustituida;

con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno y siempre que uno de R_4 o R_8 sea hidrógeno.

[0359] En algunas realizaciones, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 72 horas, o en algunas realizaciones, entre aproximadamente 12 y aproximadamente 48 horas, y que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a una cadena lateral de aminoácido interno comprenden un elemento dipéptido profármaco con la estructura:



en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 , y (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 , o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p-$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 átomos;

R_4 y R_8 son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} o (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ;

R_5 es NHR_6 ;

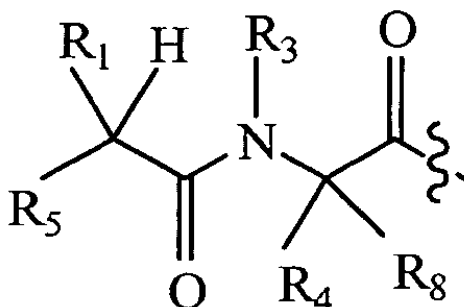
R_6 es H o alquilo C_1-C_8 , o R_6 y R_2 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquil C_0-C_4) $CONH_2$, (alquilo C_0-C_4) $COOH$, (alquilo C_0-C_4) NH_2 , (alquilo C_0-C_4) OH , y halo;

con la condición de que tanto R_1 como R_2 no son hidrógeno y siempre que al menos uno de R_4 o R_8 sea hidrógeno.

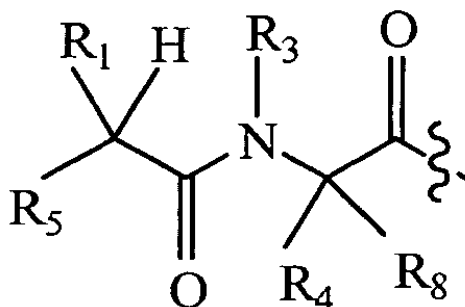
[0360] Además, se proporciona un profármaco que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 72 a aproximadamente 168 horas y que tiene el elemento dipéptido profármaco unido a una cadena lateral del aminoácido interno del péptido o análogo descrito en este documento, en el que el elemento dipéptido profármaco

tiene la estructura:



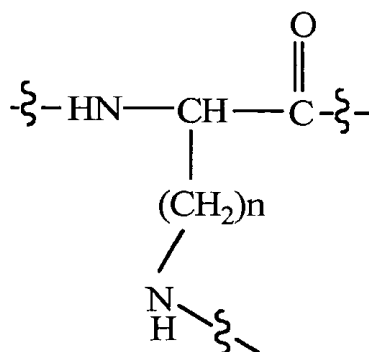
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_8 y arilo; R_3 es alquilo C_1-C_{18} ; R_4 y R_8 son cada uno hidrógeno; y R_5 es amina o amina N-sustituída o un hidroxilo; con la condición de que, si R_1 y R_2 son ambos independientemente un alquilo o arilo, entonces R_1 o R_2 se une a través de $(CH_2)_p$ a R_5 , en el que p es 2-9.

[0361] En algunas realizaciones, se proporciona un profármaco que tiene un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 72 a aproximadamente 168 horas y que tiene el elemento dipéptido profármaco unido a una cadena lateral de aminoácido interno del péptido o análogo descrito en este documento, en el que el elemento dipéptido profármaco tiene la estructura:



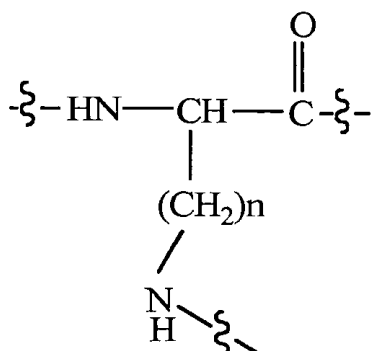
en la que R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ; R_3 es alquilo C_1-C_{18} ; R_4 y R_8 son cada uno hidrógeno; R_5 es NHR_6 u OH ; R_6 es H o alquilo C_1-C_8 , o R_6 y R_1 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4) $CONH_2$, (alquilo C_0-C_4) $COOH$, (alquilo C_0-C_4) NH_2 , (alquilo C_0-C_4) OH , y halo; con la condición de que, si R_1 y R_2 son ambos independientemente un grupo alquilo o (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 , R_1 o R_2 está unido a través de $(CH_2)_p$ a R_5 , en el que p es 2-9.

[0362] En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco está unido a una amina de la cadena lateral de un aminoácido interno del péptido o análogo descrito en el presente documento, en el que el aminoácido interno comprende la estructura de Fórmula II:



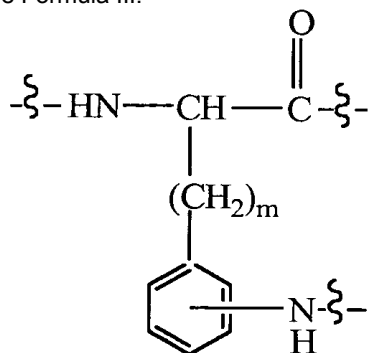
en la que

n es un número entero seleccionado de 1 a 4. En algunas realizaciones n es 3 o 4 y, en algunas realizaciones, el aminoácido interno es lisina. En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco está unido a una amina primaria en una cadena lateral de un aminoácido situado en la posición 12, 16, 17, 18, 20, 28, o 29 del péptido o análogo descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el aminoácido en 12, 16, 17, 18, 20, 28, o 29 comprende la estructura de Fórmula II:



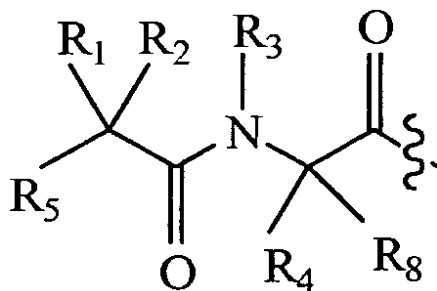
en la que n es un número entero seleccionado de 1 a 4 y el elemento dipéptido profármaco está unido a la cadena lateral de aminoácido a través de un enlace amida. En algunas realizaciones n es 4 y el aminoácido se encuentra en la posición 20.

[0363] En una realización adicional del elemento dipéptido profármaco está unido al péptido o análogo del mismo a través de una amina presente en un grupo arilo de un aminoácido aromático. En algunas realizaciones, el aminoácido aromático es un aminoácido interno del péptido o análogo descrito en este documento, sin embargo, el aminoácido aromático puede ser también el aminoácido N-terminal. En algunas realizaciones, el aminoácido aromático se selecciona del grupo que consiste en amino-Phe, amino-naftil alanina, amino triptófano, amino-fenil-glicina, amino-homo-Phe, y amino tirosina. En algunas realizaciones, la amina primaria que forma un enlace amida con el elemento dipéptido profármaco está en la posición para en el grupo arilo. En algunas realizaciones, la amina aromática comprende la estructura de Fórmula III:



en la que m es un número entero de 1 a 3.

[0364] Para aquellas realizaciones en las que el elemento dipéptido profármaco está unido al péptido o análogo descrito en este documento a través de una amina presente en un grupo arilo de un aminoácido aromático, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora tienen una estructura de dipéptido de:

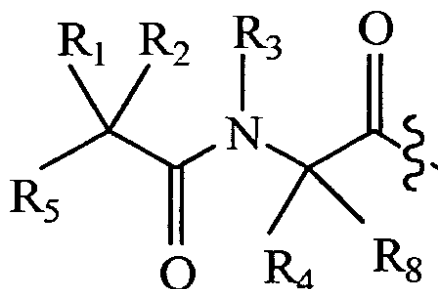


en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1-C_{18} o arilo;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-12 átomos;

R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y arilo; y R_5 es una amina o un hidroxilo.

[0365] En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco está unido al péptido o análogo descrito en este documento a través de una amina presente en un grupo arilo de un aminoácido aromático, los profármacos que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora tienen una estructura de dipéptido de:



en la que R_1 y R_2 son independientemente alquilo C_1-C_{18} o (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ;

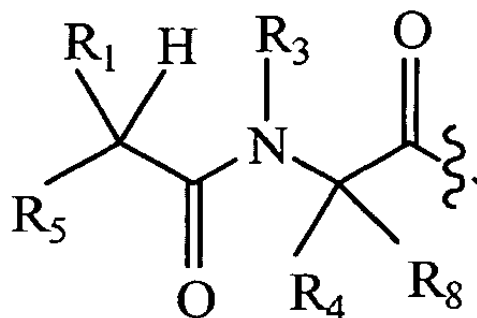
R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 12 átomos;

R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y (alquil C_0-C_4) (arilo C_6-C_{10}) R_7 ;

R_5 es NH_2 o OH ; y

R_7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} , alqueno C_2-C_{18} , (alquilo C_0-C_4) $CONH_2$, (alquilo C_0-C_4) $COOH$, (alquilo C_0-C_4) NH_2 , (alquilo C_0-C_4) OH , y halo.

[0366] Además, se proporcionan profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a través de un aminoácido aromático y que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, en el que el dipéptido comprende una estructura de:



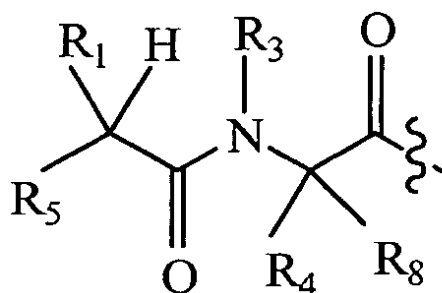
en la que

R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y arilo, o R_1 y R_2 están unidos a través de $-(CH_2)_p$, en el que p es 2-9;

R_3 es alquilo C_1-C_{18} o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 átomos;

R_4 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{18} y arilo; y R_5 es una amina o amina N-sustituida.

[0367] En algunas realizaciones, se proporcionan profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a través de un aminoácido aromático y que tienen un $t_{1/2}$, por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas en el que el dipéptido comprende una estructura de:



en la que

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, (alquilo C₁-C₁₈)OH, (alquilo C₁-C₄)NH₂, y (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇;

R₃ es alquilo C₁-C₁₈ o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 átomos;

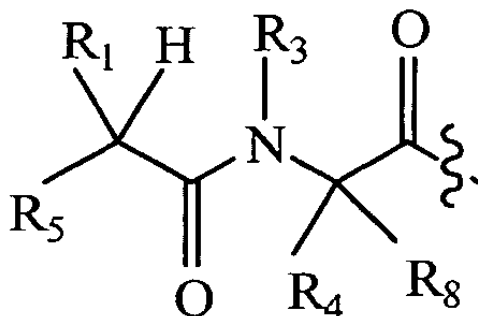
R₄ y R₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈ y (alquilo C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇;

R₅ es NHR₆;

R₆ es H, alquilo C₁-C₈, o R₆ y R₁ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, (alquilo C₀-C₄)CONH₂, (alquilo C₀-C₄)COOH, (alquilo C₀-C₄)NH₂, (alquilo C₀-C₄)OH, y halo.

[0368] Además, se proporcionan profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a través de un aminoácido aromático y que tienen un t_{1/2}, por ejemplo, de aproximadamente 72 a aproximadamente 168 horas, en el que el dipéptido comprende una estructura de:



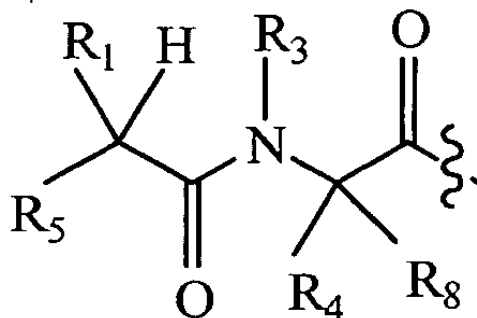
en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈ y arilo;

R₃ es alquilo C₁-C₁₈ o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 átomos;

R₄ y R₈ son cada uno hidrógeno; y

R₅ se selecciona del grupo que consiste en amina, amina N-sustituida e hidroxilo.

[0369] En algunas realizaciones, se proporcionan profármacos que tienen el elemento dipéptido profármaco unido a través de un aminoácido aromático y que tienen un t_{1/2}, por ejemplo, de aproximadamente 72 a aproximadamente 168 horas, en el que el dipéptido comprende una estructura de:



en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₈, (alquilo C₁-C₄)COOH, y (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇, o R₁ y R₅ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 11 átomos;

R₃ es alquilo C₁-C₁₈ o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 átomos;

R₄ es hidrógeno o forma un anillo heterocíclico de 4-6 átomos con R₃;

R₈ es hidrógeno;

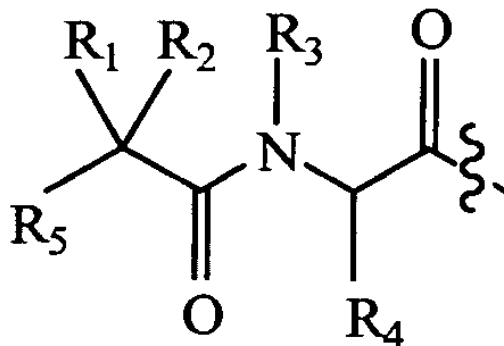
5 R₅ es NHR₆ u OH;

R₆ es H o alquilo C₁-C₈, o R₆ y R₁ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alquenilo C₂-C₁₈, (alquilo C₀-C₄)CONH₂, (alquilo C₀-C₄)COOH, (alquilo C₀-C₄)NH₂, (alquilo C₀-C₄)OH, y halo.

10 [0370] En algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco está unido a un aminoácido aromático a través de una amina primaria presente como un sustituyente arilo del aminoácido aromático, en el que el aminoácido aromático se encuentra en la posición 10, 13, 22, o 25 del péptido o análogo descrito en este documento (en base a la numeración de glucagón natural, véase, por ejemplo, SEQ ID NO: 1). En algunas realizaciones el elemento dipéptido profármaco unido al aminoácido aromático se encuentra en la posición 22 del péptido o análogo descrito en el presente documento.

15 [0371] Según algunas realizaciones, el elemento dipéptido profármaco está unido a la amina N-terminal del péptido o análogo descrito en el presente documento, incluyendo, por ejemplo, un péptido relacionado con glucagón, o la osteocalcina, así como análogos, derivados y conjugados de los anteriores, en el que el elemento dipéptido profármaco comprende la estructura:



25 en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈;

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, (alquilo C₁-C₄)OH, (alquilo C₁-C₄)SH, (alquilo C₂-C₃)SCH₃, (alquilo C₁-C₄)CONH₂, (alquilo C₁-C₄)COOH, (alquilo C₁-C₄)NH₂, (alquilo C₁-C₄)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C₀-C₄) (cicloalquilo C₃-C₆), (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇, CH₂(heteroarilo C₅-C₉), o R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₆-C₁₂;

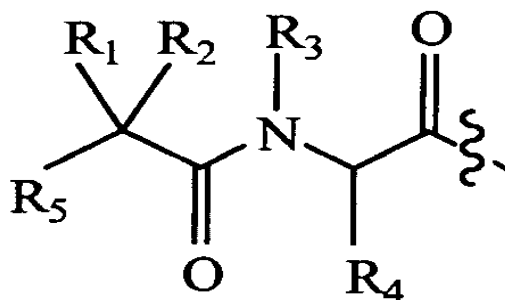
30 R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, o R₄ y R₃ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

R₅ es NHR₆ u OH;

R₆ es H, o R₆ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

35 R₇ se selecciona del grupo que consiste en H y OH. En algunas realizaciones R₁ es H o alquilo C₁-C₈, R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, CH₂OH, (alquilo C₁-C₄)NH₂, (cicloalquilo C₃-C₆) y CH₂(arilo C₆)R₇ o R₆ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros, R₃ es alquilo C₁-C₆, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo (C₃-C₆), (alquilo C₁-C₄)OH, (alquilo C₁-C₄)SH y (alquil C₀-C₄) (arilo C₆)R₇, o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros. En una realización adicional, R₃ es CH₃, R₅ es NHR₆, y en una realización adicional alternativa, R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros y R₅ es NHR₆.

40 [0372] Según otra realización, el elemento dipéptido profármaco está unido a la amina N-terminal del péptido o análogo descrito en el presente documento, en el que el elemento dipéptido profármaco comprende la estructura:



en la que R₁ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₈;

R₂ y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, (alquilo C₁-C₄)OH, (alquilo C₁-C₄)SH, (alquilo C₂-C₃)SCH₃, (alquilo C₁-C₄)CONH₂, (alquilo C₁-C₄)COOH, (alquilo C₁-C₄)NH₂, (alquilo C₁-C₄)NHC(NH₂⁺)NH₂, (alquil C₀-C₄) (cicloalquilo C₃-C₆), (alquil C₀-C₄) (arilo C₆-C₁₀)R₇, CH₂(heteroarilo C₅-C₉), o R₁ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₆;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆, o R₄ y R₃ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;

R₅ es NHR₆ u OH;

R₆ es H, o R₆ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros; y

R₇ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₈, alqueno C₂-C₁₈, (alquilo C₀-C₄)CONH₂, (alquilo C₀-C₄)COOH, (alquilo C₀-C₄)NH₂, (alquilo C₀-C₄)OH y halo. En algunas realizaciones R₁ es H o alquilo C₁-C₈,

R₂ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, CH₂OH, (alquilo C₁-C₄)NH₂, (cicloalquilo C₃-C₆) y CH₂(arilo C₆)R₇ o R₆ y R₂ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros,

R₃ es alquilo C₁-C₆, y R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo (C₃-C₆), (alquilo C₁-C₄)OH, (alquilo C₁-C₄)SH y (alquil C₀-C₄) (arilo C₆)R₇, o R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros. En una realización adicional, R₃ es CH₃, R₅ es NHR₆, y en una realización adicional alternativa, R₃ y R₄ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 miembros y R₅ es NHR₆.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, USOS Y KITS

Sales

[0373] En algunas realizaciones, el análogo de glucagón está en forma de una sal, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en este documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de compuestos que retienen la actividad biológica del compuesto parental, y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Dichas sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y purificación del análogo, o se pueden preparar por separado mediante reacción de una función de base libre con un ácido adecuado. Muchos de los compuestos descritos en este documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas según la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0374] Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales de adición de ácido representativas incluyen, pero no se limitan a, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato (isotionato), lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición farmacéuticamente ácidos aceptables incluyen, por ejemplo, un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, y un ácido orgánico, por ejemplo, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico.

[0375] Las sales de adición de base también se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de la fuente de ácido salicílico, o haciendo reaccionar un grupo que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares, y amoniaco cuaternario no tóxico y cationes de amina incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, dietilamonio, y etilamonio, entre otros. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias.

[0376] Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con el análogo de la presente descripción como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De esta manera, se obtienen productos solubles en agua o solubles en aceite o dispersables.

Formulaciones

[0377] Según algunas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica en la que la composición comprende un análogo de glucagón de la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en este documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones, tales como una emulsión de aceite/agua o emulsión de agua/aceite y diversos tipos de agentes humectantes. El término también abarca cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal de los EEUU o incluidos en la Farmacopea de los Estados Unidos para su uso en animales, incluidos los humanos.

[0378] La composición farmacéutica puede comprender cualquier ingrediente farmacéuticamente aceptable, incluyendo, por ejemplo, agentes acidificantes, aditivos, adsorbentes, propelentes de aerosoles, agentes de desplazamiento de aire, agentes alcalinizantes, agentes antiapelmazantes, anticoagulantes, conservantes antimicrobianos, antioxidantes, antisépticos, bases, aglutinantes, agentes de tamponamiento, agentes quelantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, desecantes, detergentes, diluyentes, desinfectantes, disgregantes, dispersantes, agentes potenciadores de disolución, colorantes, emolientes, agentes emulsionantes, estabilizadores de emulsión, cargas, agentes formadores de película, potenciadores del sabor, agentes aromatizantes, potenciadores de flujo, agentes gelificantes, agentes de granulación, humectantes, lubricantes, mucoadhesivos, bases de pomadas, ungüentos, vehículos oleaginosos, bases orgánicas, bases de pastillas, pigmentos, plastificantes, agentes de pulido, conservantes, agentes secuestrantes, agentes de penetración de la piel, agentes solubilizantes, disolventes, agentes estabilizantes, bases de supositorios, agentes activos de superficie, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes terapéuticos, agentes espesantes, agentes de tonicidad, agentes de toxicidad, agentes que incrementan la viscosidad, agentes que absorben agua, codisolventes miscibles en agua, ablandadores de agua, o agentes humectantes.

[0379] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende uno cualquiera o una combinación de los siguientes componentes: acacia, acesulfamo de potasio, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, agar, albúmina, alcohol, alcohol deshidratado, alcohol desnaturalizado, diluir alcohol, ácido aleurítico, ácido alginico, poliésteres alifáticos, alúmina, hidróxido de aluminio, estearato de aluminio, amilopectina, alfa-amilosa, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, el aspartamo, agua bacteriostática para inyección, bentonita, magma de bentonita, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, bronopol, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, butilparabeno, sodio butilparabeno, alginato de calcio, ascorbato de calcio, carbonato de calcio, ciclamato de calcio, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dihidrato dibásico, fosfato de calcio tribásico, propionato de calcio, silicato de calcio, sorbato de calcio, estearato de calcio, sulfato de calcio, sulfato de calcio hemihidrato, aceite de canola, carbómero, dióxido de carbono, calcio carboximetil celulosa, sodio carboximetil celulosa, beta-caroteno, carragenano, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, cera emulsionante catiónico, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etil celulosa, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, celulosa microcristalina silicificada, la celulosa carboximetil de sodio, alcohol cetosteárilico, cetrimida, alcohol cetílico, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, colesterol, acetato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina, hidrocloreuro de clorhexidina, clorodifluoroetano (HCFC), clorodifluorometano, los clorofluorocarbonos (CFC) chlorophenoxyethanol, cloroxilenol, sólidos de jarabe de maíz, ácido cítrico anhidro, monohidrato de ácido cítrico, manteca de cacao, agentes colorantes, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, cresol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido ciclámico, ciclodextrinas, dextratos, dextrina, dextrosa, dextrosa anhidra, diazolidinilurea, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, dietanolamina, ftalato de dietilo, difluoroetano (HFC), dimetil-beta-ciclodextrina, compuestos de tipo ciclodextrina tales como Captisol (marca registrada), éter de dimetilo, ftalato de dimetilo, edetato de dipotasio, edetato de disodio, hidrógeno fosfato de disodio, docusato calcio, docusato potasio, docusato de sodio, galato de dodecilo, bromuro de dodeciltrimetilamonio, edetato de calcio edetato, ácido edtic, eglumine, alcohol etílico, etilcelulosa, galato de etilo, acetato de laurato, maltol etilo, oleato de etilo, etilparabeno, potasio etilparabeno, sodio etilparabeno, etil vainillina, fructosa, líquido de fructosa, fructosa muelle, fructosa libre de pirógenos, fructosa en polvo, ácido fumárico, gelatina, glucosa, glucosa líquida, mezclas de glicéridos de vegetales saturados ácidos grasos, glicerina, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, autoemulsionante monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, glicina, glicoles, glicofurol, goma guar, heptafluoropropano (HFC), bromuro de hexadeciltrimetilamonio, jarabe de alta fructosa, albúmina de suero humano, hidrocarburos (HC), ácido clorhídrico diluido, aceite vegetal hidrogenado, tipo II, hidroxietil celulosa, hidroxietil-2-beta-ciclodextrina, hidroxipropil celulosa, celulosa de baja sustitución hidroxipropilo, 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, imidurea, indigo carmín, intercambiadores de iones, óxidos de hierro, alcohol de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, solución salina isotónica, caolín, ácido láctico, lactitol, lactosa, lanolina, alcoholes de lanolina, lanolina anhidra, lecitina, silicato de aluminio de magnesio, carbonato de magnesio, magnesio normales carbonato, anhidro carbonato de magnesio, hidróxido de carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, lauril sulfato de magnesio, óxido de magnesio, silicato de magnesio, estearato de magnesio, trisilicato de magnesio, trisilicato de magnesio anhidro, ácido málico, malta, maltitol, la solución de maltitol, maltodextrina, maltol, maltosa, manitol, triglicéridos de cadena media, meglumina, mentol, metilcelulosa, metacrilato de metilo, oleato de metilo, metilparabeno, el metilparabeno de potasio, metilparabeno de sodio, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcoholes de aceite mineral y lanolina, aceite, aceite de oliva, monoetanolamina, montmorillonita, galato de octilo, ácido oleico, ácido palmítico, parafina, aceite de cacahuete,

vaselina, vaselina y alcoholes de lanolina, esmalte farmacéutico, fenol, fenol licuado, fenoxietanol, fenoxipropanol, alcohol fenilético, acetato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, polacrilina, polacrilina de potasio, poloxámero, povidona, polietilenglicol, óxido de polietileno, poliacrilatos, polímeros de polietileno-polioxiopropileno de bloques, polimetacrilatos, éteres de alquilo de polioxi-etileno, derivados de aceite de ricino de polioxi-etileno, ésteres de ácido graso sorbitol de polioxi-etileno, estearatos de polioxi-etileno, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, alginato de potasio, benzoato de potasio, bicarbonato de potasio, bisulfato de potasio, cloruro de potasio, citrato de potasio, citrato de potasio anhidro, hidrógeno fosfato de potasio, metabisulfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, propionato de potasio, sorbato de potasio, povidona, propanol, ácido propiónico, carbonato de propileno, glicol de propileno, alginato de propilenglicol, galato de propilo, propilparabeno, potasio propilparabeno, coloidal de sodio propilparabeno, sulfato de protamina, aceite de colza, solución de Ringer, sacarina, sacarina de amonio, sacarina de calcio, sacarina de sodio, aceite de cártamo, saponita, proteínas de suero, aceite de sésamo, sílice coloidal, dióxido de silicio, alginato de sodio, ascorbato de sodio, benzoato de sodio, bicarbonato de sodio, bisulfato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio anhidro, dihidrato de citrato de sodio, cloruro de sodio, ciclamato de sodio, edetato de sodio, dodecil sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio, metabisulfato de sodio, sodio fosfato dibásico, fosfato de sodio monobásico, fosfato de sodio, tribásico, propionato de sodio anhidro, propionato de sodio, sorbato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearil fumarato de sodio, sulfato de sodio, ácido sórbico, ésteres de sorbitán (ésteres grasos de sorbitán), sorbitol, solución de sorbitol 70%, aceite de soja, cera de esperma de ballena, almidón, almidón de maíz, almidón de patata, almidón pregelatinizado, almidón de maíz esterilizable, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, alcohol estearílico, sacarosa, azúcares, azúcar compresible, azúcar de confitería, esferas de azúcar, azúcar invertido, Sugartab, amarillo ocaso FCF, parafina sintética, talco, ácido tartárico, tartrazina, tetrafluoroetano (HFC), aceite de Theobroma, timerosal, dióxido de titanio, alfa tocoferol, acetato de tocoferol, alfa tocoferol succinato ácido, beta-tocoferol, delta-tocoferol, gamma tocoferol, tragacanto, triacetina, citrato de tributilo, trietanolamina, citrato de trietilo, trimetil-beta-ciclodextrina, bromuro de trimetiltetradecilamonio, tampón tris, edetato trisódico, vainillina, aceite vegetal hidrogenado tipo I, agua, agua blanda, agua dura, agua libre de dióxido de carbono, agua libre de pirógenos, agua para inyección, agua estéril para inhalación, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, ceras, cera emulsionante aniónica, cera de carnauba, cera emulsionante catiónica, cera de éster cetílico, cera microcristalina, cera emulsionante no iónica, cera de supositorio, cera blanca, cera amarilla, vaselina blanca, grasa de lana, goma de xantano, xilitol, zeína, propionato de zinc, sales de zinc, estearato de zinc, o cualquier excipiente en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, AH Kibbe (Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido, 2000). Remington Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), describe diversos componentes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de los mismos. Excepto en la medida que cualquier agente convencional sea incompatible con las composiciones farmacéuticas, se contempla su uso en composiciones farmacéuticas. Los principios activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

[0380] En algunas realizaciones, el componente o componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier concentración, tal como, por ejemplo, al menos A, en donde A es 0,0001% p/v, 0,001% p/v, 0,01 % p/v, 0,1% p/v, 1% p/v, 2% p/v, 5% p/v, 10% p/v, 20% p/v, 30% p/v, 40% p/v, 50% p/v, 60% p/v, 70% p/v, 80% p/v, o 90% p/v. En algunas realizaciones, el componente o componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier concentración, tal como, por ejemplo, como máximo B, donde B es 90% p/v, 80% p/v, 70% p/v, 60% p/v, 50% p/v, 40% p/v, 30% p/v, 20% p/v, 10% p/v, 5% p/v, 2% p/v, 1% p/v, 0,1% p/v, 0,001% p/v, o 0,0001%. En otras realizaciones, el componente o componentes anteriores pueden estar presentes en la composición farmacéutica en cualquier intervalo de concentración, tal como, por ejemplo, de aproximadamente A a aproximadamente B. En algunas realizaciones, A es 0,0001% y B es 90%.

[0381] En algunas realizaciones, el ingrediente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en un azúcar (por ejemplo, glucosa, sacarosa, trehalosa, lactosa, fructosa, maltosa, dextrano, glicerina, dextrano, melibiosa, melezitosa, rafinosa, manotriosa, estaquiosa, maltosa, lactulosa, maltulosa, o iso-maltulosa, o combinaciones de estos azúcares), un alcohol de azúcar (por ejemplo, glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitól, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, dulcitol, iditol, isomalt, maltitol, lactitol, o glucitol, o combinaciones de estos alcoholes de azúcar), una sal (por ejemplo, cloruro de sodio), un emulsionante o tensioactivo (por ejemplo, polisorbatos, tales como polioxi-etileno 20 monooleato de sorbitán, u otros copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno), lioprotectores, y sus mezclas. Por ejemplo, excipientes, tales como azúcares o alcoholes de azúcar están presentes, por ejemplo, en una concentración de aproximadamente 20 mg/ml a aproximadamente 40 mg/ml, o 25 a 45 mg/ml, tal como 35 mg/ml.

[0382] Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para lograr un pH fisiológicamente compatible. En algunas realizaciones, el pH de la composición farmacéutica puede ser de al menos 5, al menos 5,5, al menos 6, al menos 6,5, al menos 7, al menos 7,5, al menos 8, al menos 8,5, al menos 9, al menos 9,5, al menos 10, o al menos 10,5 hasta e incluyendo pH 11, dependiendo de la formulación y la vía de administración, por ejemplo entre 4 y 7, o 4,5 y 5,5. En realizaciones de ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden comprender agentes de tamponamiento para alcanzar un pH fisiológicamente compatible. Los agentes tampón pueden incluir cualquier compuesto capaz de tamponamiento al pH deseado, tal como, por ejemplo, tampones de fosfato (por ejemplo, PBS), trietanolamina, tris, Bicina, TAPS, tricina, HEPES, TES, MOPS, PIPES, cacodilato, MES, acetato, citrato, succinato, histidina u otros tampones farmacéuticamente aceptables. En realizaciones de ejemplo, la fuerza del tampón es de

al menos 0,5 mM, al menos 1 mM, al menos 5 mM, al menos 10 mM, al menos 20 mM, al menos 30 mM, al menos 40 mM, al menos 50 mM, al menos 60 mM, al menos 70 mM, al menos 80 mM, al menos 90 mM, al menos 100 mM, al menos 120 mM, al menos 150 mM, o al menos 200 mM. En algunas realizaciones, la fuerza del tampón es no más de 300 mM (por ejemplo, como máximo 200 mM, como máximo 100 mM, como máximo 90 mM, como máximo 80 mM, como máximo 70 mM, como máximo 60 mM, como máximo 50 mM, como máximo 40 mM, como máximo 30 mM, como máximo 20 mM, como máximo 10 mM, como máximo 5 mM, como máximo 1 mM). Por ejemplo, la concentración de tampón puede ser de aproximadamente 2 mM a aproximadamente 100 mM, o aproximadamente 10 mM a aproximadamente 50 mM.

Vías de administración

[0383] La siguiente discusión sobre vías de administración se proporciona simplemente para ilustrar realizaciones de ejemplo y no debe interpretarse de ninguna manera como limitantes del alcance.

[0384] Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del análogo de la presente descripción disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas, y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los alcoholes de polietileno, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo de gelatina de cubierta dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, acacia, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y otros excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el análogo de la presente descripción en un sabor, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el análogo de la presente descripción en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares que contienen, además, excipientes tal como son conocidos en la técnica.

[0385] Los análogos de la descripción, solos o en combinación con otros componentes adecuados, se pueden liberar a través de la administración pulmonar y se pueden disponer en formulaciones en aerosol para ser administrado vía inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Dichas formulaciones de aerosol se pueden usar también para rociar la mucosa. En algunas realizaciones, el análogo se formula en una mezcla en polvo o en micropartículas o nanopartículas. Las formulaciones pulmonares adecuadas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Qian et al, Int J Pharm 366: 218-220 (2009); Adjei y Garren, Pharmaceutical Research, 7 (6): 565-569 (1990); Kawashima et al, J Controlled Release 62 (1-2): 279-287 (1999); Liu et al, Pharm Res 10 (2): 228-232 (1993); Publicaciones de la solicitud de Patente Internacional Nos. WO 2007/133747 y WO 2007/141411.

[0386] Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones isotónicas estériles de inyección, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas al que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. El término "parenteral" significa no a través del canal alimentario, sino por alguna otra vía tal como subcutánea, intramuscular, intraespinal, o intravenosa. El análogo de la presente descripción se puede administrar con un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol o alcohol de hexadecilo, un glicol, tal como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerol, cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, poli(etilenglicol) 400, aceites, ácidos grasos, ésteres de ácido graso o glicéridos, o glicéridos de ácidos grasos acetilados con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tales como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

[0387] Los aceites, que se pueden utilizar en formulaciones parenterales incluyen de petróleo aceites animales, vegetales, o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina, y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

[0388] Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metal alcalino,

amonio, y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos, tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos, tales como, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietilenpolipropileno, (d) detergentes anfóteros, tales como, por ejemplo, alquil- β -aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

[0389] Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del análogo de la presente descripción en solución. Se pueden usar conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dichas formulaciones normalmente variará de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán, tales como monooleato de sorbitán y aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente.

[0390] Las formulaciones inyectables están de acuerdo con la descripción. Los requisitos para portadores farmacéuticos eficaces para composiciones inyectables son bien conocidos para los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982) y el *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)).

[0391] Además, el análogo de la presente descripción se puede disponer en supositorios para la administración rectal mediante la mezcla con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o fórmulas de pulverización que contienen, además del principio activo, portadores tales como se conocen en la técnica como apropiados.

[0392] Se entenderá por un experto en la técnica que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el análogo de la descripción se puede formular como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas.

Dosis

[0393] Los análogos de la descripción se cree que son útiles en procedimientos de tratamiento de una enfermedad o afección médica en la que el agonismo del receptor de GIP, coagonismo de los receptores de GIP/GLP-1, coagonismo de los receptores de GIP/glucagón o triagonismo de los receptores de GIP/GLP-1/glucagón juegan un papel. Para los fines de la descripción, la cantidad o dosis del análogo de la presente descripción administrada debe ser suficiente para efectuar, por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica, en el sujeto o animal durante un intervalo de tiempo razonable. Por ejemplo, la dosis del análogo de la presente descripción debe ser suficiente para estimular la secreción de AMPc de células tal como se describen en el presente documento o suficiente para disminuir los niveles de glucosa en sangre, los niveles de grasa, los niveles de ingesta de alimentos, o el peso corporal de un mamífero, en un período de de aproximadamente 1 a 4 minutos, de 1 a 4 horas o 1 a 4 semanas o más largo, por ejemplo, de 5 a 20 o más semanas, desde el momento de la administración. En realizaciones de ejemplo, el período de tiempo podría ser incluso más largo. La dosis se determinará por la eficacia del análogo particular de la presente descripción y la afección del animal (por ejemplo, humano), así como el peso corporal del animal (por ejemplo, humano) a tratar.

[0394] En la técnica se conocen muchos ensayos para la determinación de una dosis administrada. Para los propósitos del presente documento, se podría utilizar un ensayo, que comprende comparar el grado en que se reducen los niveles de glucosa en sangre tras la administración de una dosis determinada del análogo de la presente descripción a un mamífero entre un conjunto de mamíferos, de los cuales a cada dado se administra una dosis diferente del análogo, para determinar una dosis de inicio para ser administrada a un mamífero. El grado en que se reducen los niveles de glucosa en sangre después de la administración de una determinada dosis puede ensayarse mediante procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los procedimientos descritos en el presente documento en el Ejemplo 11.

[0395] La dosis del análogo de la presente descripción también se determinará mediante la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que pueda acompañar a la administración de un análogo particular de la presente descripción. Típicamente, el médico a cargo decidirá la dosis del análogo de la presente descripción con la que tratar a cada paciente individual, teniendo en cuenta una variedad de factores, tales como la edad, el peso corporal, la salud general, la dieta, el sexo, el análogo de la presente descripción a administrar, la vía de administración, y la gravedad de la afección a tratar. A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis

del análogo de la presente descripción puede ser de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal del sujeto a tratar/día, de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,001 g/kg de peso corporal/día, o de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal/día. En realizaciones de ejemplo, la dosis puede ser una dosis semanal total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 40 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 mg, o de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 30 mg.

[0396] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende cualquiera de los análogos descritos en el presente documento en un nivel de pureza adecuado para la administración a un paciente. En algunas realizaciones, el análogo tiene un nivel de pureza de al menos aproximadamente 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98% o aproximadamente el 99%, y un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica en algunos aspectos comprende el análogo de la presente descripción a una concentración de al menos A, en la que A es de aproximadamente 0,001 mg/ml, aproximadamente 0,01 mg/ml, 0 aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 0,5 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 11 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 13 mg/ml, aproximadamente 14 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 17 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 19 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 22 mg/ml, aproximadamente 23 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml o mayor. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el análogo a una concentración de como máximo B, en la que B es aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 25 mg/ml, aproximadamente 24 mg/ml, aproximadamente 23 mg/ml, aproximadamente 22 mg/ml, aproximadamente 21 mg/ml, aproximadamente 20 mg/ml, aproximadamente 19 mg/ml, aproximadamente 18 mg/ml, aproximadamente 17 mg/ml, aproximadamente 16 mg/ml, aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 14 mg/ml, aproximadamente 13 mg/ml, aproximadamente 12 mg/ml, aproximadamente 11 mg/ml, aproximadamente 10 mg/ml, aproximadamente 9 mg/ml, aproximadamente 8 mg/ml, aproximadamente 7 mg/ml, aproximadamente 6 mg/ml, aproximadamente 5 mg/ml, aproximadamente 4 mg/ml, aproximadamente 3 mg/ml, aproximadamente 2 mg/ml, aproximadamente 1 mg/ml, o aproximadamente 0,1 mg/ml. En algunas realizaciones, las composiciones pueden contener un análogo a un intervalo de concentración de A a B mg/ml, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30,0 mg/ml.

Formas dirigidas

[0397] Un experto en la técnica entenderá fácilmente que los análogos de la descripción pueden modificarse en cualquier número de formas, de manera que la eficacia terapéutica o profiláctica del análogo de la presente descripción aumente a través de la modificación. Por ejemplo, el análogo de la presente descripción se puede conjugar directa o indirectamente a través de un enlazador a un grupo de reconocimiento. La práctica de la conjugación de compuestos, por ejemplo, análogos de glucagón descritos en el presente documento, a grupos de reconocimiento se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, Wadhwa et al., J Drug Targeting 3, 111-127 (1995) y la patente de Estados Unidos N° 5.087.616. El término "grupo de reconocimiento", tal como se utiliza en este documento, se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce específicamente y se une a un receptor de superficie celular, de manera que el grupo de reconocimiento dirige la liberación del análogo de la presente descripción a una población de células en cuya superficie se expresa el receptor (el receptor de glucagón, el receptor de GLP-1). Los grupos de reconocimiento incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos, o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, y otros ligandos naturales o no naturales, que se unen a receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR), receptor de células T (TCR), receptor de células B (BCR), CD28, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR), etc.). Tal como se utiliza en el presente documento un "enlazador" es un enlace, molécula o grupo de moléculas que une dos entidades separadas entre sí. Los enlazadores pueden proporcionar el espaciamiento óptimo de las dos entidades, o pueden suministrar adicionalmente un enlace lábil que permite que las dos entidades se separen entre sí. Los enlaces lábiles incluyen grupos fotoescindibles, grupos lábiles en medio ácido, grupos lábiles en medio básico y grupos escindibles por enzimas. El término "enlazador" en algunas realizaciones se refiere a cualquier agente o molécula que une el análogo de la presente descripción al grupo de reconocimiento. Un experto en la técnica reconoce que los sitios en el análogo de la presente descripción, que no son necesarios para la función del análogo de la presente descripción, son lugares ideales para la unión de un enlazador y/o un grupo de reconocimiento, siempre que el enlazador y/o grupo de reconocimiento, una vez unidos al análogo de la presente descripción, no interfieren con la función del análogo de la presente descripción, es decir, la capacidad de estimular la secreción de AMPc de las células, para tratar la diabetes o la obesidad.

Formulaciones de liberación controlada

[0398] Alternativamente, los análogos de glucagón descritos en este documento pueden modificarse en una forma de depósito, de manera que la forma en que el análogo de la presente descripción se libera en el organismo al que

se administra está controlado con respecto al tiempo y la ubicación dentro de la cuerpo (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 4.450.150). Las formas de depósito del análogo de la presente descripción pueden ser, por ejemplo, una composición implantable que comprende el análogo de la presente descripción y un material poroso o no poroso, tal como un polímero, en el que el análogo de la presente descripción es encapsulado por o difundido por todo el material y/o la degradación del material no poroso. El depósito se implanta entonces en la ubicación deseada dentro del cuerpo y el análogo de la presente descripción se libera desde el implante a una velocidad predeterminada.

[0399] La composición farmacéutica en aspectos de ejemplo se modifica para tener cualquier tipo de perfil de liberación in vivo. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es una formulación de liberación inmediata, liberación controlada, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación retardada, o de liberación bifásica. Los procedimientos de formulación de péptidos para la liberación controlada son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Qian et al, J Pharm 374: 46-52 (2009) y las publicaciones de solicitud de Patente Internacional N° WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; y WO 1999/040942.

[0400] Las presentes composiciones pueden comprender además, por ejemplo, micelas o liposomas, o alguna otra forma encapsulada, o pueden administrarse en una forma de liberación prolongada para proporcionar un almacenamiento prolongado y/o efecto de liberación prolongado. Las formulaciones farmacéuticas descritas se pueden administrar según cualquier régimen incluyendo, por ejemplo, todos los días (1 vez por día, 2 veces al día, 3 veces al día, 4 veces al día, 5 veces al día, 6 veces por día), tres veces por semana, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanal, quincenal, cada tres semanas, mensual o bimensual.

Combinaciones

[0401] Los análogos de glucagón descritos en el presente documento pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos que tienen como objetivo tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones médicas descritas en este documento. Por ejemplo, los análogos de glucagón descritos en este documento pueden ser coadministrados con (simultánea o secuencialmente) un agente anti-diabético o anti-obesidad. Los agentes anti-diabéticos conocidos en la técnica o bajo investigación incluyen la insulina, la leptina, péptido YY (PYY), pancreático péptido (PP), factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), agonistas de los receptores Y2Y4, sulfonilureas, tales como tolbutamida (Orinase), acetohexamida (Dymelor), tolazamida (Tolinase), clorpropamida (Diabinese), glipizida (Glucotrol), gliburida (Diabeta, Micronase, Glynase), glimepirida (Amaryl), o gliclazida (Diamicon); meglitinidas, tales como repaglinida (Prandin) o nateglinida (Starlix); biguanidas, tales como metformina (Glucophage) o fenformina; tiazolidindionas, tales como rosiglitazona (Avandia), pioglitazona (Actos), o troglitazona (Rezulin), u otros inhibidores de PPAR γ ; inhibidores de la alfa-glucosidasa que inhiben la digestión de hidratos de carbono, tales como el miglitol (Glyset), acarbosa (Precose/acarbosa); exenatide (Byetta) o pramlintide; inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), tales como vildagliptina o sitagliptina; inhibidores de SGLT (transportador de glucosa 1 dependiente de sodio); activadores de la glucoquinasa (GKA); antagonistas del receptor de glucagón (GRA); o inhibidores de FBPasa (fructosa 1,6-bisfosfatasa).

[0402] Los agentes anti-obesidad conocidos en la técnica o bajo investigación incluyen supresores del apetito, incluyendo estimulantes de tipo fenetilamina, fentermina (opcionalmente con fenfluramina o dexfenfluramina), dietilpropión (Tenuate ®), fendimetrazina (Prelu-2 ®, Bontril ®), benzfetamina (Didrex ®), sibutramina (Meridia ®, Reductil ®); rimonabant (Acomplia ®), otros antagonistas de los receptores de cannabinoides; oxintomodulina; clorhidrato de fluoxetina (Prozac); Qnexa (topiramato y fentermina), Excalia (bupropión y zonisamida) o Contrave (bupropión y naltrexona), o inhibidores de lipasa, similar a XENICAL (Orlistat) o Cetilistat (también conocido como ATL- 962), o GT 389-255.

[0403] Los péptidos descritos en este documento en algunas realizaciones son coadministrados con un agente para el tratamiento de enfermedad de hígado graso no alcohólico o NASH. Los agentes usados para tratar la enfermedad de hígado graso no alcohólico incluyen el ácido ursodesoxicólico (también conocido como Actigall, URSO, y Ursodiol), metformina (Glucophage), rosiglitazona (Avandia), Clofibrato, Gemfibrozilo, Polimixina B y Betaína.

[0404] Los péptidos descritos en este documento, en algunas realizaciones, se coadministran con un agente para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson. Los agentes contra la enfermedad del Parkinson son conocidos además en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, levodopa, carbidopa, anticolinérgicos, bromocriptina, pramipexol, y ropinirol, amantadina y rasagilina.

[0405] En vista de lo anterior, la descripción proporciona además composiciones farmacéuticas y kits que comprenden, además, uno de estos otros agentes terapéuticos. El agente terapéutico adicional se puede administrar simultánea o secuencialmente con el análogo de la presente descripción. En algunos aspectos, el análogo se administra antes del agente terapéutico adicional, mientras que en otros aspectos, el análogo se administra después del agente terapéutico adicional.

Usos

[0406] En base a la información proporcionada por primera vez en el presente documento, se contempla que las composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas relacionadas) de la presente descripción son útiles para el tratamiento de una enfermedad o afección médica, en la que por ejemplo, la falta de actividad en el receptor de GIP, el receptor de GLP-1, o en ambos receptores, es un factor en la aparición y/o progresión de la enfermedad o afección médica. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección médica en un paciente, donde la enfermedad o afección médica es una enfermedad o afección médica en la que la falta de activación del receptor de GIP y/o activación del receptor de GLP-1 están asociados con la aparición y/o progresión de la enfermedad o la afección médica. El procedimiento comprende proporcionar al paciente una composición o conjugado de acuerdo con cualquiera de los descritos en este documento en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección médica.

[0407] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección médica es el síndrome metabólico. El síndrome metabólico, también conocido como síndrome metabólico X, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome de Reaven, es un trastorno que afecta a más de 50 millones de estadounidenses. El síndrome metabólico se caracteriza típicamente por una agrupación de al menos tres o más de los siguientes factores de riesgo: (1) la obesidad abdominal (tejido graso excesivo en y alrededor del abdomen), (2) la dislipidemia aterogénica (trastornos de grasa en la sangre incluyendo niveles altos de triglicéridos, bajo colesterol HDL y alto colesterol LDL que aumentan la acumulación de placa en las paredes de las arterias), (3) la presión arterial elevada, (4) resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, (5) estado protrombótico (por ejemplo, alto fibrinógeno o inhibidor-1 del activador de plasminógeno en sangre), y (6) estado proinflamatorio (por ejemplo, la proteína C reactiva elevada en la sangre). Otros factores de riesgo pueden incluir el envejecimiento, desequilibrio hormonal y la predisposición genética.

[0408] El síndrome metabólico se asocia con un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria y otros trastornos relacionados con la acumulación de placa vascular, tal como un accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, que se refiere como enfermedades cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). Los pacientes con síndrome metabólico pueden pasar de un estado de resistencia a la insulina en sus primeras etapas a diabetes de tipo II total con mayor riesgo de ASCVD. Sin pretender estar ligado por ninguna teoría en particular, la relación entre la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico y la enfermedad vascular puede implicar uno o más mecanismos patogénicos simultáneos, incluyendo alteración de la vasodilatación estimulada por la insulina, la reducción asociada con la resistencia a la insulina en la disponibilidad de NO debido al aumento del estrés oxidativo, y anormalidades en las hormonas derivada de adipocitos, tales como la adiponectina (Lteif y Mather, Can J. Cardiol 20 (supl B): 66B-76B (2004)).

[0409] Según el Panel de Tratamiento de Adultos del Programa de Educación de Colesterol Nacional (ATP III) del 2001, cualquiera de tres de las siguientes características en el mismo individuo cumplen los criterios de síndrome metabólico: (a) la obesidad abdominal (circunferencia de cintura de más de 102 cm en los hombres y más de 88 cm en las mujeres); (b) los triglicéridos séricos (150 mg/dl o superior); (c) el colesterol HDL (40 mg/dl o más bajo en los hombres y 50 mg/dl o menor en las mujeres); (d) la presión arterial (130/85 o más); y (e) de glucosa en sangre en ayunas (110 mg/dl o superior). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un individuo que tiene niveles altos de insulina (una glucemia en ayunas elevada o una glucosa sola después de comida) con al menos dos de los siguientes criterios cumple con los criterios de síndrome metabólico: (a) la obesidad abdominal (relación cintura a cadera superior a 0,9, un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m², o una medida de cintura de más de 37 pulgadas); (b) nivel de colesterol que muestra un nivel de triglicéridos de al menos 150 mg/dl o un colesterol HDL menor que 35 mg/dl; (c) la presión arterial de 140/90 o más, o en tratamiento para la presión arterial alta). (Mathur, Ruchi, "Metabolic Syndrome", ed. Shiel, Jr., William C., MedicineNet.com, 11 de mayo de 2009).

[0410] Para los propósitos de este documento, si una persona cumple con los criterios de uno o ambos de los criterios establecidos por el Panel de Tratamiento de Adultos del Programa de Educación de Colesterol Nacional o la OMS, ese individuo es considerado como afectado por el síndrome metabólico.

[0411] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, las composiciones y conjugados descritos en este documento son útiles para tratar el síndrome metabólico. Por consiguiente, la descripción proporciona un procedimiento para prevenir o tratar el síndrome metabólico, o la reducción de uno, dos, tres o más factores de riesgo de los mismos, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición descrita en el presente documento en una cantidad eficaz para prevenir o tratar el síndrome metabólico, o el factor de riesgo de los mismos.

[0412] En algunas realizaciones, el procedimiento trata una afección médica hiperglucémica. En aspectos de ejemplo, la afección médica hiperglucémica es diabetes, diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, o diabetes gestacional, ya sea dependiente de insulina o no dependiente de insulina. En algunos aspectos, el procedimiento trata la afección médica hiperglucémica mediante la reducción de una o más complicaciones de la diabetes, incluyendo la nefropatía, retinopatía y enfermedad vascular.

[0413] En algunos aspectos, la enfermedad o afección médica es la obesidad. En algunos aspectos, la obesidad es la obesidad inducida por fármacos. En algunos aspectos, el procedimiento trata la obesidad mediante la prevención o la reducción de la ganancia de peso o el aumento de la pérdida de peso en el paciente. En algunos aspectos, el procedimiento trata la obesidad mediante la reducción del apetito, la disminución de la ingesta de alimentos, la

reducción de los niveles de grasa en el paciente, o la disminución de la velocidad de movimiento de los alimentos a través del sistema gastrointestinal.

[0414] Debido a que la obesidad está asociada con la aparición o progresión de otras enfermedades, los procedimientos de tratamiento de la obesidad son además útiles en los procedimientos de reducción de complicaciones asociadas con la obesidad, incluyendo la enfermedad vascular (enfermedad de la arteria coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, la reperfusión de isquemia, etc.), la hipertensión, la aparición de la diabetes tipo II, hiperlipidemia y enfermedades musculoesqueléticas. Por consiguiente, la presente descripción proporciona procedimientos de tratamiento o prevención de estas complicaciones asociadas a la obesidad.

[0415] En algunas realizaciones, la enfermedad o afección médica es una enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD). La NAFLD se refiere a un amplio espectro de enfermedad hepática que va desde el hígado graso simple (esteatosis), a la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), a cirrosis (cicatrización irreversible avanzada del hígado). Todas las etapas de NAFLD tienen en común la acumulación de grasa (infiltración de grasa) en las células hepáticas (hepatocitos). El hígado graso simple es la acumulación anormal de un cierto tipo de grasa, triglicéridos, en las células hepáticas con ninguna inflamación o cicatrización. En NASH, la acumulación de grasa se asocia con grados variables de inflamación (hepatitis) y la cicatrización (fibrosis) del hígado. Las células inflamatorias pueden destruir las células del hígado (necrosis hepatocelular). En los términos "esteatohepatitis" y "esteatonecrosis", esteato se refiere a la infiltración de grasa, hepatitis refiere a la inflamación en el hígado, y la necrosis se refiere a las células hepáticas destruidas. NASH en última instancia puede conducir a la cicatrización del hígado (fibrosis) y a continuación la cicatrización avanzada irreversible (cirrosis). La cirrosis causada por NASH es la última etapa y la más grave en el espectro de NAFLD (Mendler, Michel, "Fatty liver: nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH)," ed Schoenfield, Leslie J., MedicineNet.com 29 de agosto, 2005.).

[0416] La enfermedad hepática alcohólica, o enfermedad hepática inducida por el alcohol abarca tres enfermedades hepáticas patológicamente distintas relacionadas o causadas por el consumo excesivo de alcohol: hígado graso (esteatosis), hepatitis crónica o aguda, y la cirrosis. La hepatitis alcohólica puede ir desde una hepatitis leve, con pruebas anormales de laboratorio siendo la única indicación de enfermedad, disfunción hepática severa con complicaciones tales como ictericia (piel amarilla causada por la retención de bilirrubina), encefalopatía hepática (disfunción neurológica causada por insuficiencia hepática), ascitis (acumulación de líquido en el abdomen), varices esofágicas sangrantes (venas varicosas en el esófago), coagulación anormal de la sangre y coma. Histológicamente, la hepatitis alcohólica tiene un aspecto característico, con degeneración globular de los hepatocitos, inflamación con neutrófilos y, a veces cuerpos de Mallory (agregaciones anormales de proteínas de filamentos intermedios celulares). La cirrosis se caracteriza anatómicamente por nódulos generalizados en el hígado combinados con fibrosis. (Worman, Howard J., "Alcoholic Liver Disease", sitio web de la Universidad de Columbia Medical Center).

[0417] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, las composiciones y conjugados descritos en este documento son útiles para el tratamiento de la enfermedad hepática alcohólica, NAFLD, o en cualquier etapa de la misma, incluyendo, por ejemplo, esteatosis, esteatohepatitis, hepatitis, inflamación hepática, NASH, cirrosis, o sus complicaciones. Por consiguiente, la presente descripción proporciona un procedimiento para prevenir o tratar la enfermedad hepática alcohólica, hígado graso no alcohólico, o en cualquier etapa del mismo, en un sujeto que comprende administrar a un sujeto una composición descrita en el presente documento en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la enfermedad hepática alcohólica, NAFLD, o la etapa de los mismos. Tales procedimientos de tratamiento incluyen la reducción en uno, dos, tres o más de los siguientes: contenido de grasa en el hígado, la incidencia o la progresión de la cirrosis, la incidencia de carcinoma hepatocelular, los signos de inflamación, por ejemplo, niveles anormales de enzimas hepáticas (por ejemplo, aspartato aminotransferasa AST y/o alanina aminotransferasa ALT o LDH), la ferritina sérica elevada, bilirrubina sérica elevada y/o signos de fibrosis, por ejemplo, los niveles elevados de TGF-beta. En realizaciones de ejemplo, las composiciones se utilizan para tratar a los pacientes que han progresado más allá de hígado graso simple (esteatosis) y muestran signos de inflamación o hepatitis. Dichos procedimientos pueden dar lugar, por ejemplo, a la reducción de AST y/o los niveles de ALT.

[0418] GLP-1 y exendina-4 han demostrado tener algún efecto neuroprotector. La presente descripción también proporciona usos de las composiciones descritas en el presente documento en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, incluyendo, pero no limitado a, la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, otros trastornos relacionados con desmielinización, demencia senil, demencia subcortical, demencia arteriosclerótica, demencia asociada al SIDA, u otras demencias, un cáncer del sistema nervioso central, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, apoplejía o isquemia cerebral, la vasculitis cerebral, la epilepsia, la enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, síndrome de Guillain Barre, la enfermedad de Wilson, enfermedad de Pick, trastornos neuroinflamatorios, encefalitis, encefalomiелitis o meningitis del virus, hongos u origen bacteriano, u otras infecciones del sistema nervioso central, enfermedades priónicas, las ataxias cerebelosas, la degeneración cerebelosa, síndromes de degeneración espinocerebelosa, ataxia de Friedreichs, ataxia telangiectasia, dismiotrofia espinal, parálisis supranuclear progresiva, distonía, espasticidad muscular, temblor, retinitis pigmentosa, degeneración estriatonigral, encefalomiopatas mitocondriales, lipofuscinosis cerioide neuronal, encefalopatías hepáticas, encefalopatías renales, encefalopatías metabólicas, encefalopatías

inducidas por toxinas, y daño cerebral inducido por la radiación.

[0419] En algunas realizaciones, las composiciones se utilizan en conjunción con la administración parenteral de nutrientes a los pacientes no diabéticos en un hospital, por ejemplo, a los pacientes que reciben nutrición parenteral o la nutrición parenteral total. Los ejemplos no limitantes incluyen los pacientes de cirugía, pacientes en estado de coma, los pacientes con enfermedad de las vías digestivas o un tracto gastrointestinal no funcional (por ejemplo, debido a la extirpación quirúrgica, el bloqueo o alteración de la capacidad de absorción, la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, obstrucción del tracto gastrointestinal, fístula en el tracto gastrointestinal, pancreatitis aguda, isquemia intestinal, cirugía gastrointestinal mayor, ciertas anomalías congénitas del tracto gastrointestinal, diarrea prolongada, o el síndrome de intestino corto debido a la cirugía, los pacientes en shock, y los pacientes sometidos a procesos de curación a menudo reciben la administración parenteral de hidratos de carbono junto con varias combinaciones de lípidos, electrolitos, minerales, vitaminas y aminoácidos. Las composiciones que comprenden el péptido agonista de GIP y el péptido antagonista de glucagón, tal como se describen en el presente documento, y la composición de la nutrición parenteral se pueden administrar al mismo tiempo, en diferentes momentos, antes de, o después de la otra, a condición de que la composición ejerza el efecto biológico deseado en el momento en que se está digiriendo la composición de nutrición parenteral. Por ejemplo, la nutrición parenteral se puede administrar, 1, 2 o 3 veces por día, mientras que la composición se administra una vez cada dos días, tres veces a la semana, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, una vez cada 3 semanas, o una vez al mes.

[0420] Tal como se utiliza en este documento, el término "tratamiento" incluye la profilaxis de la enfermedad o afección específica, o alivio de los síntomas asociados con un trastorno o afección específica y/o prevenir o eliminar dichos síntomas. Por ejemplo, tal como se utiliza en este documento, el término "tratamiento de la diabetes" se referirá en general a la alteración de los niveles en sangre de glucosa en la dirección de los niveles normales y puede incluir el aumento o la disminución de los niveles de glucosa en sangre dependiendo de una situación dada.

[0421] Tal como se utiliza en el presente documento una cantidad "eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un péptido de glucagón se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente del péptido para proporcionar el efecto deseado. Por ejemplo, un efecto deseado sería la prevención o el tratamiento de la hipoglucemia, tal como se mide, por ejemplo, mediante un aumento en el nivel de glucosa en sangre. Un efecto deseado alternativo para los péptidos de glucagón de la presente descripción incluiría el tratamiento de la hiperglucemia, por ejemplo, medido por un cambio en el nivel de glucosa en sangre cerca de lo normal, o inducción de la pérdida de peso/prevenición del aumento de peso, por ejemplo, medida mediante la reducción en el peso corporal o prevención o reducción de un aumento de peso corporal, o la normalización de la distribución de grasa corporal. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general de la persona, modo de administración, y similares. Por lo tanto, no siempre es posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto habitual en la técnica usando experimentación de rutina.

SUJETOS

[0422] Con respecto a los procedimientos anteriores de tratamiento, el paciente es cualquier huésped. En algunas realizaciones, el huésped es un mamífero. Tal como se utiliza en este documento, el término "mamífero" se refiere a cualquier animal vertebrado de la clase Mammalia, incluyendo, pero no limitado a, cualquiera de los órdenes de monotremas, marsupial, y placentarios. En algunas realizaciones, el mamífero es uno de los mamíferos del orden Rodentia, tales como ratones y hamsters y mamíferos del orden Logomorpha, tales como conejos. En realizaciones de ejemplo, los mamíferos son del orden de carnívoros, que incluye felinos (gatos) y caninos (perros). En realizaciones de ejemplo, los mamíferos son del orden de los artiodáctilos, incluyendo bovinos (vacas) y cochinos (cerdos) o del orden Perssodactyla, incluidos los equinos (caballos). En algunos casos, los mamíferos son del orden de los primates, Ceboidea, o Simioides (monos) o de la orden de los antropoides (humanos y simios). En realizaciones particulares, el mamífero es un humano.

KITS

[0423] Los análogos de glucagón de la presente descripción se pueden proporcionar de acuerdo con una realización como parte de un kit. Por consiguiente, en algunas realizaciones, se proporciona un kit para la administración de un análogo de glucagón a un paciente en necesidad del mismo, en el que el kit comprende un análogo de glucagón tal como se describe en el presente documento.

[0424] En una realización, el kit se proporciona con un dispositivo para administrar el análogo de glucagón a un paciente. El dispositivo, en algunos aspectos es una aguja de la jeringa, dispositivo en lápiz, inyector de chorro u otro inyector sin aguja. El kit puede incluir alternativa o adicionalmente uno o más recipientes, por ejemplo, viales, tubos, botellas, jeringas precargadas individuales o de múltiples cámaras, cartuchos, bombas de infusión (implantables o externas), inyectores de chorro, dispositivos en lápiz precargados y similares, que contienen opcionalmente el análogo de glucagón en una forma liofilizada o en una solución acuosa. En algunas realizaciones, los kits también incluirán instrucciones de uso. Según una realización, el dispositivo del kit es un dispositivo de dispensación en aerosol, en donde la composición viene preenvasada dentro del dispositivo de aerosol. En otra

realización el kit comprende una jeringa y una aguja, y en una realización, la composición de glucagón estéril está preenvasada dentro de la jeringa.

[0425] Los kits en algunas realizaciones comprenden instrucciones de uso. Las instrucciones en algunos aspectos incluyen instrucciones para su uso de acuerdo con cualquiera de los procedimientos descritos en este documento. Las instrucciones pueden incluir además instrucciones para mantener una dieta sana y/o un programa de ejercicio físico. Las instrucciones pueden estar en forma de un folleto de papel o en forma electrónica, por ejemplo, un dispositivo de almacenamiento legible por ordenador que comprende las instrucciones.

[0426] Los siguientes ejemplos se dan meramente para ilustrar la presente invención y de ningún modo para limitar su alcance.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

[0427] A continuación se proporciona ejemplos de procedimientos de síntesis de los análogos de péptido de la presente descripción.

Síntesis de fragmentos peptídicos de glucagón

Materiales:

[0428] Todos los péptidos descritos en el presente documento en los EJEMPLOS se amidaron a menos que se especifique lo contrario.

[0429] Se utilizó resina MBHA (resina de 4-metilbenzidrilamina poliestireno) durante la síntesis de péptidos. La resina MBHA, malla 100-180, poliestireno reticulado con DVB al 1%; carga de 0,7 a 1,0 mmol/g), aminoácido protegidos con Boc y protegidos con Fmoc se adquirieron en Midwest Biotech. Las síntesis de péptidos en fase sólida utilizando aminoácidos protegidos con Boc se realizaron en un sintetizador de péptidos Applied Biosystem 430A. La síntesis de aminoácidos protegidos con Fmoc se realizó utilizando el sintetizador de péptidos Applied Biosystems Modelo 433.

Síntesis de péptidos (aminoácidos Boc/escisión con HF):

[0430] La síntesis de estos análogos se realizó en el sintetizador de péptidos Applied Biosystem Modelo 430A. Los péptidos sintéticos se construyeron mediante la adición secuencial de aminoácidos a un cartucho que contenía 2 mmol de aminoácido protegido con Boc. Específicamente, la síntesis se llevó a cabo utilizando acoplamientos individuales activados con DEPBT Boc. Al final de la etapa de acoplamiento, la peptidil-resina se trató con TFA para eliminar el grupo protector Boc N-terminal. Se lavó varias veces con dimetilformamida (DMF) y este ciclo repetitivo se repitió el número deseado de etapas de acoplamiento. Después del ensamblaje, se eliminó la protección de la cadena lateral, Fmoc, mediante tratamiento con piperidina al 20% y la acilación se realizó utilizando DIC. La peptidil-resina al final de la síntesis completa se secó mediante el uso de diclorometano (DCM), y el péptido se escindió de la resina con HF anhidro.

[0431] Para la lactamización, se seleccionaron los grupos protectores ortogonales para Glu y Lys (por ejemplo, Glu (Fm), Lys (Fmoc)). Después de la eliminación de los grupos protectores y antes de escisión con HF, la ciclación se realizó tal como se describió anteriormente (véase, por ejemplo, la Publicación de solicitud de Patente Internacional No. WO2008/101017).

Tratamiento con HF de la peptidil-resina

[0432] La peptidil-resina se trató con fluoruro de hidrógeno anhidro (HF), y esto normalmente produjo aproximadamente 350 mg (~ 50% de rendimiento) de un péptido desprotegido crudo. Específicamente, la peptidil-resina (30 mg a 200 mg) se colocó en el recipiente de reacción con HF para la escisión. Se añadieron 500 µl de p-cresol al recipiente como un atrapador de iones carbonio. El recipiente se conectó al sistema HF y sumergió en la mezcla de metanol/hieloseco. El recipiente se evacuó con una bomba de vacío y se separaron por destilación 10 ml de HF al recipiente de reacción. Esta mezcla de reacción de la peptidil-resina y el HF se agitó durante una hora a 0°C, después de lo cual se creó un vacío y el HF fue evacuado rápidamente (10-15 min). El recipiente se retiró cuidadosamente y se llenó con aproximadamente 35 ml de éter para precipitar el péptido y para extraer el p-cresol y grupos protectores orgánicos de moléculas pequeñas resultantes del tratamiento con HF. Esta mezcla se filtró utilizando un filtro de teflón y se repitió dos veces para eliminar todo el exceso de cresol. Este filtrado se desechó. El péptido precipitado se disuelve en aproximadamente 20 ml de ácido acético al 10% (aq). Este filtrado, que contenía el péptido deseado, se recogió y se liofilizó.

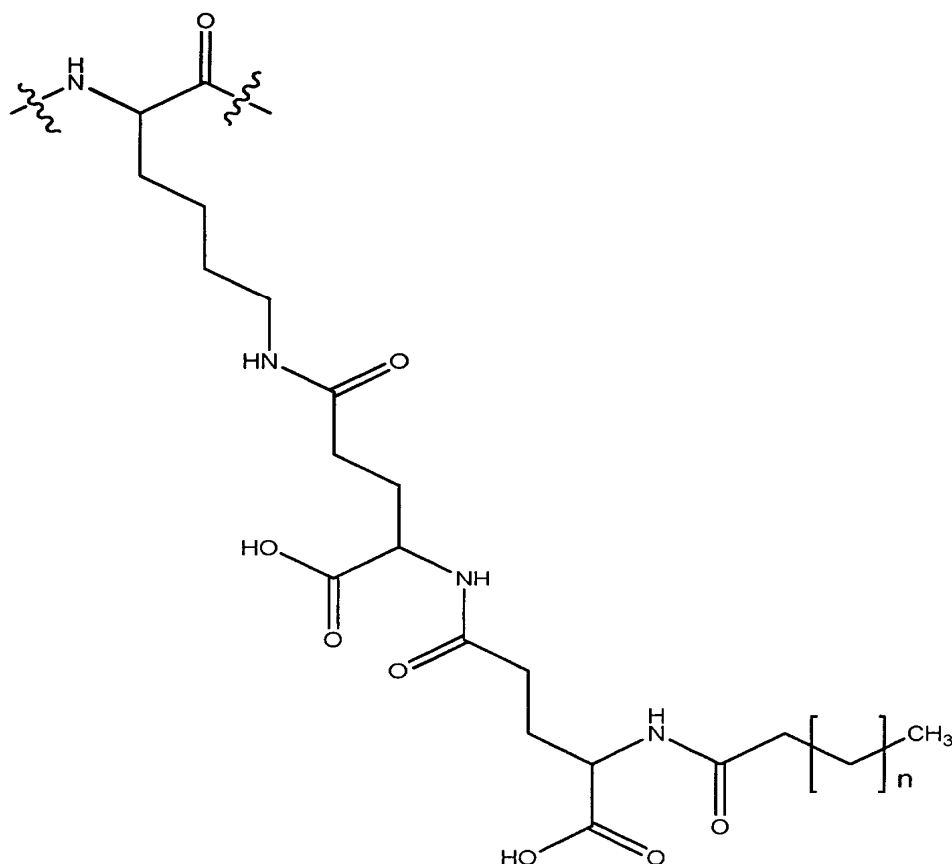
[0433] Un análisis de HPLC analítica del péptido solubilizado en bruto se llevó a cabo bajo las siguientes

condiciones [4,6 X 30 mm Xterra C8, 1,50 ml/min, 220 nm, tampón A de ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1%/acetonitrilo (CAN) al 10%, tampón B TFA al 0,1%/100% de ACN, gradiente 5-95% de B durante 15 minutos]. El extracto se diluyó dos veces con agua y se cargó en una columna de fase inversa preparativa 2,2 X 25 cm Vydac C4 y se eluyó usando un gradiente de acetonitrilo en un sistema Waters HPLC (tampón A de TFA al 0,1%/ACN al 10%, tampón B de TFA al 0,1%/ACN al 10% y un gradiente de 0 a 100% de B durante 120 minutos a un caudal de 15,00 ml/min. El análisis por HPLC del péptido purificado demostraron una pureza mayor del 95% y se utilizó el análisis de espectro de masas por ionización con electrospray para confirmar la identidad del péptido.

Acilación de péptidos

[0434] Los péptidos acilados se prepararon de la siguiente manera. Los péptidos se sintetizaron sobre una resina de soporte sólido utilizando un sintetizador de péptidos CS Bio 4886 o Applied Biosystems 430A. Se utilizó química de neutralización tal como se describe por Schnolzer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 40: 180-193 (1992). Para los péptidos acilados, el residuo de aminoácido objetivo para ser acilado (por ejemplo, la posición diez, con respecto a la numeración de posición de los aminoácidos de SEQ ID NO: 3) fue sustituido por un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos eliminó Fmoc/grupos formilo. El acoplamiento al residuo de lisina con epsilon amino libre se logró mediante el acoplamiento de un exceso molar de diez veces de cualquiera de un aminoácido espaciador protegido con Fmoc (por ejemplo, Fmoc-Glu-OtBu) o de la cadena de acilo (por ejemplo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{-COOH}$) y reactivo de acoplamiento PyBOP o DEPBT en DMF/N,N-diisopropiletilamina (DIEA). La eliminación posterior del grupo Fmoc del aminoácido espaciador es seguido por la repetición del acoplamiento con una cadena de acilo. El tratamiento final con 100% de TFA da como resultado la eliminación de cualquier grupo protector de cadena lateral y el grupo BOC N-terminal. Las resinas de péptido se neutralizaron con DIEA al 5%/DMF, se secaron, y después se escindieron del soporte utilizando HF/p-cresol, 95: 5, a 0°C durante una hora. Después de extracción con éter, se utilizó una solución (HOAc) al 5% de ácido acético para solvatar el péptido en bruto. A continuación, se verificó una muestra de la solución para que contenga el péptido de peso molecular correcto por ESI-MS. Los péptidos correctos se purificaron mediante RP-HPLC usando un gradiente lineal de acetonitrilo (CH_3CN) al 10%/TFA al 0,1% a TFA al 0,1% en 100% de CH_3CN . Se utilizó una columna de proteínas Vydac C18 22 mm x 250 mm para la purificación. Los análogos peptídicos acilados generalmente completaron la elución mediante una relación de tampón 20:80. Las porciones se agruparon y se comprobó la pureza en una RP-HPLC analítica. Las fracciones puras se liofilizaron proporcionando péptidos sólidos blancos.

[0435] A continuación se encuentra un residuo de Lys acilado de ejemplo en el que el grupo acilo está unido a través de un espaciador dipéptido gamma Glu-gamma Glu



en la que n es de 1 a 29.

[0436] Si un péptido comprendía un puente de lactama y residuos diana para ser acilados, la acilación se lleva a cabo tal como se describe anteriormente tras la adición del aminoácido a la cadena principal del péptido.

[0437] Las acilaciones duales o diacilaciones se preparan de la siguiente manera. Los péptidos se sintetizan sobre una resina de soporte sólido utilizando un sintetizador de péptidos CS Bio 4886 o Applied Biosystems 430A. Se utiliza química de neutralización tal como se describe por Schnolzer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 40: 180-193 (1992). Para los péptidos acilados dobles en dos sitios, los residuos de aminoácidos objetivo para ser acilados (por ejemplo, la posición diez y 40, con respecto a la numeración de posición de los aminoácidos de SEQ ID NO: 3) se sustituyen por un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos elimina Fmoc/gruposformilo. El acoplamiento al residuo de lisina con epsilon amino libre se logra mediante el acoplamiento de un exceso molar de diez veces de cualquiera de un aminoácido espaciador protegido con Fmoc (por ejemplo, Fmoc-Glu-OtBu) o de la cadena de acilo (por ejemplo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{-COOH}$) y reactivo de acoplamiento PyBOP o DEPBT en DMF/N,N-diisopropiletilamina (DIEA). La eliminación posterior del grupo Fmoc del aminoácido espaciador es seguida por la repetición del acoplamiento con una cadena de acilo. El tratamiento final con 100% de TFA da como resultado la eliminación de cualquier grupo protector de cadena lateral y el grupo BOC N-terminal. Las resinas de péptido se neutralizan con DIEA al 5%/DMF, se secan, y después se escinden del soporte utilizando HF/p-cresol, 95: 5, a 0°C durante una hora. Después de extracción con éter, se utiliza una solución (HOAc) al 5% de ácido acético para solvatar el péptido en bruto. A continuación, se verifica una muestra de la solución para que contenga el péptido de peso molecular correcto por ESI-MS. Los péptidos correctos se purifican mediante RP-HPLC usando un gradiente lineal de CH_3CN al 10%/TFA al 0,1% a TFA al 0,1% en 100% de CH_3CN . Se utiliza una columna de proteínas Vydac C18 22 mm x 250 mm para la purificación. Los análogos peptídicos acilados generalmente completan la elución mediante una relación de tampón 20:80. Las porciones se agrupan y se comprueba la pureza en una RP-HPLC analítica. Las fracciones puras se liofilizan proporcionando péptidos sólidos blancos.

[0438] Las acilaciones dobles de ramificación en un sitio se preparan de la siguiente manera. Los péptidos se sintetizan sobre una resina de soporte sólido utilizando un sintetizador de péptidos CS Bio 4886 o Applied Biosystems 430A. Se utiliza química de neutralización tal como se describe por Schnolzer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 40: 180-193 (1992). Para los péptidos acilados, el residuo de aminoácido objetivo para ser acilado (por ejemplo, la posición diez con respecto a la numeración de posición de los aminoácidos de SEQ ID NO: 3) se sustituye por un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos elimina Fmoc/gruposformilo. El acoplamiento a un residuo de lisina a través de C-terminal se consigue mediante el acoplamiento de un exceso molar de diez veces de un aminoácido espaciador protegido con Fmoc en amino epsilon y alfa amino (por ejemplo, Fmoc-Lys(Fmoc)-OH) y reactivo de acoplamiento PyBOP o DEPBT en DMF/DIEA. La eliminación posterior del grupo Fmoc del aminoácido espaciador es seguida por la repetición del acoplamiento de cada uno de los grupos amino epsilon y alfa amino con una cadena de acilo. El tratamiento final con 100% de TFA da como resultado la eliminación de cualquier grupo protector de cadena lateral y el grupo BOC N-terminal. Las resinas de péptido se neutralizan con DIEA al 5%/DMF, se secan, y después se escinden del soporte utilizando HF/p-cresol, 95:5, a 0°C durante una hora. Después de extracción con éter, se utiliza una solución (HOAc) al 5% de ácido acético para solvatar el péptido en bruto. A continuación, se verifica una muestra de la solución para que contenga el péptido de peso molecular correcto por ESI-MS. Los péptidos correctos se purifican mediante RP-HPLC usando un gradiente lineal de CH_3CN al 10%/TFA al 0,1% a TFA al 0,1% en 100% de CH_3CN . Se utiliza una columna de proteínas Vydac C18 22 mm x 250 mm para la purificación. Los análogos peptídicos acilados generalmente completan la elución mediante una relación de tampón 20:80. Las porciones se agrupan y se comprueba la pureza en una RP-HPLC analítica. Las fracciones puras se liofilizan proporcionando péptidos sólidos blancos.

[0439] Las acilaciones dobles lineales de un sitio se preparan de la siguiente manera. Los péptidos se sintetizan sobre una resina de soporte sólido utilizando un sintetizador de péptidos CS Bio 4886 o Applied Biosystems 430A. Se utiliza química de neutralización tal como se describe por Schnolzer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 40: 180-193 (1992). Para los péptidos acilados, el residuo de aminoácido objetivo para ser acilado (por ejemplo, la posición diez y 40, con respecto a la numeración de posición de los aminoácidos de SEQ ID NO: 3) se sustituye por un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos elimina Fmoc/gruposformilo. El acoplamiento al residuo de lisina con epsilon amino libre se logra mediante el acoplamiento de un exceso molar de diez veces de cualquiera de un aminoácido espaciador protegido con Fmoc (por ejemplo, Fmoc-Glu-OtBu) o de la cadena de acilo (por ejemplo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{-COOH}$) y reactivo de acoplamiento PyBOP o DEPBT en DMF/N,N-diisopropiletilamina (DIEA). La eliminación posterior del grupo Fmoc del aminoácido espaciador es seguida por el acoplamiento con una cadena de acilo funcionalizada en el extremo de la cola del ácido graso con un aminoácido protegido, tal como FmocNH-(CH_2)₁₁-COOH. El aminoácido acilado individual resultante se trata con piperidina al 20% en DMF para eliminar el grupo protector Fmoc, seguido del acoplamiento con una cadena de acilo. El tratamiento final con 100% de TFA da como resultado la eliminación de cualquier grupo protector de cadena lateral y el grupo BOC N-terminal. Las resinas de péptido se neutralizan con DIEA al 5%/DMF, se secan, y después se escinden del soporte utilizando HF/p-cresol, 95:5, a 0°C durante una hora. Después de extracción con éter, se utiliza una solución (HOAc) al 5% de ácido acético

para solvatar el péptido en bruto. A continuación, se verifica una muestra de la solución para que contenga el péptido de peso molecular correcto por ESI-MS. Los péptidos correctos se purifican mediante RP-HPLC usando un gradiente lineal de CH₃CN al 10%/TFA al 0,1% a TFA al 0,1% en 100% de CH₃CN. Se utiliza una columna de proteínas Vydac C18 22 mm x 250 mm para la purificación. Los análogos peptídicos acilados generalmente completan la elución mediante una relación de tampón 20:80. Las porciones se agrupan y se comprueba la pureza en una RP-HPLC analítica. Las fracciones puras se liofilizan proporcionando péptidos sólidos blancos.

[0440] En los casos de acilaciones dobles de dos sitios o de sitio único, las dos cadenas de acilo a ser acopladas al péptido pueden ser las mismas o diferentes. En el caso de dos cadenas de acilo diferentes, el aminoácido o aminoácidos objetivo para ser acilados se sustituyen por dos grupos protectores diferentes. Por ejemplo, un residuo de lisina Fmoc N epsilon y un residuo de lisina ivDde N epsilon (doble acilación de dos sitios) o una Lys Fmoc (ivDde) -OH (doble acilación de sitio único, 852.082 Novabiochem). El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos eliminó Fmoc/grupos formilo. El residuo de lisina con epsilon amino libre se acopla con un grupo acilo o aminoácido espaciador seguido de acoplamiento a un grupo acilo. El péptido acilado único resultante se trata con hidracina al 2%/DMF para eliminar el grupo protector (ivDde). El residuo Lys con amino libre se acopla con un grupo acilo o un aminoácido espaciador seguido de acoplamiento a un grupo acilo. Se aísla el péptido acilado doble como se describe anteriormente.

[0441] Un Ejemplo de síntesis de un péptido acilado dual (Glucagon Aib2 E16 A18 L27 D28 Cex K40 (C16gamma EK-gamma EC12) G41-amida, que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 211) se muestra en la figura 5B y se describe adicionalmente a continuación:

0,28 gm (0,2 mmol) resina de MBHA (Midwest Biotech) se colocó en un recipiente de reacción y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 usando acoplamientos individuales activados DEPBT/DIEA de aminoácidos con Boc.

Boc-HaibQGFTSDYSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK(Fmoc)G-resina mbha

[0442] El péptido-resina protegido con Boc se transfirió a un recipiente de reacción manual y se trató con piperidina al 20%/DMF a temperatura ambiente durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con DMF 3 veces, y se añadió una solución activada de Fmoc Lys (ivDde)-OH (EMD-Novabiochem) (preparada previamente disolviendo 2 mmol de Fmoc Lys (ivDde) en 4,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y se añadieron 0,35 ml (2 mmol) de DIEA.

[0443] El péptido-resina se mezcló a temperatura ambiente durante 16 h, después se filtró, se lavó con DMF y se trató con piperidina al 20%/DMF durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con DMF varias veces, y se añadió una solución activada de Fmoc-Glu-OBzl (preparada previamente disolviendo 2 mmol de Fmoc-Glu OBzl en 4,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y se añadieron 0,35 ml de DIEA). La reacción se mezcló 1 hora a temperatura ambiente, después se filtró y la resina se lavó con DMF. Después de otro tratamiento con 20% pip/DMF, la resina se lavó con DMF varias veces, y se añadió una solución activada de ácido palmítico para completar la acilación de la amina alfa de la Lys en cadena lateral en la posición 40 (preparada previamente disolviendo 2 mmol de ácido palmítico en 4,0 ml de DEPBT/DMF 0,5 M y la adición de 0,35 ml de DIEA). La reacción se mezcló durante 1 hora.

[0444] El péptido-resina se filtró, se lavó con DMF y se trató con hidracina al 2%/DMF a temperatura ambiente durante 15 minutos, el filtrado se lavó con DMF varias veces. Se añadió una solución activada de Fmoc-Glu-OBzl (igual que el anterior) y la reacción se mezcló durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se dividió en tres porciones para la acilación final en la amina epsilon de lisina. En este caso, a una porción se añadió una solución activada de ácido docecanoico. Se añadió previamente preparada mediante disolución de 1 mmol de ácido docecanoico (Aldrich) en 2,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y se añadió 0,175 ml de DIEA. La reacción se mezcló 1 hora, se filtró, se lavó con DMF, a continuación con diclorometano. El grupo Boc N-terminal se eliminó en el tratamiento con TFA al 50%/DCM, y después de la neutralización con DIEA al 5%/DCM, se realizó una escisión con HF en un baño de hielo durante 1 hora usando p-cresol como un agente atrapador. Después de la evaporación del HF, el residuo se suspendió en éter etílico y la mezcla de péptido/resina se filtró y se lavó con éter. El péptido se extrajo en ácido acético acuoso y se analizó en HPLC. (4.6x50mm Zorbax SB-C8, 1 ml/min, 45°C, 214 nm (0,5 A) A= TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%. El extracto de escisión restante se cargó en una columna Amberchrom XT20 21,2 x 250mm y se desarrolló un gradiente de TFA al 0,1%/acetronitrilo en una FPLC Pharmacia para la purificación.

[0445] Las fracciones 83-86 se combinaron, congelaron y liofilizaron para dar 22,3 mg del péptido de SEQ ID NO: 211 con una pureza de 90% +. P. mol teórico = 5202,9, masa observada por ESI = 5202,0

Acilación de péptidos a través de succinilación

[0446] Los péptidos succinilados se preparan de la siguiente manera. Los péptidos se sintetizan sobre una resina de soporte sólido utilizando un sintetizador de péptidos CS Bio 4886 o Applied Biosystems 430A. Se utiliza química de neutralización tal como se describe por Schnolzer et al., Int. J. Peptide Protein Res. 40: 180-193 (1992). Para los péptidos succinilados, el residuo de aminoácido objetivo para ser acilado (por ejemplo, la posición diez, con respecto a la numeración de posición de los aminoácidos de SEQ ID NO: 3) se sustituye por un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos elimina Fmoc/gruposformilo. La resina se filtra, se lava con DMF/DCM y se resuspende en

DCM. El acoplamiento al residuo de lisina con epsilon amino libre se logra mediante el acoplamiento de un exceso molar de diez veces de anhídrido de n-hexadecilsuccínico (TCI) junto con 4-dimetilaminopiridina. La resina se mezcla durante la noche, se filtra, se lava con DCM y se trata con TFA al 50%/DCM para la eliminación de cualquier grupo protector de cadena lateral y el grupo BOC N-terminal. Las resinas de péptido se neutralizan con DIEA al 5%/DMF, se secan, y después se escinden del soporte utilizando HF/p-cresol, 95:5, a 0°C durante una hora. Después de extracción con éter, se utiliza una solución (HOAc) al 5% de ácido acético para solvatar el péptido en bruto. A continuación, se verifica una muestra de la solución mediante análisis de HPLC. La solución de ácido acético restante se carga en una columna Amberchrom 10x250mm XT20 para la purificación. Se desarrolla un gradiente de TFA acuoso/ACN mientras se recogen fracciones y se controla UV a 214 nm. Las fracciones puras se liofilizan, produciendo péptidos sólidos.

[0447] Un ejemplo de síntesis de un péptido succinilado (Glucagon Aib2 E16 A18 L27 D28 Cex K40 (C16 succinil) G41-amida que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156) se muestra en la figura 3C y se describe adicionalmente a continuación:

0,28 g (0,2 mmol) de resina de mbha (Midwest Biotech) se colocaron en un recipiente de reacción y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 usando acoplamientos individuales activados por DEPBT/DIEA. Boc-HaibQGTFTSDYSKYLDERRAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK(Fmoc)G- resina mbha.

[0448] Aproximadamente, un tercio de la resina de péptido protegida con Boc se transfirió a un recipiente de reacción manual y se trató con piperidina al 20%/DMF a temperatura ambiente durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con DMF 3 veces, con diclorometano dos veces y se resuspendió en 10 ml de DCM. Se añadieron 324 mg (1 mmol) de anhídrido de n-hexadecilsuccínico (TCI), junto con 2-3 mg de 4-dimetilaminopiridina (Aldrich).

[0449] La resina se mezcló durante una noche a temperatura ambiente antes de filtrar, lavar con DCM dos veces, y el tratamiento con TFA al 50%/DCM durante 1-2min. La resina se filtró, se lavó varias veces con DCM, se neutralizó mediante lavado con 5% DIEA/DCM y se transfirió a un recipiente de reacción HF. Se realizó una escisión con HF utilizando 5 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y 0,5 ml de atrapador de p-cresol. Después de agitar 1 hora en un baño de hielo, el HF se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en éter etílico. La suspensión se filtró usando un embudo de vidrio sinterizado, los sólidos se lavaron con éter, y el péptido se extrajo en 15 ml de ácido acético acuoso al 50%. Después del análisis en HPLC (Zorbax SB-C8 4,6x50 mm, 1 ml/min, 45°C, 214 nm, A = TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%, gradiente = 30% de B a 90% de B durante 10 min), el extracto de escisión se cargó en una columna Amberchrom XT20 21,2 x 250 mm para la purificación. Se realizó un gradiente de TFA acuoso/acetonitrilo mientras se recogían las fracciones y se controlaba la absorbancia UV. Las fracciones 55-56 se identificaron como un solo componente y se congelaron y se liofilizaron. Se recuperaron 32,5 mg con una pureza de 90% + (DLS-027-68B). P. mol teórico = 4720,3, masa observada por ESI = 4717,0

Alquilación de péptidos (por ejemplo, S-alquilación)

[0450] Un Ejemplo de síntesis de un péptido alquilado (por ejemplo, S-alquilado) (Glucagon Aib2 E16 A18 L27 D29 Cex Cys40 (S-2 palmitil) amida que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164) se muestra en la Figura 6 y se describe adicionalmente a continuación:

[0451] 0,28 g 0,2 mmol de resina mbha (Midwest Biotech) se colocaron en un recipiente de reacción CSBio y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 utilizando aminoácidos Boc y acoplamientos individuales activados por DEPBT/DIEA. HaibQGTFTSDYSKYLDERRAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSC-amida

[0452] El péptido-resina se transfirió a un recipiente de reacción con HF y se realizó una escisión con HF utilizando 10 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y 1 ml de atrapador de p-cresol en un baño de hielo durante 1 hora. Después de evaporar el HF, el residuo se suspendió en éter etílico y el péptido y la resina se filtraron en un embudo de vidrio sinterizado. Después de lavar con éter etílico y secado al aire rápidamente, el péptido se extrajo en ácido acético acuoso al 50%. Después del análisis mediante HPLC (Zorbax SB-C8 4,6 x 50mm, 1 ml/min, 45°C, 214 nm, A = TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%, 30% a 90% de B durante 10 minutos), el extracto de escisión se diluyó 3-4 con agua y se cargó en una columna Amberchrom XT20 22,2 x 250 mm para la purificación usando un gradiente de TFA acuoso/CAN. Un grupo inicial se volvió a purificar sobre la misma columna para dar 79 mg de 95% de pureza. p.mol teórico = 4313,7, masa observada por ESI = 4312,0

[0453] Se suspendieron 16 mg (3,7 μ moles) del péptido de tiol libre anterior en 1 ml de metanol y, con agitación, bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron 1,5 μ l de tetrametilguanidina en 1 ml de metanol (MeOH) seguido por 3 mg (7,8 μ mol) de ácido 2-yodohexadecanoico (ácido 2-yodopalmítico) en 0,5 mg tetrahidrofurano (THF). El ácido 2-yodohexadecanoico se preparó previamente mediante tratamiento de ácido 2-bromohexadecanoico con yoduro de potasio en acetona (DLS-027-52). La reacción de alquilación se calentó en un baño durante 10 minutos durante lo cual la mayor parte del disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso, se analizó por HPLC y se encontró que era más hidrófobo que el péptido de partida. La solución de ácido acético restante se cargó en una columna Amberchrom XT20 10 x 250 mm para la purificación. Se realizó un gradiente de TFA acuoso/ACN mientras se recogían las fracciones y se controlaba la UV a 214 nm. Las fracciones 64-68 se combinaron, congelaron y

lío-filizaron para dar 6,1 mg de material (el péptido de SEQ ID NO: 164) con una pureza de 90% +. Peso molecular teórico = 4568,1, masa observada por MALDI = 4568,79

[0454] Cuando el péptido comprende un residuo de Lys en lugar del residuo Cys en el extremo C-terminal, el péptido puede formarse primero con el esqueleto de Lys. El residuo de aminoácido objetivo para N-alquilarse se sustituye con un residuo de lisina Fmoc N epsilon. El tratamiento del péptido protegido con BOC N-terminal completado con piperidina al 20% en DMF durante 30 minutos elimina FMOC/grupos formilo del residuo Lys. Un residuo de Cys se acopla al residuo de Lys con epsilon amino libre. El residuo de Cys se alquila mediante reacción con ácido 2-yodopalmítico tal como se describe anteriormente.

Acilación de péptidos con espaciadores "miniPEG"

[0455] Un Ejemplo de síntesis de un péptido acilado mediante un espaciador mini-PEG (el péptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89) se describe a continuación:

Se colocaron 0,28 g (0,2 mmol) de resina de 4-metilbenzidrilamina (mbha) (Midwest Biotech, Inc., Fishers, IN) en un recipiente de reacción y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 utilizando aminoácidos Boc y acoplamientos individuales activados por 3-(dietoxifosforilo)-3H-benzo[d][1,2,3]triazina-4-ona/N,N-diisopropiletilamina (DEPBT/DIEA).

Boc-HaibQGFTTSDYSKYLDERRAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK (Fmoc) G-mbha

[0456] Aproximadamente, un tercio del péptido-resina protegido con Boc se transfirió a un recipiente de reacción manual y se trató con piperidina al 20%/dimetilformamida a temperatura ambiente durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con dimetilformamida (DMF) varias veces y se añadió una solución activada de Fmoc amidoPEG4 (preparada previamente mediante la disolución de 487,5 mg 1,0 mmol de ácido N-Fmoc Amido dPEG4 (Peptides International, Louisville, KY) en 2,0 ml de DEPBT/DMF 0,5 M y la adición de 0,175 ml 1 mmol de diisopropiletilamina). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

[0457] El péptido-resina se filtró, se lavó con DMF, y se trató de nuevo con piperidina al 20%/DMF durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con DMF varias veces, y se añadió una solución activada de Fmoc-Glu OBzl (previamente preparada disolviendo 470 mg 1 mmol de Fmoc-Glu-γ-OBzl (Aaptec, Louisville, KY) en 2,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y añadiendo 0,175ml 1 mmol de DIEA). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora.

[0458] El péptido-resina se filtró de nuevo, se lavó con DMF, y se trató con piperidina al 20%/DMF durante 10 min. La resina se filtró, se lavó con DMF varias veces, y se añadió una solución activada de ácido palmítico (previamente preparada disolviendo 256 mg 1 mmol de ácido palmítico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en 2,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y añadiendo 0,175ml 1 mmol de DIEA). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora.

[0459] Por último, el péptido-resina se filtró, se lavó con DMF seguido de diclorometano y se trató con TFA al 50%/DCM para eliminar el grupo Boc N-terminal. Después de 1- 2 min, la resina se filtró, se lavó con DCM varias veces seguido de una solución de DIEA al 5%/DCM. El péptido-resina secado al aire se transfirió a un recipiente de reacción con HF y se realizó la escisión con HF utilizando 5 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y 0,5 ml de atrapador p-cresol. Después de mezclar 1 hora en un baño de hielo, el HF se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en éter etílico. La mezcla de péptido/resina se filtró en un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con éter etílico, y rápidamente se secó al aire. El péptido se extrajo en 10 ml de ácido acético acuoso al 50% que se analizó por HPLC (Zorbax SB-C8 4,6 x 50 mm, 1 ml/min, 214 nm, A = TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%, gradiente = 30% de B a 90% B durante 10 min). El extracto crudo restante se diluyó 3 veces con agua y se cargó en una columna Amberchrom XT20 22,2 x 250 mm para la purificación utilizando un gradiente de TFA acuoso/ACN. Un grupo inicial de purificación se volvió a purificar sobre la misma columna para dar 19 mg de producto con una pureza de 90% +. masa teórica = 5010,6, masa observada por ESI 5008,0.

[0460] Se repitió el mismo procedimiento usando diferentes ácidos N-Fmoc Amido DPEG. En un caso, se utilizó ácido N-Fmoc Amido dPEG8 (Peptides International, Louisville, KY), y en otro caso, se utilizó ácido N-Fmoc Amido dPEG2 (Peptides International, Louisville, KY). Las estructuras de los péptidos acilados se muestran en las Figuras 12A-12C.

Dimerización de péptidos - dimerización con disulfuro

[0461] A continuación, se describe un Ejemplo de síntesis de un péptido dímero con disulfuro:

Se colocaron 0,28 g (0,2 mmol) de resina de mbha (Midwest Biotech) en un recipiente de reacción CSBio y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 utilizando aminoácidos Boc y acoplamientos individuales activados con DEPBT/DIEA.

Boc-HaibQGFTTSDYSKYLDERRAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK (Fmoc) G-amida

[0462] El péptido-resina protegido con Boc se transfirió a un recipiente de reacción manual y se trató con piperidina al 20%/DMF a temperatura ambiente durante 10 min. La resina se filtró, se lavó a fondo con DMF, a continuación, se aciló con una solución activada de Fmoc Cys (Trt) (previamente preparada disolviendo 1,17 g 2 mmol de Fmoc Cys

(Trt)-OH (Aapptec) en 4,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y añadiendo 0,35 ml 2 mmol de diisopropiletilamina). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró, se lavó con DMF y se utilizó el mismo procedimiento para añadir Fmoc Glu-OBzl seguido de ácido palmítico.

[0463] Finalmente, la resina se filtró, se lavó con DMF, con diclorometano, y se trató con TFA al 50%/DCM durante 1-2 min. Después de la neutralización con DIEA al 5%/DCM, el péptido-resina se transfirió a un recipiente de reacción con HF y se realizó una escisión con HF utilizando 10 ml de fluoruro de hidrógeno líquido y 1 ml de atrapador p-cresol en un baño de hielo durante 1 hora. Después de evaporar el HF, el residuo se suspendió en éter etílico y el péptido y la resina se filtraron en un embudo de vidrio sinterizado. Después de lavar con éter etílico y secar al aire rápidamente, el péptido se extrajo en ácido acético acuoso al 50%. Después del análisis mediante HPLC (Zorbax SB-C8 4,6 x 50mm, 1 ml/min, 45°C, 214 nm, A = TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%, 30% a 90% de B durante 10 minutos), el extracto de escisión se diluyó 3-4 con agua y se cargó en una columna Amberchrom XT20 21,2 x 250 mm para la purificación usando un gradiente de TFA acuoso/acetonitrilo. Las fracciones de purificación 64-67 se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar 58,7 mg de material con una pureza por HPLC del 90% +.

[0464] DLS-027-97A peso molecular teórico = 4866,48, masa observada por ESI = 4864,0
HaibQGTFTSDYSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK (Cys (SH) γE-C16) G-amida

[0465] Se disolvieron 18,6 mg (3,8 μmoles) del péptido anterior en 2,0 ml de guanidina 3M/tris 0,05 M (pH 8,5) y se añadió 1 ml de dimetilsulfóxido. La reacción se agitó a temperatura ambiente expuesta al aire. Después de 6 horas, una HPLC analítica en comparación con el péptido de partida mostró la presencia de un pico más hidrófobo.

[0466] La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de TFA al 0,1% y se cargó en una columna Amberchrom XT20 10 x 250 mm. Se realizó una purificación utilizando un gradiente de TFA al 0,1%/acetonitril mientras se controlaba la absorbancia UV a 220 nm. Las fracciones 68-72 se combinaron y se liofilizaron para dar 5,5 mg de dímero purificado.

[0467] La pureza HPLC fue del 90% +. Peso molecular teórico = 9.743,99, masa observada por MALDI = 9745,1.
DLS-027-98B. La estructura del dímero resultante se muestra en la Figura 9A.

Dimerización de péptidos – dimerización con tioéter

[0468] A continuación, se describe un ejemplo de la síntesis de un dímero con tioéter:

Se colocaron 0,28 g (0,2 mmol) de resina mbha (Midwest Biotech) en un recipiente de reacción y la siguiente secuencia se ensambló en un sintetizador CSBio336 usando acoplamientos individuales activados por DEPBT/DIEA. Boc-HaibQGTFTSDYSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK (Fmoc) G-MBHA

[0469] Un tercio del péptido-resina protegido con Boc se transfirió a un recipiente de reacción manual y se trató con piperidina al 20%/DMF a temperatura ambiente durante 10 min. Después de lavar varias veces con DMF, se añadió una solución activada de Boc Dap (Fmoc) (previamente preparada disolviendo 426 mg 1 mmol de Boc Dap (Fmoc)-OH (Chem-Impex) en 2,0 ml de DEPBT/DMF 0,5 M y añadiendo 0,175ml 1 mmol de DIEA). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas, se filtró, se lavó con DMF y se volvió a tratar con piperidina al 20%/DMF como antes. Después de lavar con DMF, la resina se aciló con una solución activada de ácido bromoacético (previamente preparada disolviendo 139 mg 1 mmol de ácido bromoacético (Aldrich) en 2,0 ml DEPBT/DMF 0,5 M y añadiendo 0,175ml de DIEA). La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 1-2 horas, después se filtró y la resina se lavó con DMF seguido de DCM. La resina peptídica se trató con TFA al 50%/DCM a temperatura ambiente durante 2 minutos, después se filtró, se lavó con DCM y se neutralizó con DIEA al 5%/DCM. La resina peptídica completada se transfirió a un recipiente de reacción con HF y se realizó una escisión con HF utilizando 5 ml de fluoruro de hidrógeno líquido/0,5 ml de p-cresol. Después de agitar 1 hora en un baño de hielo, el HF se evaporó y el residuo se suspendió en éter etílico. La mezcla de resina/péptido se filtró en un embudo de vidrio sinterizado y se lavó con éter. El péptido se extrajo en ácido acético acuoso al 50% y el producto crudo se analizó mediante HPLC: Zorbax SB-C8 4,6 x 50 mm, 1 ml/min, 45°C, 214 nm, A = TFA al 0,1%, B = TFA al 0,1%/ACN al 90%, gradiente = 30% de B a 90% de B durante 10 min. El extracto de escisión se cargó en una columna Amberchrom XT 20 21,2 x 250 mm y se realizó una purificación usando un gradiente de TFA acuoso/acetonitrilo mientras se controlaba la absorbancia UV a 220 nm. Las fracciones 48-53 se combinaron, congelaron y se liofilizaron para dar 18 mg del péptido de la SEQ ID NO: 89 con K40 (Dap-BrAcetil), pureza = 90% +. Peso molecular teórico = 4602,8, masa observada por ESI = 4616,0
HaibQGTFTSDYSKYLDERAAQDFVQWLLDGGPSSGAPPPSK (Dap-BrAcetil) G-amida

[0470] Se disolvieron 15 mg (3,2 μmmol) del péptido anterior K40 (Dap-BrAcetil) y 15 mg del péptido de la SEQ ID NO: 89 K40 (Cys γE-C16) en 3,0 ml de urea 7M/tris 0,05 M (pH 8,6) y se mezclaron a temperatura ambiente mientras se controlaba por HPLC el progreso de la reacción. Después de 30 minutos, la mayoría de los materiales de partida se redujeron en la altura de pico, mientras que un nuevo pico fue el componente principal. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de TFA al 0,1% y se cargó en una columna Amberchrom XT20 10 x 250 mm para la purificación. Se realizó un gradiente de TFA acuoso/acetonitrilo mientras se controlaba la absorbancia de UV a 220

nm. Las fracciones 57-61 se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para dar 7,1mg de dímero con tioéter. Pureza por HPLC = 90% +, Peso molecular teórico = 9401,4, masa observada por MALDI = 9402,8. La estructura del dímero se muestra en la Figura 9B.

5 *PEGilación de péptidos*

[0471] Para la PEGilación de péptidos, se hizo reaccionar metoxi poli (etilenglicol)idoacetamida (NOF) de 40 kDa con un equivalente molar de péptido en urea 7 M, tampón Tris 50 mM-HCl utilizando la cantidad mínima de disolvente necesaria para disolver tanto el péptido como el PEG en una solución transparente (por lo general menos de 2 ml para una reacción con 2-3 mg de péptido). La agitación vigorosa a temperatura ambiente se inició durante 4-6 horas y la reacción se analizó por RP-HPLC analítica. Los productos PEGilados aparecieron claramente distintos del material de partida con tiempos de retención disminuidos. La purificación se realizó en una columna Vydac C4 con condiciones similares a las utilizadas para la purificación del péptido inicial. La elución se produjo en proporciones de tampón de 50:50. Se encontraron las fracciones de péptido PEGilado y se liofilizaron. Los rendimientos fueron superiores al 50%, variando por reacción.

Análisis utilizando espectrometría de masas

[0472] Los espectros de masas se obtuvieron usando un espectrómetro de masas cuadrupolo por electrospray Sciex API-III con una fuente de iones ESI estándar. Las condiciones de ionización que se utilizaron fueron las siguientes: ESI en el modo de ion positivo; voltaje de pulverización iónica, 3,9 kV; potencial de orificio, 60 V. El gas de nebulización y de cortina utilizado fue un flujo de nitrógeno de 9 l/min. Los espectros de masas se registraron a partir de Thompson 600-800 a 0,5 Th por etapa y 2 ms de tiempo de reposo. La muestra (aproximadamente 1 mg/ml) se disolvió en acetonitrilo acuoso al 50% con ácido acético al 1% y se introdujo mediante una bomba de jeringa externa a la velocidad de 5 µl/min.

[0473] Cuando los péptidos fueron analizados en solución de PBS por ESI MS, que se desalaron primero usando una punta de extracción en fase sólida ZipTip que contenía 0,6 µl de resina C4, según las instrucciones proporcionadas por el fabricante (Millipore Corporation, Billerica, MA, ver la página web de Millipore en millipore.com/catalogue.nsf/docs/C5737).

Análisis por Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

[0474] Los análisis preliminares se realizaron con estos péptidos en bruto para obtener una aproximación de sus tasas de conversión relativas en tampón de solución salina tamponada con fosfato (PBS) (pH, 7,2) mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y análisis de MALDI. Las muestras de péptidos en bruto se disolvieron en el tampón PBS a una concentración de 1 mg/ml. Se almacenó 1 ml de la solución resultante en un vial de 1,5 ml de HPLC que después se selló y se incubó a 37°C. Se extrajeron alícuotas de 100 µl en diversos intervalos de tiempo, se enfriaron a temperatura ambiente y se analizaron por HPLC.

[0475] Los análisis de HPLC se realizaron utilizando un sistema de cromatografía Beckman System Gold utilizando un detector UV a 214 nm. El análisis de HPLC se realizó en una columna C18 Vydac 150 mm x 4,6 mm. El caudal fue de 1 ml/min. Disolvente A contenía TFA al 0,1% en agua destilada, y el disolvente B contenía TFA al 0,1% en CH₃CN al 90%. Se empleó un gradiente lineal (40% a 70% de B en 15 minutos). Los datos fueron recogidos y analizados mediante el software Peak Simple Chromatography.

[0476] Las tasas iniciales de hidrólisis se utilizaron para medir la constante de velocidad para la disociación de los respectivos profármacos. Las concentraciones del profármaco y el fármaco se estimaron a partir de sus áreas de los picos, respectivamente. Las constantes de velocidad de disociación de primer orden de los profármacos se determinaron trazando el logaritmo de la concentración del profármaco en varios intervalos de tiempo. La pendiente de esta gráfica proporciona la constante de velocidad "k". La vida media de la degradación de los diversos profármacos fueron calculados utilizando la fórmula de $t_{1/2} = 0,693/k$.

EJEMPLO 2

[0477] Este ejemplo describe un procedimiento de ejemplo de probar la actividad biológica de los péptidos de la presente descripción, cuyo procedimiento implica analizar la síntesis de AMPc.

[0478] La capacidad de los análogos de glucagón para inducir AMPc se midió en un ensayo indicador de basado en la luciferasa de luciérnaga. Células HEK293 cotransfectadas con un receptor (receptor de glucagón, receptor de GLP-1 o receptor de GIP) y el gen de luciferasa unido a un elemento sensible a AMPc fueron privadas de suero mediante el cultivo de 16 h en DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con suero bobino de crecimiento al 0,25% (Hyclone, Logan, UT) y después se incubaron con diluciones en serie de cualquiera de glucagón, GLP-1, GIP o nuevos análogos de glucagón durante 5 horas a 37°C, 5% de CO₂ en placas de 96 pocillos "Biocoat" recubiertas con poli-D-lisina (BD Biosciences, San Jose, CA). Al final de la incubación se añadieron 100 microlitros de reactivo sustrato de luminiscencia LucLite (Perkin-Elmer, Wellesley, MA) a cada pocillo. La placa se agitó brevemente, se

incubó 10 min en la salida de luz y oscuridad, se midió en un contador de centelleo líquido MicroBeta-1450 (Perkin-Elmer, Wellesley, MA). Se calcularon las concentraciones eficaces al 50% mediante el uso de software de Origin (Origin, Northampton, MA).

5 EJEMPLO 3

[0479] Este ejemplo describe un procedimiento de ejemplo de ensayo de la estabilidad de los péptidos de la presente descripción.

10 **[0480]** Cada análogo de glucagón se disuelve en agua o PBS y se lleva a cabo un análisis de HPLC inicial. Después de ajustar el pH (4, 5, 6, 7), las muestras se incuban durante un período de tiempo especificado a 37°C y se vuelven a analizar por HPLC para determinar la integridad del péptido. Se determina la concentración del péptido específico de interés y se calcula el porcentaje de restante intacto se calcula en relación con el análisis inicial.

15 EJEMPLO 4

[0481] Este ejemplo describe un procedimiento de ejemplo de ensayo de solubilidad de los péptidos.

20 **[0482]** Se prepara una solución (1 mg/ml o 3 mg/ml) de glucagón (o un análogo) en HCl 0,01 N. Se diluyen 100 µl de solución madre en 1 ml con HCl 0,01 N y se determina la absorbancia UV (276 nm). El pH de la solución madre restante se ajusta a pH 7 utilizando 200 – 250 µl de Na₂HPO₄ (pH 9,2). La solución se deja reposar durante la noche a 4°C, a continuación se centrifuga. A continuación, se diluyen 100 µl de sobrenadante en 1 ml con HCl 0,01 N y se determina la absorbancia UV (por duplicado).

25 **[0483]** La lectura inicial de absorbancia se compensa por el aumento de volumen y se utiliza el siguiente cálculo para establecer el porcentaje de solubilidad:

$$\frac{\text{Absorbancia final}}{\text{Absorbancia inicial}} \times 100 = \text{porcentaje de solubilidad}$$

EJEMPLO 5

[0484] Este ejemplo describe un procedimiento de ejemplo de ensayo de péptidos para la unión a un receptor.

35 **[0485]** La afinidad de péptidos al receptor de glucagón se mide en un ensayo de unión competitiva utilizando la tecnología de ensayo de proximidad de centelleo. Se mezclan diluciones de 3 veces en serie de los péptidos producidos en un tampón de ensayo de proximidad de centelleo (0,05 M Tris-HCl, pH 7,5, 0,15 M NaCl, 0,1% p/v de albúmina de suero bovino) en placa de base blanca/clara de 96 pocillos (Corning Inc., Acton, MA) con 0,05 nM de glucagón Tyr10 (3-[¹²⁵I]-yodotirosilo) (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ), 1-6 microgramos por pocillo, fragmentos de membrana plasmática preparada a partir de células que sobreexpresan el receptor de glucagón humano y 1 mg/pocillo de microesferas de ensayo de proximidad de centelleo de tipo A de aglutinina de germen de trigo tratadas con polietilenimina (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ). Tras 5 min de agitación a 800 rpm en un agitador rotatorio, la placa se incuba 12 h a temperatura ambiente y, a continuación, se lee en un contador de centelleo líquido MicroBeta1450 (Perkin-Elmer, Wellesley, MA). La radiactividad no unida específicamente (NSB) se mide en los pocillos con una concentración 4 veces mayor de ligando natural "frío" que la mayor concentración en las muestras de prueba y se detecta la radiactividad total unido en los pocillos sin competidor. El porcentaje de unión específica se calcula de la siguiente manera: % de unión específica = ((unido - NSB)/(Total unido - NSB)) x 100. Los valores IC₅₀ se determinaron mediante el uso del software de Origin (OriginLab, Northampton, MA).

50 EJEMPLO 6

[0486] Cada uno de los péptidos de SEQ ID NO: 10 y el péptido de SEQ ID NO: 11 se analizaron para los puntos de inestabilidad química. Se diseñaron análogos de cada péptido para mejorar la estabilidad química, se sintetizaron y se ensayaron in vitro para la actividad agonista en cada uno del receptor de GLP-1, receptor de glucagón y receptor de GIP, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 2.

[0487] Las EC₅₀ en el receptor de GLP-1 (GLP-1R), el receptor de glucagón (GR), y el receptor de GIP (GIPR) se proporcionan en la Tabla 1.

TABLA 1

SEQ ID #	EC ₅₀ en el receptor de glucagón (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GLP-1 (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GIP (nM)
10	0,004	0,004	0,004

18	0,007	0,008	0,007
43	0,006	0,004	0,005
44	1,470	0,007	0,027
11	0,004	0,001	0,024
15	0,005	0,003	0,008
16	0,028	0,002	0,054
17	0,019	0,008	0,020

EJEMPLO 7

- 5 **[0488]** Los análogos de la SEQ ID NO: 18 se produjeron tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 1 y se probaron in vitro para la actividad agonista en cada uno del receptor de GLP-1, receptor de glucagón y receptor de GIP, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 2: las EC₅₀ en el receptor de GLP-1 (GLP-1R), el receptor de glucagón (GR), y el receptor de GIP (GIPR) se proporcionan en la tabla 2.

TABLA 2

10

SEQ ID #	Aminoácidos en las posiciones 16-21	EC ₅₀ en el receptor de glucagón (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GLP-1 (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GIP (nM)
10	ERAAQD	0,006	0,010	0,005
11	ERAAQD	0,011	0,013	0,019
18	ERAAQE	0,005	0,010	0,004
19	ERAAH	0,012	0,018	0,015
20	ERAAKD	0,006	0,010	0,005
21	ERAAaibE	0,002	0,004	0,001
22	ARAAaibE	0,005	0,011	0,004
23	ERAAaibAE	0,261	0,007	0,013
24	aibRAAaibE	0,002	0,010	0,005
25	HRAAaibE	0,005	0,004	0,003
26	EQAAaibE	0,004	0,001	0,001
27	ERAAaibKE	0,165	0,002	0,004
28	KHAAaibE	0,006	0,002	0,001

aib: ácido amino isobutírico

EJEMPLO 8

- 15 **[0489]** Los análogos de la SEQ ID NO: 18 que varían en la posición 3 se produjeron, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 1 y se probaron in vitro para la actividad agonista en cada uno del receptor de GLP-1, receptor de glucagón y receptor de GIP, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 2: las EC₅₀ en el receptor de GLP-1 (GLP-1R), el receptor de glucagón (GR), y el receptor de GIP (GIPR) se proporcionan en la tabla 3.

20

TABLA 3

Aminoácido en la posición 3	SEQ ID #	EC ₅₀ en el receptor de glucagón (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GLP-1 (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GIP (nM)
Gln	10	0,006	0,010	0,005
Gln	18	0,005	0,010	0,004
Glu	29	1,501	0,008	0,017
Ile	30	no activo	0,250	0,423
Met	31	0,030	0,002	0,005
Leu	32	no activo	0,388	0,730
Hse	33	0,015	0,002	0,004
acetil Orn	34	0,368	0,001	0,020
Ala	35	0,073	0,002	0,006
Acetil Dab	36	0,009	0,003	0,014
Val	37	0,029	0,002	0,002
NorVal	38	0,055	0,002	0,004
acetil Lys	39	0,543	0,010	0,336
Nle	40	0,068	0,002	0,004
Met(O) ₂	41	0,592	0,002	0,067
Met(O)	42	0,042	0,001	0,006

Hse = homoserina; NorVal = norvalina; Met(O) = sulfóxido de metionina; acetil Orn = N-acetil ornitina, en la que el nitrógeno de la cadena lateral está acetilada; acetil Dab = ácido N-acetil diaminobutanoico, en el que el nitrógeno de

la cadena lateral está acetilada; acetil Lys = N-acetil lisina, en la que el nitrógeno de la cadena lateral está acetilada; Met(O)₂ = metionina sulfona

EJEMPLO 9

[0490] Los análogos de la SEQ ID NO: 43 que varían en la posición 3 se produjeron, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 1 y se probaron in vitro para la actividad agonista en cada uno del receptor de GLP-1, receptor de glucagón y receptor de GIP, tal como se describe esencialmente en el Ejemplo 2: las EC₅₀ en el receptor de GLP-1 (GLP-1R), el receptor de glucagón (GR), y el receptor de GIP (GIPR) se proporcionan en la tabla 4.

TABLA 4

Aminoácido en la posición 3	SEQ ID #	EC ₅₀ en el receptor de glucagón (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GLP-1 (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GIP (nM)
Gln	10	0,006	0,010	0,005
Gln	43	0,005	0,010	0,004
Hse	48	0,016	0,003	0,004
NorVal	47	0,025	0,003	0,002
Val	45	0,026	0,006	0,005
Met(O)	46	0,089	0,003	0,018

Hse = homoserina; Norval = norvalina; Met (O) = sulfóxido de metionina;

EJEMPLO 10

[0491] Los efectos in vivo de los péptidos seleccionados de la Tabla 3 se evaluaron mediante la administración por vía subcutánea de 10 nmol/kg de péptido o un vehículo de control a ratones DIO que tenían o no el gen que codifica el receptor de GLP-1 bloqueado. El péptido se administró 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) durante 2 semanas. A los ratones se les suministró una dieta alta en grasas y cada grupo de ratones contenía 8 animales por grupo. El peso corporal promedio fue de ~52 g y los ratones eran machos de ~ 8 meses de edad.

[0492] El peso corporal y la ingesta de alimentos se midieron en los días que el péptido o un vehículo de control se administraron a los ratones. Se midieron los niveles de glucosa en sangre en ayunas (período de 6 horas de ayuno) una vez por semana en los días 0, 7 y 14. Algunos de los resultados se muestran en la Figura 1.

[0493] Como se muestra en la Figura 1, cada uno de los péptidos ensayados (péptido de SEQ ID NO: 10, péptido de la SEQ ID NO: 29, y el péptido de SEQ ID NO: 18) causó una disminución de al menos el 10% en el peso corporal en ratones DIO que no tenían el gen para el receptor de GLP-1 bloqueado antes del Día 10 y la pérdida de peso continuó hasta el Día 14.

EJEMPLO 11

[0494] Los efectos in vivo de los péptidos seleccionados de las Tablas 3 y 4 se evaluaron mediante la administración por vía subcutánea de 10 nmol/kg de péptido o un vehículo de control a ratones DIO. El péptido se administró 3 veces por semana (lunes, miércoles y viernes) durante 2 semanas. A los ratones se les suministró una dieta diabética y cada grupo de ratones contenía 8 animales por grupo. El peso corporal promedio fue de ~50 g y los ratones eran machos de ~ 6 meses de edad.

[0495] El peso corporal y la ingesta de alimentos se midieron en los días que el péptido o un vehículo de control se administraron a los ratones. Se analizó la composición corporal en los días 0 y 14. Se midieron los niveles de glucosa en sangre en ayunas una vez por semana en los días 0, 7 y 14. Los datos de este estudio se muestran en las Figuras 2-5.

EJEMPLO 12

[0496] Los análogos de la SEQ ID NO: 10 se produjeron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 y se analizaron in vitro para la actividad agonista en cada uno del receptor de GLP-1, receptor de glucagón y el receptor de GIP como esencialmente se describe en el Ejemplo 2. Las EC₅₀ en el receptor de GLP-1 (GLP-1R), el receptor de glucagón (GR), y el receptor de GIP (GIPR) se proporcionan en la tabla 2.

TABLA 2

SEQ ID #	Modificación de aminoácido (en relación a SEQ 10)	EC ₅₀ en el receptor de glucagón (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GLP-1 (nM)	EC ₅₀ en el receptor de GIP (nM)
10	ninguna	0,004	0,006	0,011

43	D28E	0,005	0,007	0,018
63	G29V	0,004	0,003	0,055
64	G29A	0,002	0,003	0,019
65	G29aib	0,002	0,003	0,005
aib, ácido amino isobutírico				

[0497] El uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o se contradiga claramente por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan "que incluyen, pero no limitado a") a menos que se indique lo contrario.

[0498] La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende meramente servir como un procedimiento abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo y cada punto final, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor y punto final por separado se incorporan en la memoria como si se hubieran mencionado individualmente en este documento.

LISTADO DE SECUENCIAS

0499]

<110> Richard D. DiMarchi

<120> ANÁLOGOS DE GLUCAGÓN QUE MUESTRAN ACTIVIDAD DE RECEPTOR DE GIP

<130> 32993-224956

<150> 61/662,868

<151> 2012-06-21

<150> 61/716,878

<151> 2012-10-22

<160> 565

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> glucagón de tipo natural

<400> 1

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 2

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> GIP humano natural

<220>
 <221> CADENA
 <222> (1)..(42)
 5 <400> 2
 Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 15 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
 35 40
 20 <210> 3
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(30)
 <223> GLP-1(7-36) amidado
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 3
 40 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 45 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
 20 25 30
 50 <210> 4
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(31)
 <223> GLP-1(7-37)
 <400> 4
 60 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15
 65 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
 20 25 30

5 <210> 5
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 5
 Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5 10
 15 <210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 6
 25 Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 1 5 10
 30 <210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 7
 40 Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala
 1 5
 45 <210> 8
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 <400> 8
 Lys Arg Asn Arg
 1
 55 <210> 9
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <400> 9
 Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 1 5 10

5 <210> 10
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 40

 45 <210> 11
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 60 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 65 <400> 11

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 15 <210> 12
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 12
 40 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55 <210> 13
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu

<220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 13

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 14
 <211> 41
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

<220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 14

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

60

<210> 15
 <211> 41
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

35 <210> 16
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

60 <400> 16
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Glu Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly

35 40

5 <210> 17
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 17
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

45 <210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 18

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 19
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 40 <400> 19
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala His Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55 <210> 20
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 21
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 22

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 22
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 35 Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45 <210> 23
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 23
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Xaa Ala Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 24
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 24
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 25
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 25
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp His
 1 5 10 15
 35 Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45 <210> 26
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 26

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

 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 15 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 20 35

 <210> 27
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 40 espaciador gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 45 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 50 <223> Amidación C-terminal

 <400> 27

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

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

 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 65 <210> 28
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

25

<400> 28

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

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

35

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

40

<210> 29
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

65

<400> 29

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

1 5 10 15

5 Arg Ala Ala Gln Glu Phe val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10

<210> 30
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
30 espaciador gamma-Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
35 <223> Amidación C-terminal

<400> 30

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

Arg Ala Ala Gln Glu Phe val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

45

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50

<210> 31
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Péptido sintético

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un

espaciador gamma-Glu

```

5  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (39)..(39)
    <223> Amidación C-terminal

    <400> 31

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

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

    Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
    35

20

    <210> 32
    <211> 39
    <212> PRT
25 <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Péptido sintético

30

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (2)..(2)
    <223> Xaa es AIB
35

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (10)..(10)
    <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
40 espaciador gamma-Glu

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (39)..(39)
45 <223> Amidación C-terminal

    <400> 32

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

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

55

    Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
    35

60

    <210> 33
    <211> 39
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial
65

    <220>
    <223> Péptido sintético

```

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa es Homoserina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 33

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 35

<210> 34
 <211> 39
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 50 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 55 <223> Xaa es acetil ornitina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 60 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 65 <223> Amidación C-terminal

<400> 34

1 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 5 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 15 <210> 35
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 35
 40 His Xaa Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 45 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 55 <210> 36
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)

<223> xaa es ácido acetil diaminobutanoico
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 36
 15 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 20 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35
 <210> 37
 <211> 39
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 40 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 45 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 37
 55 His Xaa Val Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 65 35
 <210> 38
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norvalina

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 38
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 45 <210> 39
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es acetyl lisina

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 39
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 40
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norleucina

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

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

65 <210> 41
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es metionina sulfona

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 41
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 42
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es metionina sulfóxido

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 42
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 43
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-
 Glu
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 40 <400> 43
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55 <210> 44
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 10
 <400> 44
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 20
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 25
 <210> 45
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50
 <400> 45
 His Xaa Val Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65
 <210> 46
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es metionina sulfóxido

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 46

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

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 47
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es norvalina

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 47

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15 <210> 48
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es homoserina

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
espaciador gamma-Glu

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

45 <400> 48

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

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

60 <210> 49
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

65 <220>
<223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 10 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 15 <223> Amidación C-terminal
 <400> 49
 20 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Ala Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 25 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 35 40
 30
 <210> 50
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 50 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 55
 <400> 50
 60 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Ala Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

5 <210> 51
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 20 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 25 <223> Amidación C-terminal

 <400> 51
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 30 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 35 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 40 <210> 52
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 60 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 65 <400> 52
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

15 <210> 53
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un

30 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 53

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

55 <210> 54
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un

espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 54

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

20

<210> 55
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

45

<400> 55

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

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

55

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

60

<210> 56
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 10 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

 Ala Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 30 35 40

 <210> 57
 <211> 41
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 40

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 50 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 55 <223> Amidación C-terminal

 <400> 57
 60 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 65 20 25 30

 Ser Ala Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

5 <210> 58
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 58
 30 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 40 Ser Gly Ala Ala Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 45 <210> 59
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 59

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Ala Pro Ser Lys Gly
 35 40
 <210> 60
 <211> 41
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 25 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 30 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu-gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 35 <223> Amidación C-terminal
 <400> 60
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Ala Ser Lys Gly
 35 40
 50
 <210> 61
 <211> 41
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu-gamma-Glu

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ala Lys Gly
 35 40

25 <210> 62
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 62

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

55 <210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35

 <210> 64
 <211> 39
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 45 espaciador gamma-Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 50 <223> Amidación C-terminal

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

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Ala Gly Pro Ser
 60 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65

 <210> 65
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 65
 30 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Xaa Gly Pro Ser
 35 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 40 35
 <210> 66
 <211> 39
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o
 65 alquilo C12 a C18
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp

 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 distinto de Gly, Pro, y Ser; por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa
 10 disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys o Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa es Arg, His, Gln
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg or Ala
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es Ala o aminoácido alfa, alfa disustituido
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa
 30 disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 35 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 40 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 45 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 50 <223> Xaa es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 55 <223> Xaa es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 60 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys)

 <400> 66

 65 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser

20

25

30

5 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 67
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, opcionalmente, una His o derivado de His

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa disustituido (por ejemplo, AIB)

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en Glu, Ala, Leu, Ile, Nle, Val, NorVal, homoserina, Met, metionina sulfóxido, metionina sulfona, acetyl-Orn, ácido acetyl-diaminobutanoico, acetyl-Lys

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; (por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys)

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa es Arg, His, Gln

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Xaa es Arg o Ala

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa es Ala o aminoácido alfa, alfa disustituido

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa es Ala o aminoácido alfa, alfa disustituido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 5 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa
 disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys)

 <400> 67

 40 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser
 45 20 25 30

 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 50 35

 <210> 68
 <211> 10
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 60 <400> 68

 Gly Pro Ser Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
 1 5 10

 65
 <210> 69
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 15 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 20 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
 espaciador gamma-Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 25 <223> Xaa es Glu o Asp
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 30 <223> Xaa es Glu o Asp
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 35 <223> Xaa es Glu o Asp
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 40 <223> Amidación C-terminal
 <400> 69
 45 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Xaa Gly Gly Pro Ser
 50 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 55 35
 <210> 70
 <211> 39
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Glu, Ala, Leu, Ile, Nle, Val, NorVal, homoserina, Met, metionina sulfóxido, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico, acetil-Lys
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un espaciador gamma-Glu
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa es Glu o Asp
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Glu o Asp
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Glu o Asp
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 35 <400> 70
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Xaa Glu
 1 5 10 15
 40 Arg Arg Ala Gln Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Xaa Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50 <210> 71
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es aminoácido ácido, aminoácido básico, o aminoácido hidrófobo, opcionalmente, Glu, Nle, o Orn

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Glu o Asp

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser; por ejemplo, Glu, Ala, aminoácido alfa, alfa disustituido (por ejemplo, AIB), His, Lys o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (17)..(17)
 <223> Xaa es Arg, His, Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es Ala o aminoácido alfa, alfa disustituido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa se selecciona del grupo que consiste en: aminoácido alfa, alfa disustituido (por ejemplo, AIB) o Gln o His, Lys, o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido (opcionalmente, Asp o Glu)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es alifático, por ejemplo, Ala o Gly o AIB o Val

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa es un aminoácido alifático pequeño, por ejemplo, Ala o Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 65 <222> (35)..(35)

<223> xaa es Ala o un aminoácido básico (opcionalmente, Arg o Lys)

<400> 71

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

10 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
35

15

<210> 72
<211> 39
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es aminoácido ácido, aminoácido básico, o aminoácido hidrófobo,
35 opcionalmente, Glu, Nle, o Orn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
40 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C16 a través de un
espaciador gamma-Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
45 <222> (15)..(15)
<223> Xaa es Glu o Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
50 <222> (21)..(21)
<223> Xaa es Glu o Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
55 <222> (28)..(28)
<223> Xaa es Glu o Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
60 <222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 72

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

ES 2 602 486 T3

Arg Arg Ala Gln xaa Phe val Gln Trp Leu Leu Xaa Gly Gly Pro Ser
20 25 30

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 73
<400> 73
000
15 <210> 74
<400> 74
000
20 <210> 75
<400> 75
000
25 <210> 76
<400> 76
000
30 <210> 77
<400> 77
000
35 <210> 78
<400> 78
000
40 <210> 79
<400> 79
000
45 <210> 80
<400> 80
000
50 <210> 81
<400> 81
000
55 <210> 82
<400> 82
000
60 <210> 83
<400> 83
000
65 <210> 84
<400> 84
000

	<210>	85
	<400> 000	85
5	<210>	86
	<400> 000	86
10	<210>	87
	<400> 000	87
15	<210>	88
	<400> 000	88
20	<210>	89
	<400> 000	89
25	<210>	90
	<400> 000	90
30	<210>	91
	<400> 000	91
35	<210>	92
	<400> 000	92
40	<210>	93
	<400> 000	93
45	<210>	94
	<400> 000	94
50	<210>	95
	<400> 000	95
55	<210>	96
	<400> 000	96
60	<210>	97
	<400> 000	97
65	<210>	98
	<400>	98

000
 <210> 99
 5 <400> 99
 000
 <210> 100
 <211> 39
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #29
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 30 espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 35 <223> Amidación C-terminal
 <400> 100
 40 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50
 <210> 101
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #30
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 101

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35

 <210> 102
 <211> 31
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #34

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal

 55 <400> 102

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

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

 65 <210> 103
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #36

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

30

<400> 103
 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

35

Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25

40

<210> 104
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #37

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 104
 10 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 15 20 25

 <210> 105
 <211> 29
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #44
 30

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es ácido alfa-dimetil imidiazol acético (DMIA)
 35

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 40

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 45 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 50

 <400> 105
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 55 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 60 20 25

 <210> 106
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65

 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #49
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 15 espaciador dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 25
 <400> 106
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 30 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser
 35 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 40 35
 <210> 107
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #53
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 65 espaciador dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 107

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 20 <210> 108
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #54

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador dipéptido

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 55 <400> 108

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

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

 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 109
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #61
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 35
 <400> 109
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 40
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50
 <210> 110
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #62
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 110
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30 <210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #63

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 111

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

5 <210> 112
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #64

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 112

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

45 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25

50 <210> 113
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #65

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

15 <400> 113
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

30 <210> 114
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Péptido sintético

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

<400> 114

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

65 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 115

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 115
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

35 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

40 <210> 116
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 116

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

10

<210> 117
<211> 29
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
30 espaciador de dipéptido

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
35 <223> Amidación C-terminal

<400> 117

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

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

45

<210> 118
<211> 29
<212> PRT
50 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

55

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

<220>
5 <221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

<400> 118

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

15 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

<210> 119
20 <211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
25 <223> Péptido sintético

<220>
30 <221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
35 <221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

<220>
40 <221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

<220>
45 <221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 119

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
60 35

<210> 120
65 <211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a PEG

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 120
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

45 <210> 121
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 121
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 20 <210> 122
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Unido covalentemente a a PEG
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 122
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 60 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40

<210> 123
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 35
 <400> 123
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 40
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 50
 <210> 124
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 10 <223> Unido covalentemente a PEG

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 15 <223> Amidación C-terminal

<400> 124
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 20 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 30 35 40

<210> 125
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 125
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 65 1 5 10 15

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

5

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

10

<210> 126
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

35

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Amidación C-terminal

40

<400> 126

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

45

Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
20 25 30

50

<210> 127
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55

<220>
<223> Péptido sintético

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> d-Ser

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un

espaciador de aminoácido ácido

```

5  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (20)..(20)
    <223> Xaa es AIB

10 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (31)..(31)
    <223> Amidación C-terminal

    <400> 127

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

20 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
    20      25      30

    <210> 128
    <211> 39
25 <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Péptido sintético
30

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (2)..(2)
35 <223> d-Ser

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (10)..(10)
40 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
    espaciador de aminoácido ácido

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
45 <222> (20)..(20)
    <223> Xaa es AIB

    <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (39)..(39)
50 <223> Amidación C-terminal

    <400> 128

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

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

    Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
    35

65 <210> 129
    <211> 39

```

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 129
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 45 <210> 130
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 130

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 131
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Péptido sintético
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 40 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 131
 45 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 50 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60 <210> 132
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 20 <400> 132
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 35 <210> 133
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 65 <400> 133
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 134
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 134
His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 135
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 135
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 25
 <210> 136
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 50
 <400> 136
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 65
 <210> 137
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 137
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

30 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

40 <210> 138
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

<400> 138

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 15 <210> 139
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 40 <400> 139
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 55 <210> 140
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 140
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 141
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 141
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 142

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 142
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 35 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 40 <210> 143
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #29
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 aminoácido ácido
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 143

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 144
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 144

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 145
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<223> Análogo #34
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 145
 20 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 25 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 146
 30 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <223> Análogo #36
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 45 <223> d-Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 50 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 55 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 60 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 146
 65 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

	Arg	Arg	Ala	Xaa	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr
				20					25				

5

<210> 147
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Péptido sintético

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #37

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

40

<400> 147

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

45

	Arg	Arg	Ala	Xaa	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr
				20					25				

50

<210> 148
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <223> Péptido sintético

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #44

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es ácido alfa-dimetil imidiazol acético (DMIA)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 10 aminoácido ácido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 15 <223> Amidación C-terminal
 <400> 148
 20 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 25
 <210> 149
 <211> 39
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #49
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 50 dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 149
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 65
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 5
 <210> 150
 <211> 39
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #53
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 40
 <400> 150
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 45
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55
 <210> 151
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #54
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 20 <400> 151
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 25 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Lys Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 <210> 152
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #61
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 152

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15 <210> 153
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #62

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

50 <400> 153

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

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

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

65 <210> 154
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #63

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

25

<400> 154
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

30

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

35

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

40

<210> 155
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #64

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 155
 10 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 15 20 25

 <210> 156
 <211> 39
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #65
 30

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 40 aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 45

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50

 <400> 156
 55 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 60 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65

 <210> 157
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 15 dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 20 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 25 <223> Amidación C-terminal
 <400> 157
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Lys Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 30 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 35 20 25
 <210> 158
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 55 dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 60 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 65 <223> Amidación C-terminal
 <400> 158

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

5 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

10 <210> 159
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

40 <400> 159
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

45 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

50 <210> 160
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Péptido sintético

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 160
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 15
 <210> 161
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 45
 <400> 161
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 50
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25
 55
 <210> 162
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Acilado con a grupo acilo C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 162
 20 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 30 35

 <210> 163
 <211> 39
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador
 50 aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 55 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 60 <223> Unido covalentemente a PEG

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 65 <223> Amidación C-terminal

 <400> 163

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 5 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 164
 <211> 41
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 25 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 30 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 35 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador
 aminoácido ácido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 40 <223> Amidación C-terminal
 <400> 164
 45 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 50 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 55
 <210> 165
 <211> 41
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador aminoácido ácido
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 165
 25 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 30 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40
 <210> 166
 <211> 40
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 60 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 166
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

20 <210> 167
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 167
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 60 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 168

<211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador aminoácido de ácido

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 168
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

35 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 20 25 30

40 <210> 169
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 169

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

Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
20 25 30

10

<210> 170
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> d-Ser

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de

30 aminoácido ácido

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
35 <223> Xaa es AIB

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
40 <223> Amidación C-terminal

<400> 170

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

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55

<210> 171
<211> 39
<212> PRT
60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 171

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30

<210> 172
 <211> 39
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 55 <223> Amidación C-terminal

<400> 172

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

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

65

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 173
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 173
 35 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45

 50 <210> 174
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 65 dipéptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 174
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 175
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 175

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

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 176
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 176
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

45 <210> 177
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 177
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25

15 <210> 178
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

40 <400> 178
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

55 <210> 179
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 10
 <400> 179
 His xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 25 <210> 180
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 180
 Tyr xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 60 Gln Ala Ala xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 181
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido
 20
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 30
 <400> 181
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 35
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 40
 <210> 182
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-261
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Aib
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es Aib
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Grupo acilo graso C12-C18 unido covalentemente a Lisina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 182
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 20
 <210> 183
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Polipéptido sintético
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-278
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Aib
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es Aib
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Grupo acilo graso C12-C18 unido covalentemente a lisina
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 50
 <400> 183
 55
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 65
 <210> 184
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-384

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 25 <223> Xaa es AIB

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 184

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

 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45
 <210> 185
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-384

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de
 dipéptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 10 <223> Amidación C-terminal

<400> 185

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

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30 <210> 186
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 186

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

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 187
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 30
 <400> 187
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 35
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 45
 <210> 188
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Covantly bound to a C12-C18 succinoyl
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 188
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 20 <210> 189
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un succinoilo C12-C18 a través de un espaciador
 beta-Ala
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 189
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 55 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 65 <210> 190
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a a C12-C18 succinoyl

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 190
Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

40 <210> 191
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es 4-amino-Phe

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> 4-amino-Phe covalently bound un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 191
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 192
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 4-amino-Phe está unido covalentemente a a succionoilo C12-C18
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 192
 55 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 60 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 193
 <211> 41

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 193
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
 35 40

 45 <210> 194
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es 4-amino Phe

 65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> 4-amino Phe Unido covalentemente a C12-C18 succinoyl

 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 194
 5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
 35 40

 <210> 195
 <211> 39
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 35 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 40 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a
 través de un espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 45 <223> Amidación C-terminal

 <400> 195
 50 His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60

 <210> 196
 <211> 39
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 25 <400> 196
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 40 <210> 197
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 197

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 198
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a C12-C18 succinoyl
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 198
 45 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55 <210> 199
 <211> 39
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 5 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 199

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35

<210> 200
 <211> 39
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético
 35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 40 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 45 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 200

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 65 35

<210> 201
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 25 <400> 201
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 40 <210> 202
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 202

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

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 203
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 203
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

50 <210> 204
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a C12-C18 succinoyl

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 204
 5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 <210> 205
 <211> 41
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 25 <223> Péptido sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 35 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH2-CH2-[-O-CH2-CH2-]n-
 COO-}, en la que n es 2
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 205
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 <210> 206
 60 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Péptido sintético

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 10 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH2-CH2-[-O-CH2-CH2-]n-
 COO-}, en la que n es 4

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 206

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

30

<210> 207
 <211> 41
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 50 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH2-CH2-[-O-CH2-CH2-]n-
 COO-}, en la que n es 8

<220>
 55 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 207

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

5 <210> 208
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a dos grupos acilo graso C12-C18, en los que cada grupo acilo graso C12-C18 está unido al espaciador de Lys a través de un espaciador de aminoácido ácido

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 208

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

45 <210> 209
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a dos grupos acilo graso C12-C18, en los que cada grupo acilo graso C12-C18 está unido al espaciador de Lys a través de un espaciador de aminoácido ácido

65 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 209
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 20 <210> 210
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18, que está unido
 covalentemente a un espaciador de aminoácido ácido, que está unido
 covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 210
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60 <210> 211
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 15 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 211
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 25 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 30 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 35 40

<210> 212
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a Cys, que está unido covalentemente a a través
 de un espaciador de aminoácido ácido, que está unido covalentemente a un
 55 grupo acilo graso C12-C18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 60 <223> Amidación C-terminal

<400> 212
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 65 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
--	----	----	----

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

10 <210> 213
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un espaciador de Cys, que está unido a un espaciador de aminoácido ácido, que está unido a un grupo acilo graso C12-C18

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a SEQ ID NO 212 a través de un espaciador de Cys que está unido por disulfuro a una segunda Cys, cuya segunda Cys está unida a Lys en la posición 40 de SEQ ID NO 212 y está unida a un espaciador de aminoácido ácido que, a su vez, está unido a un grupo acilo graso C12-C18

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 213

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

55 <210> 214
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a Cys, que está unido a un espaciador de
 5 aminoácido ácido, que está unido a un grupo acilo graso C16 y el azufre de la
 Cys está unida por tioéter a un péptido de SEQ ID NO: 282 a través de una Lys
 en la posición 40

 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 214
 15 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 25 35 40

 <210> 215
 <211> 41
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 40 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 45 <223> Unido covalentemente a Cys, que está unido a un espaciador de
 aminoácido ácido, que está unido a grupo acilo graso C12-C18, y el azufre de
 la Cys es disulfuro unido a una segunda Cys, cuya segunda Cys está unida a un
 péptido de SEQ ID NO: 282 a través de lisina en la posición

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 55 <400> 215
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

<210> 216
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 25
 <400> 216
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 40
 <210> 217
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 217
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 20
 <210> 218
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 218
 55
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 60
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 <210> 219

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 35 <400> 219
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 40 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 50 <210> 220
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a a C12-C18 succinoyl
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 220
 5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 <210> 221
 <211> 41
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 35 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 40 <223> Amidación C-terminal

 <400> 221
 45 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 55 <210> 222
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido Unido covalentemente a a un grupo acilo o alquilo C10 a C26

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala, Arg o Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa está ausente o es Gly (por ejemplo cuando la posición 10 no es Tyr) o es un aminoácido Unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10-C26

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (41)..(41)
 <223> Opcionalmente presente, cuando el residuo en la posición 40 es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10-C26, Xaa es Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 222

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

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

60 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa
 35 40

65 <210> 223
 <211> 41
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a a un grupo acilo o alquilo C10 a C26
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa está ausente o es Gly (por ejemplo cuando la posición 10 no es Tyr) o es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10-C26
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Opcionalmente presente, cuando el residuo en la posición 40 es un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10-C26, entonces
 45 Xaa es Gly
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 50 <223> Amidación C-terminal
 <400> 223
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 55 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 60 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa
 35 40
 65
 <210> 224
 <211> 41
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 15 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 224
 25 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 35 40
 <210> 225
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(29)
 50 <223> como mínimo un aminoácido es un aminoácido unido covalentemente a un
 grupo acilo o alquilo C10 a C26
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 55 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 60 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 65 <223> Xaa es Lys o Tyr
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Thr o Gly

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 25 <400> 225
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 30 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Xaa
 20 25

 35 <210> 226
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Lys unido covalentemente a a un grupo acilo o alquilo C10-C26

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

15

<400> 226
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

20

Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Xaa
 20 25

25

<210> 227
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Péptido sintético

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido Unido covalentemente a a un grupo acilo o alquilo C12-C18

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly,Pro, y Ser

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)
 <223> Xaa es es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala o Gly

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 227
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

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

 40 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 35

 45 <210> 228
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a a un grupo acilo o alquilo C12 a C18

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, an aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 35 <400> 228
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 40 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50 <210> 229
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o Gln analog
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10 a C26
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly,Pro, y Ser
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 45
 <400> 229
 50 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 55 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25
 60 <210> 230
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10 a C26

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

50 <400> 230
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

55 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25

60 <210> 231
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente,
 Glu

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido Unido covalentemente a un grup acilo o
 alquilo C12 a C18

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido, opcionalmente cualquier aminoácido
 distinto de Gly, Pro o Ser

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala o Gly

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 65 <400> 231

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

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

5 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
35

10

<210> 232
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a a un grupo acilo o

30 alquilo C12 a C18

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
35 <223> Xaa es Glu, an aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
40 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
45 <223> Xaa es AIB o Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
50 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
55 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
60 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
65 <223> Xaa es Gly o Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 232
 5 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 10 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 233
 <211> 29
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 35 <223> Xaa es un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es
 Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 40 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o
 alquilo C10 a C26

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 45 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 distinto de Gly, Pro, y Ser

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)

<223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 233
 20 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 25 20 25
 <210> 234
 <211> 29
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 40 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 45 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a a un grupo acilo o
 alquilo C10 a C26
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 20
 <400> 234
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 25
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25
 30
 <210> 235
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo,
 opcionalmente, es Glu o Gln
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido Unido covalentemente a un grupo acilo o
 55 alquilo C12 a C18
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 60 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 distinto de Gly, Pro, y Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 65 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 5 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala o Gly
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 35
 <400> 235
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 40
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 35
 50
 <210> 236
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo,
 opcionalmente, es Glu o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, un aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 236

50 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60

<210> 237
 <211> 29
 <212> PRT
 65 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es Glu o Gln

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10 a C26

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 60 <400> 237

65 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa

20

25

5	<210> 238 <211> 29 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Péptido sintético
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (3)..(3) <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es Glu o Gln
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Xaa es Tyr o un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C10 a C26
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (16)..(16) <223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (18)..(18) <223> Xaa es Arg o Ala
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (20)..(20) <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (21)..(21) <223> Xaa es Asp o Glu
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (27)..(27) <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (28)..(28) <223> Xaa es Ala, Asp o Glu
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (29)..(29) <223> Xaa es Gly o Thr
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (29)..(29)

<223> Amidación C-terminal
 <400> 238
 5 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 10 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25
 <210> 239
 <211> 41
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 25 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 30 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 35 <223> Amidación C-terminal
 <400> 239
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 50
 <210> 240
 <211> 41
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

<220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 240

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

<210> 241
 <211> 40
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

<220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 241

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

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

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40

<210> 242
 <211> 39
 65 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 20 <400> 242
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 30 Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
 35

 35 <210> 243
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 60 <400> 243
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

35 40

5 <210> 244
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a través de una alfa amina a un espaciador de aminoácido ácido, que está unido a un grupo acilo graso C12-C18 y el espaciador de Lys está unido a través de una épsilon amina a un aminoácido ácido que está unido a grupo graso C12-C18

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 244

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

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

50 <210> 245
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 245
 5 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 <210> 246
 <211> 41
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 35 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador
 de Lys está unido a (1) grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador
 de un aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 40 <223> Amidación C-terminal

 <400> 246
 45 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 <210> 247
 <211> 41
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 65

 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de
 hidroxilo de Tyr de cadena lateral

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 15 <400> 247
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Tyr Gly
 35 40

 30 <210> 248
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-345

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18

 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 248
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 60 1 5 10 15

 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

5 <210> 249
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-347

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 249

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

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

 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

 50 <210> 250
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <223> Péptido sintético

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-349

 65 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a 40kDa PEG via thioether made by reaction of
 peptide with haloacetyl-activated PEG
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 250
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 30
 <210> 251
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-351
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a 40kDa PEG via thioether made by reaction of
 peptide with haloacetyl-activated PEG
 60
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18
 65
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 251

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

5 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

15 <210> 252
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-364

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado con un grupo acilo graso C12-C18

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 252

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

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

60 <210> 253
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (10)..(10)
 <223> 4-amino-Phe unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador que comprende dos residuos ácidos
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 253
 25 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 30 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 35
 <210> 254
 <211> 41
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Péptido sintético
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (40)..(40)
 <223> 4-amino-Phe unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador que comprende dos residuos ácidos
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 254

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
 35 40

15 <210> 255
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador que comprende un residuo ácido

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 255

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

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60 <210> 256
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> 4-amino-Phe unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador que comprende un residuo ácido

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 256
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 257
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> 4-amino-Phe Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador que comprende un residuo ácido

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

65 <400> 257
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 258
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador que comprende un residuo ácido

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 258

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

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50 <210> 259
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador que comprende un residuo ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 259
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Lys Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 260
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un residuo ácido
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 260
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60 <210> 261
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un residuo ácido

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15

<400> 261

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

20

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

25

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30

<210> 262
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Péptido sintético

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un residuo ácido

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

55

<400> 262

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

60

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

65

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

<210> 263
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 20 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH₂-CH₂-[-O-CH₂-CH₂-]n-
 COO-}, en la que n es 2
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 263
 30 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 35 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 40 35 40
 <210> 264
 <211> 41
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 60 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH₂-CH₂-[-O-CH₂-CH₂-]n-
 COO-}, en la que n es 4
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 264

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

15 <210> 265
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador que comprende un ácido amido miniPEG y un aminoácido ácido, en el
 que el ácido amido miniPEG tiene una estructura {-N-CH2-CH2-[-O-CH2-CH2-]n-
 35 COO-}, en la que n es 8

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 265

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

55 <210> 266
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a dos grupos acilo graso C12-C18, en los que cada grupo acilo graso C12-C18 está unido al espaciador de Lys a través de un espaciador que comprende un residuo ácido

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 266
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30 <210> 267
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador de Lys está unido a dos grupos acilo graso C12-C18, en los que cada grupo acilo graso está unido al espaciador de Lys a través de un espaciador que comprende un residuo ácido

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 267
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

<210> 268
 <211> 39
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18, que está unido
 20 covalentemente a un espaciador que comprende un residuo ácido, que está unido
 covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 268

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

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 35 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 40 35

 <210> 269
 <211> 40
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 60 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 65 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador
 que comprende un residuo ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 269
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 20 <210> 270
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a Cys, que está unido covalentemente a aun
 residuo ácido, que está unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 270
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 60 <210> 271
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Cys, que está unido a un residuo ácido, que está unido a un grupo acilo graso C12-C18

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a SEQ ID 270 a través de un espaciador de Cys que es disulfuro unido a una segunda Cys, cuya segunda Cys está unida a Lys en la posición 40 de SEQ ID 270 y está unida a un residuo ácido, que, a su vez, está unido a un grupo acilo graso C12-C18

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

20

<400> 271

25

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

30

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

35

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

40

<210> 272
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a Cys, que está unido a un residuo ácido, que está unido a un grupo acilo graso C12-C18 y el azufre de la Cys está unida por tioéter a un péptido de SEQ ID NO: 282 a través de Lys en la posición 40

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

65

<400> 272

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

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

5

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

10

<210> 273
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a Cys, que está unido a un residuo ácido,
que está unido a un grupo acilo graso C12-C18, y el azufre de la Cys está
30 unido por disulfuro a una segunda Cys, cuya segunda Cys está unida a un
péptido de SEQ ID NO: 282 a través de una Lys en la posición 40

<220>
<221> MISC_FEATURE
35 <222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

<400> 273

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

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
45 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
50 35 40

<210> 274
<211> 41
<212> PRT
55 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador
que comprende dos residuos ácidos

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

10 <400> 274

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

25 <210> 275
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Péptido sintético

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador
que comprende dos residuos ácidos

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

50 <400> 275

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

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

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

65 <210> 276
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador
15 que comprende dos residuos ácidos

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
20 <223> Amidación C-terminal

<400> 276

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

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

35 <210> 277
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador
55 que comprende dos residuos ácidos

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
60 <223> Amidación C-terminal

<400> 277

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

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Ala Gly Pro Ser

	20	25	30
--	----	----	----

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

10 <210> 278
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador
que comprende un residuo ácido

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 278
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35 40

50 <210> 279
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador
que comprende un residuo ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 279
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 280
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador
 que comprende dos residuos ácidos
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 280
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40
 60 <210> 281
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un espaciador de Lys, en el que el espaciador
 10 de Lys está unido a través de la alfa amina a un espaciador de residuo ácido,
 que está unido a un grupo acilo graso C12-C18 y el espaciador de Lys está
 unido a través de la epsilon amina a un residuo ácido que está unido a acilo
 graso C12-C18
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 20
 <400> 281
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 25
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 35
 <210> 282
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 282
 55 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 65
 <210> 283
 <211> 41

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 25 <400> 283
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 40 <210> 284
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 284

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

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

10 <210> 285
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de dipéptido

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 285
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ala Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

50 <210> 286
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 286
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 287
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 287
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60 <210> 288
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 288
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30 <210> 289
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

60 <400> 289
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 290
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 290
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50 <210> 291
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido
<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es AIB
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 10 <400> 291
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 15 Arg Ala Xaa Ala Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 25 <210> 292
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 60 <400> 292
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 293
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 293

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

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50 <210> 294
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 10
 <400> 294
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 25 <210> 295
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 295
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Xaa Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 296
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 296
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 35 His Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45 <210> 297
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 297

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15 <210> 298
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de aminoácido ácido

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 298

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 299
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 5 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 10 <223> Amidación C-terminal

 <400> 299

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35

 <210> 300
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30

 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 45 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50

 <400> 300

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

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

 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 65 <210> 301
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Homoserina

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 20 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 25 <223> Amidación C-terminal

<400> 301
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 30 1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 35 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

40

<210> 302
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Péptido sintético

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es acetyl ornitina

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 65 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)

<223> Amidación C-terminal
 <400> 302

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15

<210> 303
 <211> 39
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 35 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 40 <223> Amidación C-terminal

<400> 303

45 His Xaa Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

55

<210> 304
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Péptido sintético

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 5 <223> Xaa es ácido acetyl diaminobutanoico

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 10 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 304

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

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 305
 <211> 39
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 50 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 55 <223> Amidación C-terminal

<400> 305

60 His Xaa Val Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 306
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norvaline

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 306
 35 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45
 50 <210> 307
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es acetyl lisina

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)

<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 307

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 308
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norleucina

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de aminoácido ácido

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 308

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

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 309
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Péptido sintético

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es metionina sulfona

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

30 <400> 309
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

45 <210> 310
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Péptido sintético

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es metionina sulfóxido

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 310
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 311
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 311

45 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60 <210> 312
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 65 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 15 <400> 312
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 30 <210> 313
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 55 <400> 313
 His Xaa Val Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 314

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es metionina sulfóxido
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 314
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 35 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45 <210> 315
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norvaline
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 315
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 316
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es homoserina
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 316
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 317
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

20 <400> 317

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

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

35 <210> 318
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un espaciador de dipéptido

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

60 <400> 318

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

5
<210> 319
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Péptido sintético

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de dipéptido

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

30
<400> 319

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

35
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

40
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

45
<210> 320
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Péptido sintético

55
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de dipéptido

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

<400> 320

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

15 <210> 321
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
espaciador de dipéptido

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 321

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

55 <210> 322
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 5 espaciador de dipéptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 10 <223> Amidación C-terminal

 <400> 322

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

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 25
 <210> 323
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 45 espaciador de dipéptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 50
 <400> 323

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

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ala
 20 25 30
 60
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 65 <210> 324
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 15 espaciador de dipéptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 324
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 25 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 30 20 25 30
 Ala Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 35 40

<210> 325
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Péptido sintético

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 55 espaciador de dipéptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

60

<400> 325
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 65 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Ala Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 5
 <210> 326
 <211> 41
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 25 espaciador de dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 30 <223> Amidación C-terminal
 <400> 326
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 35 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 40 20 25 30
 Ser Gly Ala Ala Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 45
 <210> 327
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 65 espaciador de dipéptido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)

<223> Amidación C-terminal
 <400> 327

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

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

Ser Gly Ala Pro Ala Pro Ser Lys Gly
 35 40

15

<210> 328
 <211> 41
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 35 espaciador de dipéptido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 40 <223> Amidación C-terminal

<400> 328

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

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Ala Ser Lys Gly
 35 40

55

<210> 329
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Péptido sintético

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 5 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de dipéptido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 329
 15 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ala Lys Gly
 25 35 40

 <210> 330
 <211> 39
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 45 espaciador de aminoácido ácido

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 50 <223> Amidación C-terminal

 <400> 330
 55 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Val Gly Pro Ser
 60 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65
 <210> 331
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 331
 25 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Ala Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 35
 <210> 332
 <211> 39
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 50 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 55 <223> Unido covalentemente a un grupo acilo graso C12-C18 a través de un
 espaciador de aminoácido ácido
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 60 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 65 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 332

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15 <210> 333
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Péptido sintético
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #29
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 40 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 333

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 45 1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 50 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

55 <210> 334
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 334
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 30
 <210> 335
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #34
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 335
 60 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 336

<211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #36
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 336
 35 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 40 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 45 <210> 337
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #37
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 337
 10 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 15 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 <210> 338
 <211> 29
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #44
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa es ácido alfa-dimetil imidazol acético (DMIA)
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 338
 Xaa Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 60 <210> 339
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #49

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

25 <400> 339
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

40 <210> 340
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Péptido sintético

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #53

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 340
 5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Val Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 341
 <211> 39
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #54
 30
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50
 <400> 341
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Lys Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 342
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #61

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

30

<400> 342
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

35

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

40

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

45

<210> 343
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Péptido sintético

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #62

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 343

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

 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 15 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 20 <210> 344
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #63

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 344
 50 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 60 35

 65 <210> 345
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #64

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

<400> 345

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

35 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

40 <210> 346
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #65

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)

<223> Amidación C-terminal

<400> 346

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15

<210> 347
<211> 29
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

40

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

45

<400> 347

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

50

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

55

<210> 348
<211> 29
<212> PRT
60 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 5 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 10 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 15 <223> Amidación C-terminal

<400> 348
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 20 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 25 20 25

<210> 349
 <211> 29
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 349
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 60 1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 65 20 25

<210> 350
 <211> 29
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 15 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 20 <223> Amidación C-terminal
 <400> 350
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 25 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 30 20 25
 <210> 351
 <211> 29
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 351
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 65 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

5 <210> 352
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 352
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 35 1 5 10 15

 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 40 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 45 35

 50 <210> 353
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 5 <223> Unido covalentemente a PEG

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 10 <223> Amidación C-terminal

<400> 353

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

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

25 <210> 354
 <211> 41
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 354

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

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

5 <210> 355
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Unido covalentemente a a PEG
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 35 <400> 355
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 40 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40
 50 <210> 356
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Péptido sintético
 <220>
 60 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 65 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 15 <400> 356
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 20 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 30 <210> 357
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Péptido sintético
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 357
 65 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

10 <210> 358
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Unido covalentemente a PEG

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

<400> 358

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

50 Gln Ala Ala xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

60 <210> 359
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 359
 20 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 25 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 360
 <211> 31
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 40 <223> d-Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 45 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 50 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 55 <223> C-terminal amiation
 <400> 360
 60 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 20 25 30
 <210> 361
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 361
 30 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 40

 45 <210> 362
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)

<223> Amidación C-terminal

<400> 362

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15

<210> 363
<211> 39
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40

<400> 363

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

45

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55

<210> 364
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60

<220>
<223> Péptido sintético

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 364
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 20
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 30
 <210> 365
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 365
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 65
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 366
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 366
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50 <210> 367
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 10 <400> 367
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 25 <210> 368
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Péptido sintético

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 368
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 55 1 5 10 15

 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 60

 65 <210> 369
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 369
 20 His Xaa Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

 35 <210> 370
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 60 <400> 370
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 5
 <210> 371
 <211> 40
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 35
 <400> 371
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 40
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 50
 <210> 372
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 372
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 20 <210> 373
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 373
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60 <210> 374
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 374
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 375
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 375

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Thr

	20	25
5	<210> 376 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Péptido sintético	
15	<220> <221> MISC_FEATURE <223> Análogo #29	
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> d-Ser	
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador	
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39) <223> Amidación C-terminal	
	<400> 376	
35	His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu 1 5 10 15	
40	Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser 20 25 30	
45	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35	
50	<210> 377 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> Péptido sintético	
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB	
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador	

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 377
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 378
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #34
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 378
 50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
 55 20 25 30
 <210> 379
 <211> 29
 60 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<223> Análogo #36
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 379
 25 His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 <210> 380
 <211> 29
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <223> Análogo #37
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 50 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 55 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 60 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 65 <223> Amidación C-terminal
 <400> 380
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

	1	5	10	15
--	---	---	----	----

5 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

10 <210> 381
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #44

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa es ácido alfa-dimetil imidiazol acético (DMIA)

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> d-Ser

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

45 <400> 381

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

50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

55 <210> 382
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #49

70 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 382
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 20
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 30
 <210> 383
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #53
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 383
 65
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 384
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #54

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 384

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

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 385
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Análogo #61

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 20
 <400> 385
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 25
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 35 <210> 386
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #62
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 386

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 387
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #63
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 387
 45 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55 <210> 388
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #64

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 25 <400> 388
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25
 30 <210> 389
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Péptido sintético
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Análogo #65
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 65 <400> 389
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 390
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 390
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Lys Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

45 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
20 25

50 <210> 391
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 391
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

15 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

20 <210> 392
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

50 <400> 392
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

55 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

60 <210> 393
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 393
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

20 Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

25 <210> 394
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 394
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

60 Arg Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr
 20 25

65 <210> 395
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 395
Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 396
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Unido covalentemente a PEG

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5 <400> 396
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 397
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 397
 50 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 55 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 60
 65 <210> 398
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Unido covalentemente a PEG

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 398
 30 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Cys
 35 40
 40

 45 <210> 399
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Unido covalentemente a PEG
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 399
 10 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 15 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 400
 <211> 40
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 400
 60 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 65 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

5 <210> 401
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 401

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

 40 <210> 402
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> d-Ser

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> C-terminal amiation

<400> 402

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

Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Arg Gly
20 25 30

10

<210> 403
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> d-Ser

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

35

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40

<400> 403

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

45

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

50

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55

<210> 404
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60

<220>
<223> Péptido sintético

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 404
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 30
 <210> 405
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 55
 <400> 405
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 406

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 406
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 35 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 45 <210> 407
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <223> Péptido sintético
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 407
 5 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 10 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 408
 <211> 39
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 35 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 40 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 45 <223> Amidación C-terminal

 <400> 408
 50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Arg Ala Xaa Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 60
 <210> 409
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 10 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 15 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 409

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

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 410
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

65 <400> 410

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

Arg Arg Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr
20 25

5

<210> 411
<211> 41
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

15

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

30

<400> 411

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

35

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

40

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

45

<210> 412
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Péptido sintético

55

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 412

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15 <210> 413
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 413

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

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

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60 <210> 414
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 10 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido natural

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 20 <400> 414
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

 25 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Thr
 20 25

 30 <210> 415
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Polipéptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-261

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es Aib

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es Aib

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 415

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

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

	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys 35 40		
10	<210> 416 <211> 40 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
15	<220> <223> Polipéptido sintético		
20	<220> <221> MISC_FEATURE <223> mt-278		
25	<220> <221> MOD_RES <222> (2)..(2) <223> Xaa es Aib		
30	<220> <221> MOD_RES <222> (20)..(20) <223> Xaa es Aib		
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (40)..(40) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (40)..(40) <223> Amidación C-terminal		
45	<400> 416		
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys 1 5 10 15		
50	Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser 20 25 30		
55	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys 35 40		
60	<210> 417 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
65	<220> <223> Péptido sintético		
	<220> <221> MISC_FEATURE <223> mt-384		
	<220>		

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 417
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 418
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> mt-384

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 418

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 5 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 419
 <211> 40
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 25 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 30 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 35 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 40 <223> Amidación C-terminal
 <400> 419
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 45 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 50 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 55 <210> 420
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 420
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

35 <210> 421
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

60 <400> 421
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

5
<210> 422
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Péptido sintético

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

35
<400> 422

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

40
Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

50
<210> 423
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55
<220>
<223> Péptido sintético

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 423
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

25 <210> 424
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 424

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

5 <210> 425
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Péptido sintético

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 425
 40 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 50

 55 <210> 426
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Xaa es 4-amino-Phe
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 426
 15 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
 25 35 40
 <210> 427
 <211> 41
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es 4-amino Phe
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 55 <400> 427
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
 65 35 40

5 <210> 428
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 30 <400> 428

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

 40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 45 <210> 429
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 50 <220>
 <223> Péptido sintético

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 429
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 430
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 430
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 431
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es 4-amino-Phe

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 431
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 432
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 432

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

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser		
	35		
	<210> 433		
	<211> 39		
10	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Péptido sintético		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (2)..(2)		
20	<223> Xaa es AIB		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (14)..(14)		
25	<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (39)..(39)		
30	<223> Amidación C-terminal		
	<400> 433		
35	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Lys Asp Glu		
	1 5 10 15		
	Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser		
40	20 25 30		
	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser		
	35		
45	<210> 434		
	<211> 39		
	<212> PRT		
50	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Péptido sintético		
	<220>		
55	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (2)..(2)		
	<223> Xaa es AIB		
60	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (16)..(16)		
	<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
65	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (39)..(39)		
	<223> Amidación C-terminal		

<400> 434

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15 <210> 435
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 435

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 436
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 436
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

25 <210> 437
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 437

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

60 <210> 438
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 438
 20 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 35 <210> 439
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 55 <400> 439
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

5 <210> 440
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 25 <400> 440

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

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

 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 40 <210> 441
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 45 <220>
 <223> Péptido sintético

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 65 <400> 441

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

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

10 <210> 442
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 442
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

50 <210> 443
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 443
 5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 444
 <211> 40
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 35 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 40 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 45 <223> Amidación C-terminal

 <400> 444
 50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 60 <210> 445
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65 <220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 445
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

35 <210> 446
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 446
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

<210> 447
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 25
 <400> 447
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 40
 <210> 448
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Péptido sintético
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 448
 65
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

10 <210> 449
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Péptido sintético

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

<400> 449

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

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

50 <210> 450
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)

<223> Unido covalentemente a PEG
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 450
 15 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 25 35 40
 <210> 451
 <211> 40
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 60 <400> 451
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 5
 <210> 452
 <211> 40
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a PEG
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 40
 <400> 452
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 45
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 55
 <210> 453
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 10
 <400> 453
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 25 <210> 454
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 454
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 60 35 40
 65 <210> 455
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Asp o Glu

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala, Arg o Lys

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa está ausente o es Gly (por ejemplo cuando la posición 10 no es Tyr) o es un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido y está opcionalmente presente cuando el residuo en la posición 40 es un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

60 <400> 455
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa
35 40

- 5 <210> 456
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Péptido sintético
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Xaa es Arg o Ala
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB o Gln
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa es Asp o Glu
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Xaa está ausente o es Gly (por ejemplo cuando la posición 10 no es Tyr) o es un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Xaa es cualquier aminoácido y está opcionalmente presente cuando el residuo en la posición 40 es un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal
- 60 <400> 456
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15
- 65 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Xaa
35 40

5 <210> 457
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 457
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

45 <210> 458
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(29)
<223> Al menos un aminoácido es un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Gln o Gln analog

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Lys o Tyr
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Thr o Gly
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 30 <400> 458
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 35 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Xaa
 20 25
 40 <210> 459
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o Gln analog
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Lys acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un
 espaciador
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 459

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

 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Xaa
 20 25
 30

 35 <210> 460
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln

 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 55 a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 60 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 distinto de Gly,Pro, y Ser

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 65 <223> Xaa es Arg o Ala

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 5 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala o Gly
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 35
 <400> 460
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 40
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 45
 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 35
 50
 <210> 461
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 5 <223> Xaa es Glu, an aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 10 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 15 <223> Xaa es AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 20 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 25 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 30 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 35 <223> Xaa es Gly o Thr

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 40 <223> Amidación C-terminal

<400> 461

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

55 <210> 462
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 5 <223> Xaa es Gln o Gln analog

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 10 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 15 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly,Pro, y Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 20 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 25 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 30 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 35 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 40 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 45 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 50 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 462
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

60 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25

65 <210> 463
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 15 a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 20 <223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 25 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 30 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 35 <223> Xaa es Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 40 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 45 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 50 <223> Xaa es Gly o Thr

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 55 <223> Amidación C-terminal

<400> 463

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

65 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25

<210> 464

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente,
 Glu
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 a través de un espaciador
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido, opcionalmente cualquier aminoácido
 30 distinto de Gly, Pro o Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 35 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 40 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 45 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 50 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 55 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 60 <223> Xaa es Ala o Gly
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 65 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 464
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 10 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 465
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 a través de un espaciador

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, an aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 10
 <400> 465
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 25 <210> 466
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es
 Glu
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 a través de un espaciador
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 55 distinto de Gly, Pro, y Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 60 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 65 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal

25 <400> 466
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

30 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25

35 <210> 467
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga

neutra, opcionalmente, AIB o Gln

- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa es Asp o Glu
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa es Ala, Asp o Glu
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa es Gly o Thr
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Amidación C-terminal
- <400> 467
- 30 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15
- 35 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25
- 40 <210> 468
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 45 <220>
<223> Péptido sintético
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Gln o análogo de Gln o aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es Glu o Gln
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido distinto de Gly, Pro, y Ser

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 5 <223> Xaa es Arg o Ala

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 10 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Ala o Gly

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (35)..(35)
 <223> Xaa es Ala o un aminoácido básico, opcionalmente, Arg o Lys

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 468

45 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

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

Ser Gly Xaa Pro Pro Pro Ser
 35

55

<210> 469
 <211> 39
 <212> PRT
 60 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

65

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es Glu o Gln
 <220>
 10 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 15 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es Glu, an aminoácido alfa, alfa disustituido o Lys
 <220>
 20 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 25 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB o Gln
 <220>
 30 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa es Asp o Glu
 <220>
 35 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Xaa es Leu, Nle, o Met
 <220>
 40 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa es Ala, Asp o Glu
 <220>
 45 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr
 <220>
 50 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 469
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 60 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa Gly Pro Ser
 20 25 30
 65 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 470
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Péptido sintético
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo,
 opcionalmente, es Glu o Gln
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente,
 25 a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 30 <223> Xaa es cualquier aminoácido, opcionalmente, cualquier aminoácido
 distinto de Gly, Pro, y Ser
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (18)..(18)
 35 <223> Xaa es Arg o Ala
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 40 <223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga
 neutra, opcionalmente, AIB o Gln
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 45 <223> Xaa es un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 50 <223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 55 <223> Xaa es Ala o un aminoácido ácido, opcionalmente, Asp o Glu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 60 <223> Xaa es Ala, Gly o Thr
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 65 <223> Amidación C-terminal

<400> 470

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

Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 471
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Gln o análogo de Gln o un aminoácido ácido, básico o hidrófobo, opcionalmente, es Glu o Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es Tyr o un aminoácido acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es Glu, aminoácido alfa, alfa disustituido, o Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Xaa es Arg o Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es un aminoácido cargado negativamente o un aminoácido de carga neutra, opcionalmente, AIB o Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa es Asp o Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa es Leu, Ala, Nle, o Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa es Ala, Asp o Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Xaa es Gly o Thr
 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Amidación C-terminal
 10 <400> 471
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
 1 5 10 15
 15 Arg Xaa Ala Xaa Xaa Phe Val Gln Trp Leu Xaa Xaa Xaa
 20 25
 20 <210> 472
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 472
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 60 <210> 473
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 15 <400> 473
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 30 <210> 474
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Péptido sintético

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 474
 55 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40

 65 <210> 475
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 15 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 20 <223> Amidación C-terminal
 <400> 475
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 25 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 30 20 25 30
 Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
 35 35
 <210> 476
 <211> 40
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 60 <400> 476
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
35 40

5
<210> 477
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Péptido sintético

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

30
<400> 477

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

35
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

40
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

45
<210> 478
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Péptido sintético

55
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

<400> 478

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 15 <210> 479
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 479
 40 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 55 <210> 480
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 480

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

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

20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Tyr Gly
 35 40

<210> 481
 <211> 40
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-345

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

50 <400> 481
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

55 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

65 <210> 482
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MT-347

10 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 482
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Xaa
1 5 10 15

35 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
35 40

45 <210> 483
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Péptido sintético

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MT-349

60 <220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Unido covalentemente a 40kDa PEG via thioether made by reaction of peptide with haloacetyl-activated PEG

<220>
<221> MOD_RES

<222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 5 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 483
 10 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 15 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40

 <210> 484
 <211> 40
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 30

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> MT-351
 35

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB
 45

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Unido covalentemente a 40kDa PEG via thioether made by reaction of
 50 peptide with haloacetyl-activated PEG

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 55 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 60 <223> Amidación C-terminal

 <400> 484

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

 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Cys Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys 35 40		
10	<210> 485 <211> 40 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
15	<220> <223> Péptido sintético		
20	<220> <221> MISC_FEATURE <223> MT-364		
25	<220> <221> MOD_RES <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB		
30	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
35	<220> <221> MOD_RES <222> (40)..(40) <223> Amidación C-terminal		
40	<400> 485 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu 1 5 10 15		
45	Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Met Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30		
50	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys 35 40		
55	<210> 486 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
60	<220> <223> Péptido sintético		
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB		
	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Xaa es 4-amino-Phe		

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 486
 Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Tyr Leu Asp Lys
 1 5 10 15
 20
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 30
 <210> 487
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Xaa es 4-amino-Phe
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 487
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Xaa Gly
35 40

5 <210> 488
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Péptido sintético

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa es 4-amino-Phe

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 488
His Xaa Gln Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
1 5 10 15

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

45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

50 <210> 489
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<223> Péptido sintético

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa es 4-amino-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 489
 10 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 20 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 490
 <211> 39
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 30

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 35 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 40 <223> Xaa es 4-amino-Phe

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 45 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 50 <223> Amidación C-terminal

 <400> 490
 55 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 65
 <210> 491
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 15 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 20 <223> Amidación C-terminal
 <400> 491
 25 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Lys Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 492
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 492
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Lys Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5
<210> 493
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Péptido sintético

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

30
<400> 493

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

35
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
20 25 30

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

45
<210> 494
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Péptido sintético

55
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 494

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 5 Lys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15 <210> 495
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 495
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 55 <210> 496
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 496

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

20

<210> 497
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

45

<400> 497

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

50

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

55

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

60

<210> 498
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 498
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 30
 <210> 499
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 55
 <400> 499
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 <210> 500

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 25 <400> 500
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 40 <210> 501
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 501
 65 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30
 5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 10 <210> 502
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Péptido sintético
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 502
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 45 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys
 35 40
 50 <210> 503
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido sintético
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 503

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

 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 20
 <210> 504
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 45 <400> 504

 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

 55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

 60 <210> 505
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 65 <223> Péptido sintético

 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 505
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

30 <210> 506
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 506

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

65 <210> 507
 <211> 41

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 507
 25 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 35 40

 40 <210> 508
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

 60 <400> 508
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 5
 <210> 509
 <211> 41
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 30
 <400> 509
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 35
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 40
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 45
 <210> 510
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 50
 <220>
 <223> Péptido sintético
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 60
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 65
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 510

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

15 <210> 511
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Amidación C-terminal

40 <400> 511

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40

55 <210> 512
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 5 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 512
 10 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 20 Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser
 35

 <210> 513
 <211> 40
 25 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético
 30

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 35 <223> Xaa es AIB

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 40 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 45 <223> Amidación C-terminal

 <400> 513
 50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly
 35 40

 60
 <210> 514
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 65
 <220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 10 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 15 <223> Amidación C-terminal

<400> 514

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

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

25

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

30

<210> 515
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35

<220>
 <223> Péptido sintético

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

50

<400> 515

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

55

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

60

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

65

<210> 516
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 516
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

35 <210> 517
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Péptido sintético

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 517

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly

35 40

5 <210> 518
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Péptido sintético

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 518

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

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

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

45 <210> 519
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

65 <400> 519

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

	1	5	10	15
5	Arg Arg Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser	20	25	30
10	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser	35		
	<210>	520		
	<211>	39		
	<212>	PRT		
15	<213>	Secuencia artificial		
	<220>			
	<223>	Péptido sintético		
20	<220>			
	<221>	MISC_FEATURE		
	<222>	(2)..(2)		
	<223>	Xaa es AIB		
25	<220>			
	<221>	MISC_FEATURE		
	<222>	(10)..(10)		
	<223>	Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
30	<220>			
	<221>	MISC_FEATURE		
	<222>	(39)..(39)		
	<223>	Amidación C-terminal		
35	<400>	520		
	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu	1	5	10
40	Arg Ala Ala His Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser	20	25	30
45	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser	35		
50	<210>	521		
	<211>	39		
	<212>	PRT		
	<213>	Secuencia artificial		
55	<220>			
	<223>	Péptido sintético		
60	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	(2)..(2)		
	<223>	Xaa es AIB		
65	<220>			
	<221>	MOD_RES		
	<222>	(10)..(10)		
	<223>	Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 521
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 522
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 522
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 523
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa es AIB

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 523
His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Ala
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 524
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa es AIB

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 524

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

15 <210> 525
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Péptido sintético

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa es AIB

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 525

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

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

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

65 <210> 526
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 5 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 10 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 15 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 526

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 35

<210> 527
 <211> 39
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 527

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

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 5
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 10
 <210> 528
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Péptido sintético
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Xaa es AIB
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 40
 <400> 528
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 45
 Arg Ala Xaa Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55
 <210> 529
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 60
 <223> Péptido sintético
 <220>
 65
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa es AIB

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15

<400> 529

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

20

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

25

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30

<210> 530
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Péptido sintético

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 530

55

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

60

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

65

<210> 531
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 5 <220>
 <223> Péptido sintético

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 <400> 531
 25 His Xaa Ile Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15

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

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 35

 40 <210> 532
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Péptido sintético

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 60 <400> 532
 His Xaa Met Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5

<210> 533
<211> 39
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

15

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

30

<400> 533

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

35

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

40

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

45

<210> 534
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Péptido sintético

55

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es Homoserina

65

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 5
 <400> 534
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 15 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 20 <210> 535
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido sintético
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es acetil ornitina
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 535
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 536
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

20 <400> 536
His Xaa Ala Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

35 <210> 537
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Péptido sintético

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es ácido acetil diaminobutanoico

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 537

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

Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser		
	35		
	<210> 538		
	<211> 39		
10	<212> PRT		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
15	<223> Péptido sintético		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (2)..(2)		
20	<223> Xaa es AIB		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (10)..(10)		
25	<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (39)..(39)		
30	<223> Amidación C-terminal		
	<400> 538		
35	His Xaa Val Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu		
	1 5 10 15		
	Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser		
40	20 25 30		
	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser		
	35		
45	<210> 539		
	<211> 39		
	<212> PRT		
50	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Péptido sintético		
55	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (2)..(2)		
	<223> Xaa es AIB		
60	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (3)..(3)		
	<223> Xaa es norvaline		
65	<220>		
	<221> MISC_FEATURE		
	<222> (10)..(10)		
	<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 5 <223> Amidación C-terminal

 <400> 539

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

 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 15 20 25 30

 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 20 <210> 540
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido sintético

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es acetil lisina

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

 50 <400> 540

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

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

 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

 65 <210> 541
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Péptido sintético

5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es norleucine

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

25 <400> 541
His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

35 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 542
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Péptido sintético

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa es metionina sulfona

60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

<400> 542

1 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 5 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 15 <210> 543
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es metionina sulfóxido
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 543
 45 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Glu Glu
 50 Arg Ala Ala Gln Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 55 <210> 544
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 544
 15 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 25 35
 <210> 545
 <211> 39
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal
 50 <400> 545
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 55 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 65 <210> 546
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

20

<400> 546

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

25

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

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35

<210> 547
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Péptido sintético

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es metionina sulfóxido

55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

65

<400> 547

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

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

5 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

10 <210> 548
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Péptido sintético

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa es norvaline

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

40 <400> 548
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

55 <210> 549
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

60 <220>
 <223> Péptido sintético

65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa es homoserina

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 549
 His Xaa Xaa Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

30 <210> 550
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Péptido sintético

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 550
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 55 1 5 10 15

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

65 <210> 551
 <211> 41
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 15 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 20 <223> Amidación C-terminal
 <400> 551
 25 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Ala Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 35 40
 <210> 552
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Péptido sintético
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 60
 <400> 552
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 65 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

5
<210> 553
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Péptido sintético

15
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

20
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

25
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

30
<400> 553

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

35
Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Ala Gly Pro Ser
20 25 30

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
35 40

45
<210> 554
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50
<220>
<223> Péptido sintético

55
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

60
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (40)..(40)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

65
<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (41)..(41)
<223> Amidación C-terminal

<400> 554

1 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 5 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Ala Pro Ser
 10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 15 <210> 555
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Péptido sintético
 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 555
 40 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 45 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Ala Ser
 50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 55 <210> 556
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <223> Péptido sintético
 65 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)

<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

<400> 556

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

20

<210> 557
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Péptido sintético

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal

45

<400> 557

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

50

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

55

Ala Gly Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40

60

<210> 558
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

65

<220>
 <223> Péptido sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 15
 <400> 558
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Ala Ala Pro Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 30
 <210> 559
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Péptido sintético
 40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 55
 <400> 559
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 65
 Ser Gly Ala Ala Pro Pro Ser Lys Gly
 35 40
 <210> 560

<211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Péptido sintético
 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 25 <400> 560
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 30 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 35 Ser Gly Ala Pro Ala Pro Ser Lys Gly
 35 40
 40 <210> 561
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Péptido sintético
 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa es AIB
 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (40)..(40)
 <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador
 60 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (41)..(41)
 <223> Amidación C-terminal
 <400> 561
 65 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Ala Ser Lys Gly 35 40		
10	<210> 562 <211> 41 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
15	<220> <223> Péptido sintético		
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB		
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (40)..(40) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (41)..(41) <223> Amidación C-terminal		
	<400> 562		
35	His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu 1 5 10 15		
40	Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser 20 25 30		
45	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ala Lys Gly 35 40		
50	<210> 563 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial		
55	<220> <223> Péptido sintético		
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Xaa es AIB		
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador		
	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39) <223> Amidación C-terminal		

<400> 563

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

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

10 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

15 <210> 564
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Péptido sintético

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Amidación C-terminal

40 <400> 564

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

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

50 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

55 <210> 565
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

60 <220>
<223> Péptido sintético

65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa es AIB

<220>

```

<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Acilado o alquilado, opcionalmente, a través de un espaciador

5  <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (29)..(29)
    <223> Xaa es AIB

10 <220>
    <221> MISC_FEATURE
    <222> (39)..(39)
    <223> Amidación C-terminal

15 <400> 565

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

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

25 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
    35

```

REIVINDICACIONES

1. Péptido que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 18 con hasta 3 modificaciones de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 18, en el que el péptido muestra una actividad agonista en el receptor de GIP humano y el receptor de GLP-1 humano.
2. Péptido, según la reivindicación 1, que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 18.
3. Péptido, según la reivindicación 1, que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 18.
4. Péptido, según la reivindicación 1, que comprende en la posición 3 un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en: Val, norvalina, homoserina, Met, metionina sulfóxido, metionina sulfona, acetil-Orn, ácido acetil-diaminobutanoico y acetil Lys.
5. Péptido, según la reivindicación 1 ó 4, en el que cuando X₂₈ es Asp, X₂₉ no es Gly.
6. Péptido, según cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 ó 5, en el que (i) el aminoácido en la posición 1 es un aminoácido que comprende un imidazol en la cadena lateral, (ii) el aminoácido en la posición 2 es un aminoácido protector de DPP-IV, opcionalmente, un aminoácido alfa, alfa-disustituido, (iii) el aminoácido C-terminal del péptido está amidado, y (iv) el péptido comprende en la posición 40 un aminoácido unido covalentemente a un grupo acilo o alquilo C12 a C18, cuando el aminoácido en la posición 10 es Tyr, y opcionalmente, el péptido comprende Gly en la posición 41.
7. Dímero o multímero que comprende dos o más péptidos, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
8. Conjugado que comprende el péptido, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un grupo conjugado.
9. Composición farmacéutica, que comprende un péptido, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un dímero o multímero, según la reivindicación 7, un conjugado, según la reivindicación 8, o una combinación de los mismos, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Péptido, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un dímero o multímero, según la reivindicación 7, un conjugado, según la reivindicación 8, para utilizar en la reducción de la ganancia de peso o la inducción de la pérdida de peso en un sujeto con necesidad del mismo.
11. Péptido, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, un dímero o multímero, según la reivindicación 7, un conjugado, según la reivindicación 8, para utilizar en el tratamiento de la diabetes.

Figura 1

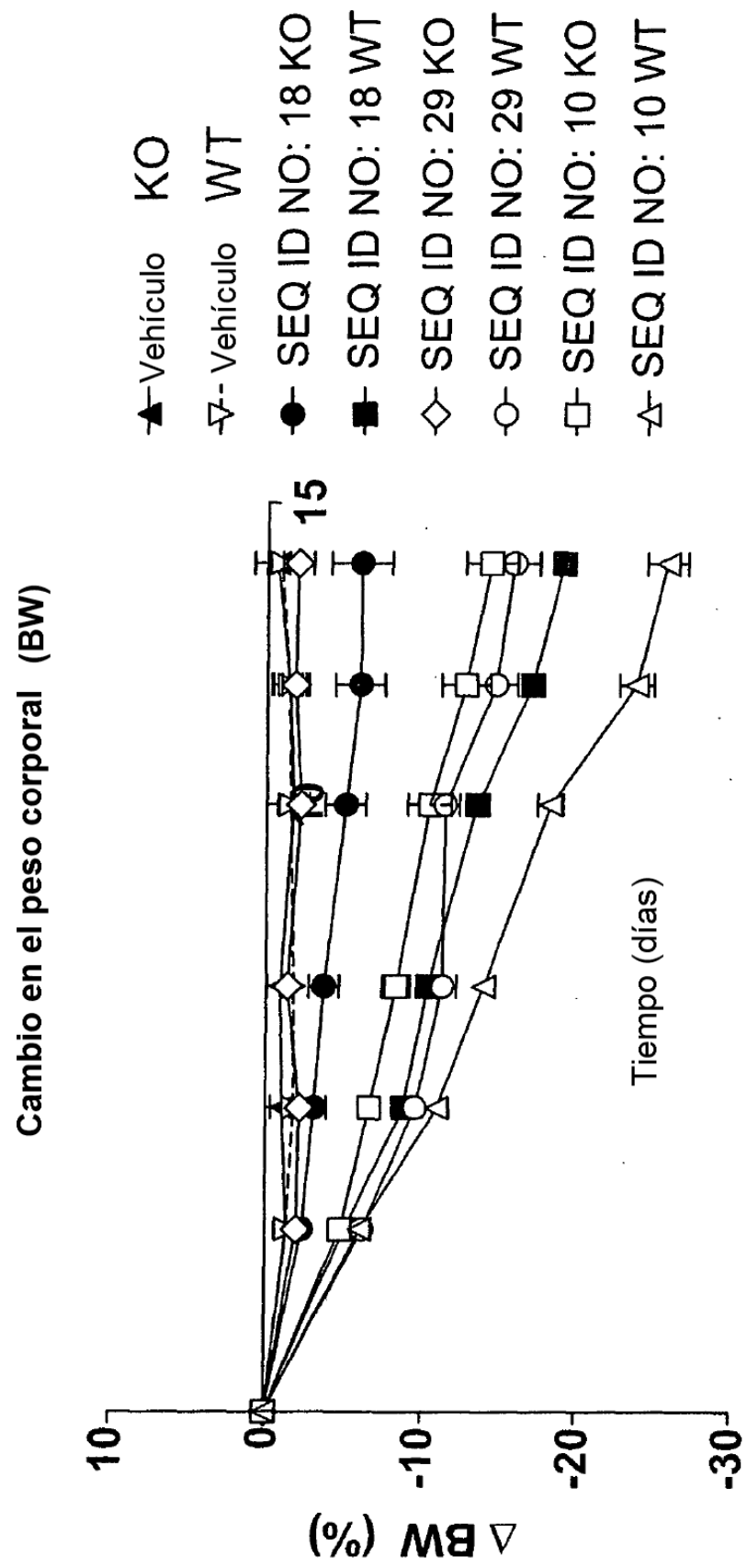


Figura 2

Cambio total en el peso corporal (BW)

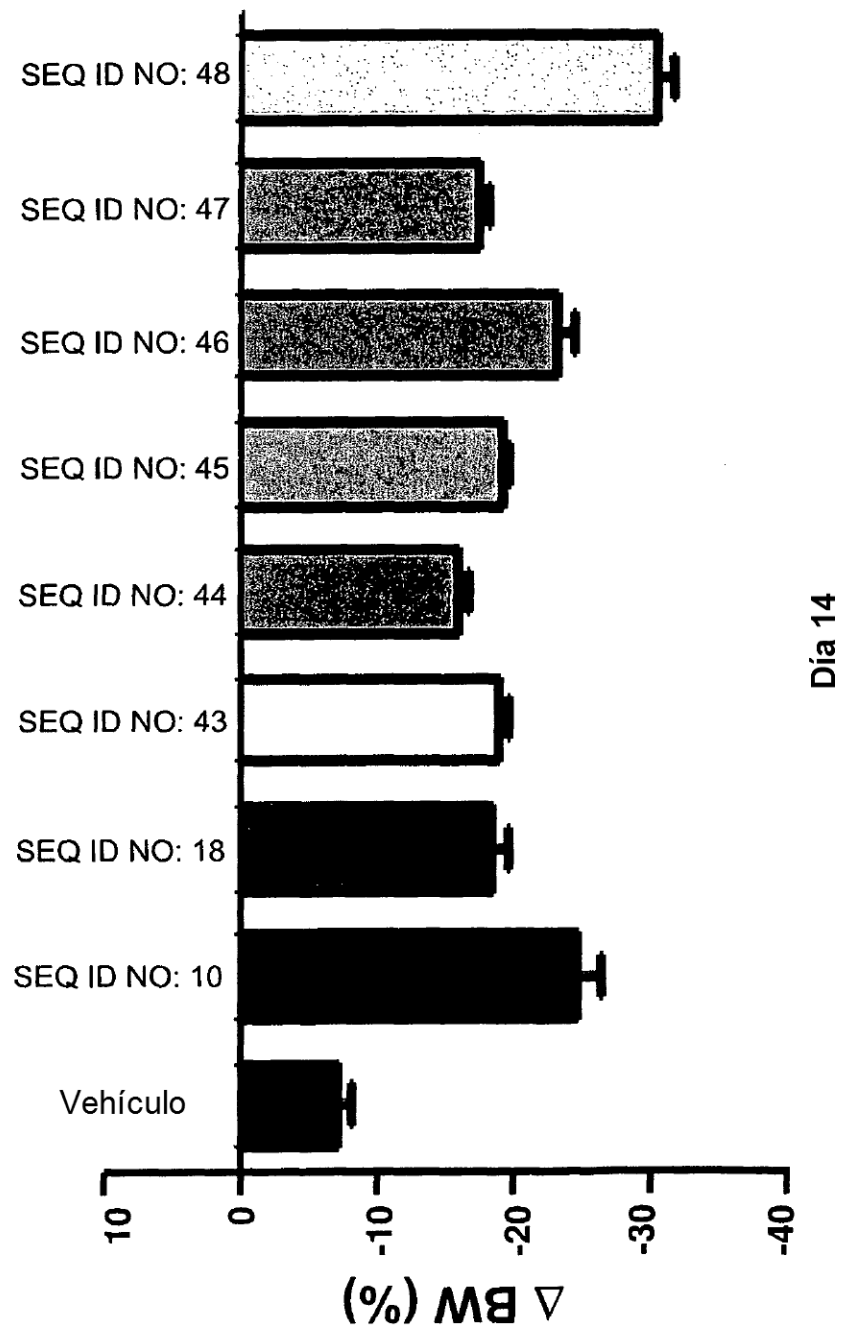


Figura 3
Ingestión de alimentos (FI) total

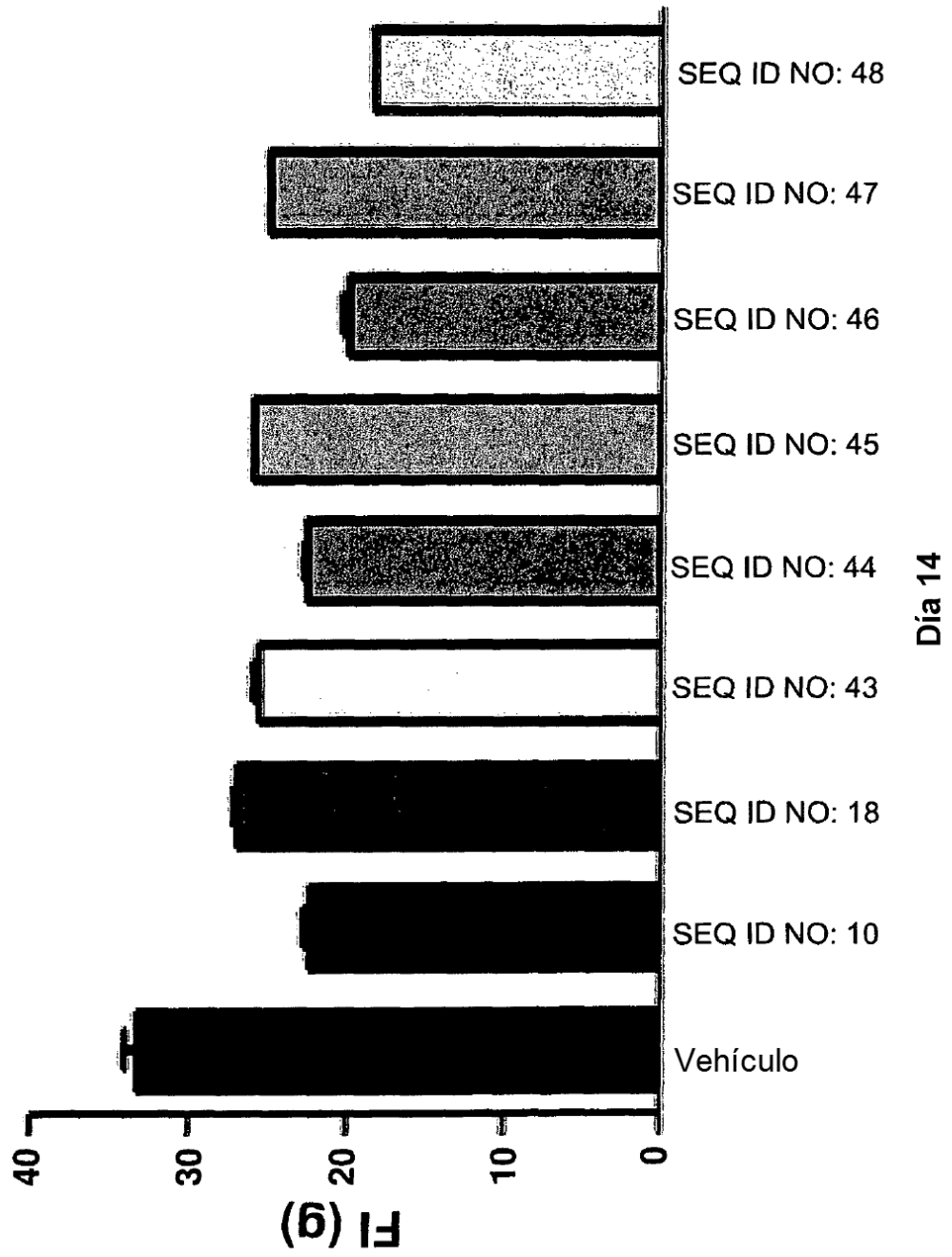


Figura 4

Cambio en los niveles de glucosa en sangre (BG)

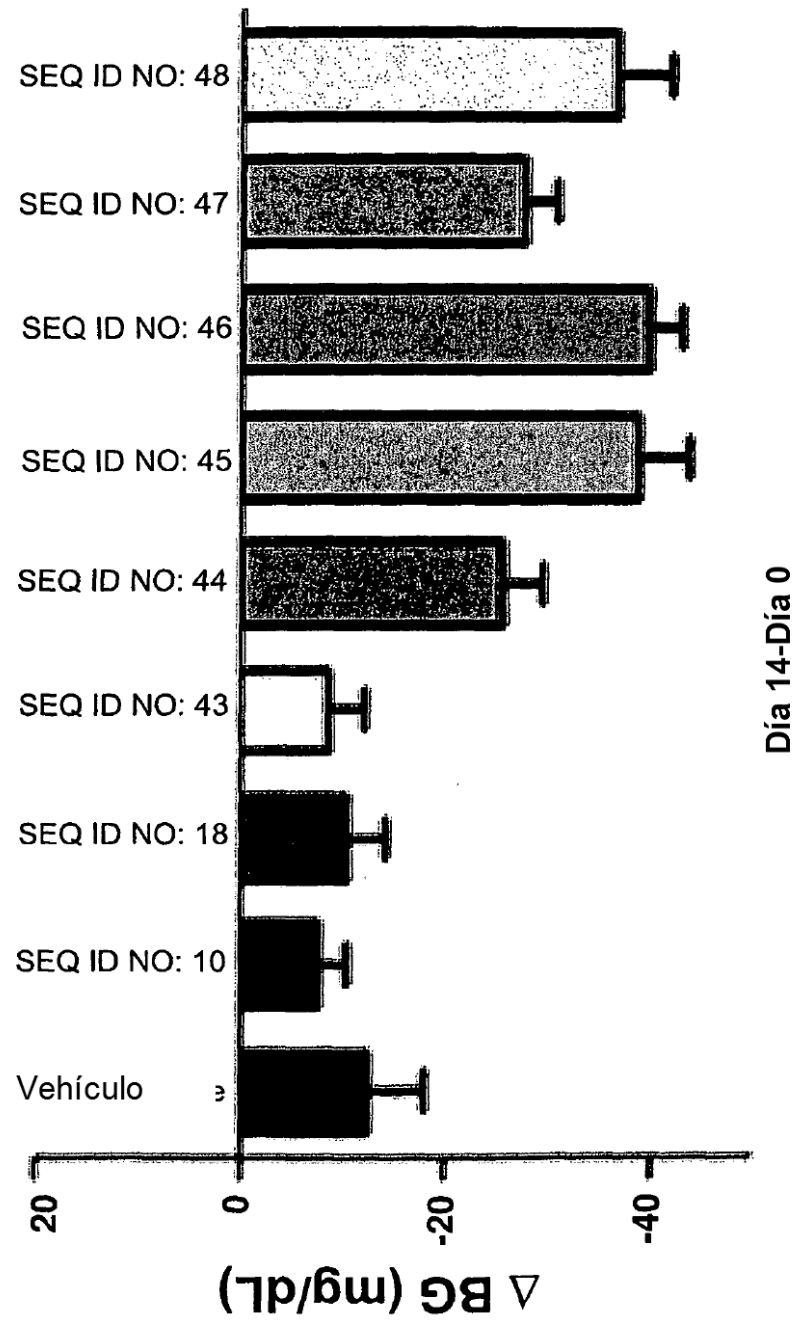


Figura 5
Cambio en la masa grasa

