



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108271373 A

(43)申请公布日 2018.07.10

(21)申请号 201680033320.4

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2016.06.09

代理人 梁谋 罗文锋

(30)优先权数据

62/173631 2015.06.10 US

62/343390 2016.05.31 US

(51)Int.Cl.

*C07K 14/605*(2006.01)

*A61K 38/26*(2006.01)

*A61K 45/06*(2006.01)

*A61P 3/10*(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/063206 2016.06.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/198544 EN 2016.12.15

(71)申请人 免疫医疗有限公司

地址 英国剑桥郡

(72)发明人 J.D.雷维尔 M.A.贝纳雷克

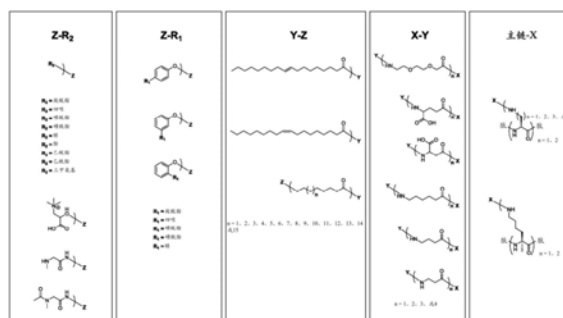
权利要求书5页 说明书98页 附图16页

(54)发明名称

蛋白酶抗性脂化GLP-1类似物

(57)摘要

本发明提供了蛋白酶抗性肽、制备此类肽的方法、以及包含蛋白酶抗性肽的组合物和利用此类肽进行治疗的方法。已经确定对某些氨基酸残基的脂化和用α-甲基官能化氨基酸对天然氨基酸残基的取代的组合以产生蛋白酶抗性肽。



1. 一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H X2 E G S X6 T S D V X11 X12 X13 L E G E A A X20 E X22 I X24 X25 V V X28 G G (SEQ ID NO:2);

其中X2是A或Aib,

X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X12是S或脂质修饰的K,

X13是Y或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X20是脂质修饰的K、K或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X22是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X24是A或脂质修饰的K,

X25是W或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,并且

X28是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;并且

其中该多肽仅在X12、X20或X24中的一者上被脂化。

2. 如权利要求1所述的多肽,其中该肽包含C-末端酰胺。

3. 如权利要求1或2所述的多肽,其中X2是Aib。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的多肽,其中该脂质修饰的K选自下组,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、以及其任何组合。

5. 如权利要求4所述的多肽,其中该脂质修饰的K是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的多肽,其中X6是 $\alpha$ -MeF;X11是 $\alpha$ -MeS;X13是 $\alpha$ -MeF;X22是 $\alpha$ -MeF;X25是 $\alpha$ -MeF;X28是 $\alpha$ -MeK或其任何组合。

7. 如权利要求6所述的多肽,其中X2是Aib;X6是 $\alpha$ -MeF;X11是 $\alpha$ -MeS;X13是 $\alpha$ -MeF;X20是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);X22是 $\alpha$ -MeF;X25是 $\alpha$ -MeF;并且X28是 $\alpha$ -MeK (SEQ ID

NO:3)。

8. 如权利要求1至7中任一项所述的多肽,其中该多肽对蛋白降解是实质上有抗性的。

9. 如权利要求8所述的多肽,其中该多肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的多肽,其中该多肽至少维持与相应的未脂化多肽基本上相同的受体效价。

11. 如权利要求10所述的多肽,其中该多肽至少维持与相应的未脂化多肽基本上相同的受体选择性。

12. 如权利要求10或11所述的多肽,其中该多肽相比于相应的未脂化多肽表现出增加的受体效价。

13. 一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H X2 E G X5 X6 T S D X10 X11 X12 X13 X14 E G X17 A A X20 E X22 I X24 X25 X26 V X28 G X30 (SEQ ID NO:4);

其中X2是A或Aib,

X5是T或S,

X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X10是V或脂质修饰的K,

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X12是S或脂质修饰的K,

X13是Y、F或脂质修饰的K,

X14是L或脂质修饰的K,

X17是Q或E,

X20是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X22是F、正亮氨酸、酪氨酸甲基酯或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X24是A或脂质修饰的K,

X25是W、F或脂质修饰的K,

X26是L、V或脂质修饰的K,

X28是K或E,并且

X30是R或G;

其中该多肽包含两个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。

14. 如权利要求13所述的多肽,其中X6是F、 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK; X11是S、 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK; X20是K、E、 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK; 并且X22是F或 $\alpha$ -MeF。

15. 如权利要求13或14所述的多肽,其中该肽包含C-末端酰胺。

16. 如权利要求13至15中任一项所述的多肽,其中X2是Aib。

17. 如权利要求13至16中任一项所述的多肽,其中该两个脂质修饰的K残基是相同的或不同的,并且选自下组,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂

酸酯)、以及其任何组合。

18. 如权利要求17所述的多肽,其中该两个脂质修饰的K残基是两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、或两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

19. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X10是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中任一者是脂质修饰的K。

20. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X12是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中任一者是脂质修饰的K。

21. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中任一者是脂质修饰的K。

22. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中任一者是脂质修饰的K。

23. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X24是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中任一者是脂质修饰的K。

24. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X25是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中任一者是脂质修饰的K。

25. 如权利要求13至18中任一项所述的多肽,其中X26是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中任一者是脂质修饰的K。

26. 如权利要求13至25中任一项所述的多肽,其中:

X6是 $\alpha$ -MeF,

X11是 $\alpha$ -MeS,

X20是 $\alpha$ -MeK,

X6是 $\alpha$ -MeF并且X11是 $\alpha$ -MeS,

X6是 $\alpha$ -MeF并且X20是 $\alpha$ -MeK,

X11是 $\alpha$ -MeS并且X20是 $\alpha$ -MeK,或者

X6是 $\alpha$ -MeF, X11是 $\alpha$ -MeS, 并且X20是 $\alpha$ -MeK。

27. 如权利要求26所述的多肽,其中X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。

28. 如权利要求26所述的多肽,其中X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。

29. 如权利要求13至28中任一项所述的多肽,其中X5是S。

30. 如权利要求13至29中任一项所述的多肽,其中X17是E; X28是E; 并且X30是G。

31. 如权利要求13所述的多肽,其中该多肽包含SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:405、SEQ ID NO:408、SEQ ID NO:409或SEQ ID NO:410的氨基酸序列。

32. 如权利要求13至31中任一项所述的多肽,其中该多肽对蛋白降解是实质上有抗性的。

33. 如权利要求32所述的多肽,其中该合成肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。

34. 如权利要求13至33中任一项所述的多肽,其中该包含两个脂质修饰的K残基的多肽至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体效价。

35. 如权利要求34所述的多肽,其中该包含两个脂质修饰的K残基的多肽至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体选择性。

36. 如权利要求34或35所述的多肽,其中该包含两个脂质修饰的K残基的多肽相比于相应的未脂化多肽表现出增加的受体效价。

37. 一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H(Aib)E G S( $\alpha$ -MeF)T S D X10 X11 X12 X13 X14 E X16 X17 X18 A( $\alpha$ -MeK)X21 F I X24 X25 X26 V E G G (SEQ ID NO:487),其中

X10是V或脂质修饰的K,

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,

X12是S或脂质修饰的K,

X13是Y或脂质修饰的K,

X14是L或脂质修饰的K,

X16是G或脂质修饰的K,

X17是E或脂质修饰的K,

X18是A或脂质修饰的K,

X21是E或脂质修饰的K,

X24是A或脂质修饰的K,

X25是F或脂质修饰的K,

X26是V或脂质修饰的K,并且

其中该多肽包含三个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X16、X17、X18或X21中的一者是脂质修饰的K残基,并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。

38. 如权利要求37所述的多肽,其中该肽包含C-末端酰胺。

39. 如权利要求37所述的多肽,其中该三个脂质修饰的K残基是相同的或不同的,并且选自下组,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、以及其任何组合。

40. 如权利要求37所述的多肽,其中该三个脂质修饰的K残基是两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、或两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

41. 如权利要求37至40中任一项所述的多肽,其中该多肽对蛋白降解是实质上有抗性的。

42. 如权利要求41所述的多肽,其中该合成肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。

43. 如权利要求37至42中任一项所述的多肽,其中该包含三个脂质修饰的K残基的多肽

至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体效价。

44. 如权利要求43所述的多肽,其中该包含三个脂质修饰的K残基的多肽至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体选择性。

45. 如权利要求43或44所述的多肽,其中包含三个脂质修饰的K残基的该多肽相比于相应的未脂化多肽表现出增加的受体效价。

46. 如权利要求1至45中任一项所述的多肽,该多肽以在cAMP测定中小于5000pM、小于2500pM、小于1000pM、小于900pM、小于800pM、小于700pM、小于600pM、小于500pM、小于400pM、小于300pM、小于200pM、小于100pM、小于50pM、小于25pM、小于20pM、小于15pM、小于10pM、小于5pM、小于4pM、小于3pM、或小于2pM的EC50结合到人GLP-1受体上。

47. 一种分离的多核苷酸,该分离的多核苷酸编码如权利要求1至46中任一项所述的多肽。

48. 一种载体,该载体包含如权利要求47所述的多核苷酸。

49. 一种宿主细胞,该宿主细胞包含如权利要求47所述的多核苷酸或如权利要求48所述的载体。

50. 一种制备如权利要求1至46中任一项所述的多肽的方法,该方法包括在允许表达该肽的条件下培养如权利要求40所述的宿主细胞,并且回收该肽。

51. 一种药物组合物,该药物组合物包含如权利要求1到46中任一项所述的多肽、和载体。

52. 一种试剂盒,该试剂盒包含如权利要求46所述的组合物。

53. 一种治疗或预防由低血糖症或胰岛素释放受损引起或特征在于低血糖症或胰岛素释放受损的疾病或病状的方法,该方法包括向需要治疗的受试者给予有效量的如权利要求1至46中任一项所述的多肽、或如权利要求51所述的药物组合物。

54. 如权利要求53所述的方法,其中该疾病或病状是糖尿病。

55. 如权利要求54所述的方法,其中该疾病或病状是2型糖尿病。

56. 如权利要求53至55中任一项所述的方法,其中该给予进一步改进血糖控制、提供体重控制、改进β细胞功能和质量、降低胃酸分泌和胃排空的速率或其任何组合。

57. 如权利要求53至56中任一项所述的方法,其中该多肽或该药物组合物是口服或通过注射给予的。

58. 如权利要求57所述的方法,其中该多肽或该药物组合物是口服给予的。

59. 如权利要求58所述的方法,其中该注射是皮下或静脉内给予的。

60. 如权利要求53至59中任一项所述的方法,其中该肽或该药物组合物每日给予一次。

61. 如权利要求53至60中任一项所述的方法,该方法进一步包括给予一种或多种附加疗法。

62. 如权利要求61所述的方法,其中该附加疗法包含血糖监测、饮食改变、运动、胰岛素、噻唑烷二酮、磺酰脲、肠降血糖素、二甲双胍、格列本脲、二肽基肽酶4抑制剂、胆汁酸螯合剂或其任何组合。

63. 如权利要求53至62中任一项所述的方法,其中该受试者是人类。

## 蛋白酶抗性脂化GLP-1类似物

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本申请在35U.S.C.§119下要求2015年6月10日提交的美国临时申请序号62/173,631、2016年5月31日提交的美国临时申请序号62/343,390的优先权,两篇临时申请通过引用以其全部内容结合在此。

### 对以电子方式提交的序列表的引用

[0002] 与本申请一起提交的ASCII文本文件形式的电子版提交的序列表(名称:ORPEP-101W01\_SL.txt;大小:424,418字节;以及创建日期:2016年6月7日)的内容通过引用以其全部内容结合在此。

### 背景技术

[0003] 本披露提供了蛋白酶抗性肽、制备此类肽的方法、以及包含蛋白酶抗性肽的组合物和利用此类肽进行治疗的方法。在此描述了在肽序列中的某些位置处对氨基酸的脂质修饰。

[0004] 长效肽疗法的开发受以下因素阻碍,诸如短血浆半衰期和口服生物利用度较差,主要是肽对酶降解的天然敏感性的结果。大部分蛋白水解功能是必要的,包括调节基本的生物分子过程,诸如关闭在细胞表面的肽信号传导事件、或在消化过程中蛋白和肽的胃分解。因此,在许多情况下,不能简单地抑制负责的蛋白酶的活性,而不引起其他代谢紊乱。

[0005] 因此为了克服降解,增强感兴趣的肽的酶抗性是所希望的。通常,利用两种方法来增强酶抗性:序列特异性修饰,例如影响肽本身的一级结构的那些;以及整体有效修饰,例如改变肽的某些总体物理化学特征的那些。策略上引入的此类修饰可以降低自然生理过程的影响,否则这些过程就会消除或失活其作用是所希望的肽,例如酶降解和/或通过肾超滤的清除。

[0006] 序列特异修饰包括蛋白水解抗性的特殊氨基酸的掺入,或更复杂的修饰,包括天然存在的侧链功能之间的环化例如二硫键形成(Cys-Cys)、或内酰胺化(Lys-Glu或Lys-Asp)。另外的修饰包括在肽主链之内的非天然氨基酸替代物之间的环化,例如烯烃复分解钉合(stapling)。

[0007] 整体修饰包括过程诸如肽脂化,例如棕榈酰化和/或聚乙二醇化。棕榈酰化具有产生肽的循环储器的作用,该肽在血液血清中与天然丰富的白蛋白可逆地缔合。与白蛋白缔合的肽有效地逃过肾超滤,因为缔合的复合物的尺寸高于肾小球滤过截取值。当该肽从白蛋白的表面解离时,其再次游离,以便与内源受体相互作用。聚乙二醇化具有物理地屏蔽肽免于蛋白水解的作用并赋予显著亲水性,当水合时所述亲水性大大增加治疗性分子的流体动力学半径以克服肾清除。

[0008] 虽然这些技术总体上可以广泛适用于治疗性肽,并在某一程度能够延伸循环半衰期,但仍然存在对于增加肽和蛋白质对酶降解的稳定性的方法的需要,特别是鉴于产生适用于口服给予的肽的期望时。

## 发明内容

[0009] 本披露提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:H X2 E G S X6 T S D V X11 X12 X13 L E G E A A X20 E X22 I X24 X25 V V X28 G G(SEQ ID NO:2),其中X2是A或Aib;X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X12是S或脂质修饰的K;X13是Y或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X20是脂质修饰的K、K或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X22是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X24是A或脂质修饰的K;X25是W或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,并且X28是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸,其中该多肽仅在X12、X20或X24中的一者上被脂化。

[0010] 在某些实施例中,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽包含C-末端酰胺。在某些实施例中,包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽包含C-末端酸。

[0011] 在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中,X2是Aib。在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中,脂质修饰的K选自下组,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)、以及其任何组合。在某些实施例中,脂质修饰的K是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

[0012] 在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中,X6是 $\alpha$ -MeF;X11是 $\alpha$ -MeS;X13是 $\alpha$ -MeF;X22是 $\alpha$ -MeF;X25是 $\alpha$ -MeF;X28是 $\alpha$ -MeK或其任何组合。在某些实施例中,X2是Aib;X6是 $\alpha$ -MeF;X11是 $\alpha$ -MeS;X13是 $\alpha$ -MeF;X20是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);X22是 $\alpha$ -MeF;X25是 $\alpha$ -MeF;并且X28是 $\alpha$ -MeK(SEQ ID NO:3)。在某些实施例中,肽包含SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:60或SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0013] 在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中,多肽对蛋白降解是实质上有抗性的。在某些实施例中,多肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。在某些实施例中,多肽至少维持与相应的未脂化多肽基本上相同的受体效价。在某些实施例中,多肽至少维持与相应的未脂化多肽基本上相同的受体选择性。在某些实施例中,多肽相比于相应的未脂化多肽表现出增加的受体效价。

[0014] 本披露还提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:H X2 E G X5 X6 T S D X10 X11 X12 X13 X14 E G X17 A A X20 E X22 I X24 X25 X26 V X28 G X30 (SEQ ID NO:4);其中X2是A或Aib;X5是T或S;X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X10是V或脂质修饰的K;X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X12是S或脂质修饰的K;X13是Y;F或脂质修饰的K;X14是L或脂质修饰的K;X17是Q或E;X20是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X22是F、正亮氨酸、酪氨酸甲基酯或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X24是A或脂质修饰的K;X25是W、F或脂质修饰的K;X26是L、V或脂质修饰的K;X28是K或E;并且X30是R或G,其中多肽包含两个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。在某些实施例中,X6是F、 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK;X11是S $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK;并且X20是K、E、 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK。

[0015] 在某些实施例中,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽包含C-末端酰胺。在某些实施例中,包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽包含C-末端酸。

[0016] 在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中,X2是Aib。在某些实施例中,两个脂质修饰的K残基是相同的或不同的,并且选自下组,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)、以及其任何组合。在某些实施例中,两个脂质修饰的K残基是两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)、两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)、或两个K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

[0017] 在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中,X10是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X12是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X24是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X25是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X26是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K。

[0018] 在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中:X6是 $\alpha$ -MeF,X11是 $\alpha$ -MeS,X20是 $\alpha$ -MeK;X6是 $\alpha$ -MeF并且X11是 $\alpha$ -MeS;X6是 $\alpha$ -MeF并且X20是 $\alpha$ -MeK;X11是 $\alpha$ -MeS,并且X20是 $\alpha$ -MeK;或X6是 $\alpha$ -MeF,X11是 $\alpha$ -MeS,并且X20是 $\alpha$ -MeK。在某些实施例中,X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K。在某些实施例中,X5是S。在某些实施例中,X17是E;X28是E;并且X30是G。在某些实施例中,多肽包含以下各项的氨基酸序列:SEQ ID NO:252;SEQ ID NO:263;SEQ ID NO:269;SEQ ID NO:405;SEQ ID NO:408;SEQ ID NO:409;或SEQ ID NO:410。

[0019] 本披露还提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:H(Aib)E G S( $\alpha$ -MeF)T S D X10 X11 X12 X13 X14 E X16 X17 X18 A( $\alpha$ -MeK)X21 F I X24 X25 X26 V E G G (SEQ ID NO:487),其中X10是V或脂质修饰的K;X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;X12是S或脂质修饰的K;X13是Y或脂质修饰的K;X14是L或脂质修饰的K;X16是G或脂质修饰的K;X17是

E或脂质修饰的K;X18是A或脂质修饰的K;X21是E或脂质修饰的K;X24是A或脂质修饰的K;X25是F或脂质修饰的K;X26是V或脂质修饰的K;并且其中多肽包含三个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X16、X17、X18或X21中的一者是脂质修饰的K残基,并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。

[0020] 在某些实施例中,包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的肽包含C-末端酰胺。在某些实施例中,包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的肽包含C-末端酸。

[0021] 在某些实施例中,脂质修饰的K残基可连接至多种脂质或脂质部分诸如在此所描述的那些中的任一种。在某些实施例中,实例包括选自下组的那些,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);以及其任何组合。在其他实施例中,K残基的脂质修饰可以是相同或不同的。在某些实施例中,它们是相同的。因此,在某些实施例中,至少三个脂质修饰的K残基可全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);或全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。在包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的肽的某些实施例中:全部的修饰残基可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);或全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

[0022] 在包含SEQ ID NO:4或487的氨基酸序列的肽的某些实施例中,多肽对蛋白降解是实质上有抗性的。在某些实施例中,合成肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。在某些实施例中,该包含两个脂质修饰的K残基的多肽至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体效价。在某些实施例中,该包含两个脂质修饰的K残基的多肽至少维持与相应的未脂化肽基本上相同的受体选择性。在某些实施例中,该包含两个脂质修饰的K残基的多肽相比于相应的未脂化多肽表现出增加的受体效价。

[0023] 在此提供了脂化肽,这些脂化肽可以在cAMP测定中小于5000pM、小于2500pM、小于1000pM、小于900pM、小于800pM、小于700pM、小于600pM、小于500pM、小于400pM、小于300pM、小于200pM、小于100pM、小于50pM、小于25pM、小于20pM、小于15pM、小于10pM、小于5pM、小于4pM、小于3pM、或小于2pM的EC50结合到人GLP-1受体上。

[0024] 本披露还提供了编码在此所描述的脂化多肽中的任一者的分离的多核苷酸。某些实施例提供了包含此类多核苷酸的载体。某些实施例提供了包含此类核苷酸或载体的宿主细胞。

[0025] 某些实施例提供了制备在此所描述的脂化多肽的方法。在某些实施例中,该方法包括在允许表达该肽的条件下培养宿主细胞,并且回收该肽。

[0026] 某些实施例提供了包含在此其他地方详细描述脂化多肽的药物组合物。在某些实施例中,试剂盒包含这种组合物。

[0027] 某些实施例提供了治疗或预防由低血糖症或胰岛素释放受损引起或特征在于低

血糖症或胰岛素释放受损的疾病或病状的方法。此类方法包括向需要治疗的受试者给予有效量的在此其他地方详细描述脂化多肽或以包含这种多肽的药物组合物的形式向需要治疗的受试者给予。在某些实施例中,该疾病或病状是糖尿病。在某些实施例中,该疾病或病状是2型糖尿病。在某些实施例中,该给予进一步改进血糖控制、提供体重控制、改进β细胞功能和质量、降低胃酸分泌和胃排空的速率或其任何组合。在某些实施例中,多肽或药物组合物是口服或通过注射给予的。在某些实施例中,多肽或药物组合物是口服给予的。在某些实施例中,注射是皮下或静脉内给予的。在某些实施例中,肽或药物组合物每天给予一次。在某些实施例中,治疗或预防疾病或病状的方法进一步包括给予一种或多种附加疗法。在某些实施例中,附加疗法包含血糖监测、饮食改变、运动、胰岛素、噻唑烷二酮、磺酰脲、肠降血糖素、二甲双胍、格列本脲、二肽基肽酶4抑制剂、胆汁酸螯合剂或其任何组合。在某些实施例中,治疗的受试者是人。

### 附图说明

- [0028] 图1示出了用于形成在此所披露的脂化多肽的代表性脂质、脂质部分和接头。
- [0029] 图2示出了在pH 8.3下通过100μg/mL脑啡肽酶水解的100μg肽的剩余肽百分比。
- [0030] 图3示出了在pH 2下通过200μg/mL胃蛋白酶,100mM HCl水解的100μg肽的剩余肽百分比。
- [0031] 图4示出了在pH 8.1下通过150μg/mL胰蛋白酶水解的100μg肽的剩余肽百分比。
- [0032] 图5示出了在pH 8下通过100μg/mL胰凝乳蛋白酶水解的100μg肽的剩余肽百分比。
- [0033] 图6示出了在pH 6.8下通过100μg/mL新鲜SIF/Pancreatin®水解的1000μg肽的剩余肽百分比。
- [0034] 图7示出了来自在pH 6.8下通过100μg/mL新鲜SIF/Pancreatin®(具有肠激酶)水解的1000μg肽的剩余肽百分比的三次重复运行的平均值。
- [0035] 图8示出了SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:17的化学结构、化学式和分子量。
- [0036] 图9示出了SEQ ID NO:48和SEQ ID NO:60的化学结构、化学式和分子量。
- [0037] 图10示出了SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:252的化学结构、化学式和分子量。
- [0038] 图11示出了SEQ ID NO:263和SEQ ID NO:269的化学结构、化学式和分子量。
- [0039] 图12示出了SEQ ID NO:405和SEQ ID NO:406的化学结构、化学式和分子量。
- [0040] 图13示出了SEQ ID NO:407和SEQ ID NO:408的化学结构、化学式和分子量。
- [0041] 图14示出了SEQ ID NO:409和SEQ ID NO:410的化学结构、化学式和分子量。
- [0042] 图15示出了SEQ ID NO:488和SEQ ID NO:489的化学结构、化学式和分子量。
- [0043] 图16示出了SEQ ID NO:490(利拉鲁肽(Liraglutide))和SEQ ID NO:491(索马鲁肽(Semaglutide))的化学结构、化学式和分子量

### 具体实施方式

[0044] 应该领会的是在此展示和描述的这些具体的实现方式是实例,并且不旨在以任何方式在其他方面限制本申请的范围。

[0045] 在此提及的这些公开的专利、专利申请、网站、公司名称、以及科学文献特此以其全文形式通过引用而结合,达到如同每个被确切并单独地表明而通过引用结合的相同程

度。在此引用的任何参考文件与本说明书的具体传授之间的任何冲突应以有利于后者的方式来解决。同样,在单词或短语的领域理解的定义与如在本说明书中确切传授的该单词或短语的定义之间的任何冲突应以有利于后者的方式来解决。

[0046] 如在本说明书中所使用,单数形式“一个/种(a,an)”以及“该”具体地还涵盖它们所提及的术语的复数形式,除非本内容清楚地另外指明。在此使用术语“约”以意指大约(approximately)、在……的附近(in the region of)、粗略地(roughly)、或左右(around)。当术语“约”与一个数值范围结合使用时,它通过扩展列举的数值的上限和下限将该范围加以修饰。通常,在此使用术语“约”以将一个数值以高于和低于该规定值的20%的变化加以修饰。

[0047] 此外,当在此使用时“和/或”被理解为这两个指定的特征或组分每一者与或不与另一者的特定披露。因此,如在此在措词诸如“A和/或B”中所使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、以及“B”(单独)。同样,如在词组诸如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”旨在包括以下方面:A、B以及C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0048] 应当理解,无论在什么情况下在此用语言“包含”描述方面时,也提供了用“由……组成”和/或“主要由……组成”描述的其他类似方面。

[0049] 在此使用的技术术语和科学术语具有由本申请涉及的领域的普通技术人员通常理解的含义,除非另外定义。在此参考了本领域的普通技术人员已知的不同方法和材料。陈述肽合成的一般原理的标准参考包括W.C.钱(W.C.Chan)和P.D.怀特(P.D.White).,“Fmoc固相肽合成:实用方法”(“Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis:A Practical Approach”),牛津大学出版社(Oxford University Press),牛津(Oxford)(2004)。

[0050] 单位、前缀、和符号是以其国际单位系统(Système International de Unites)(SI)接受形式表示。数值范围包括限定该范围的数字。除非另外说明,氨基酸序列以氨基至羧基取向从左向右书写。在此提供的小标题不是本披露的不同方面的限制,可以通过作为一个整体参考本说明书来获得这些方面。因此,通过以其全文参考说明书,更完全地定义了就在以下定义的术语。

[0051] 术语“多肽”、“肽”、“蛋白质”以及“蛋白质片段”在此可以互换使用以便表示氨基酸残基的聚合物。这些术语适用于氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是一种相应的天然存在的氨基酸的人工化学模拟物,并且适用于天然存在的氨基酸聚合物以及非天然存在的氨基酸聚合物。

[0052] 术语“氨基酸”是指天然存在的以及合成的氨基酸,连同与天然存在的氨基酸功能类似的氨基酸类似物以及氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸是通过遗传密码编码的那些氨基酸,以及随后被修饰的那些氨基酸,例如羟脯氨酸、 $\gamma$ -羧基谷氨酸盐、以及O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物是指以下化合物,这些化合物具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构,例如与氢相结合的碳、羰基基团、氨基基团、以及R基团,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。这些类似物能具有经修饰的R基团(例如正亮氨酸)或经修饰的肽骨架,但保留了与天然存在氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物是指以下化合物,这些化合物具有不同于通常的氨基酸的化学结构的、但与天然存在的氨基酸的功能相类似的结构。术语“氨基酸”和“氨基酸残基”通篇可互换地使用。

[0053] 当提及如在此提供的脂化肽时,术语“片段”、“类似物”、“衍生物”或“变体”包括保留相应的天然肽例如GLP-1的至少一些活性的任何肽。如在此所用,术语“脂化GLP-1肽类似物”是指例如包含一个或多个脂化氨基酸,例如以使得具有肽蛋白酶抗性,同时仍维持天然GLP-1肽的GLP-1活性的至少一些的合成肽。旨在改进肽的代谢稳定性的化学修饰可以在合成主肽链后涉及额外的化学操作。操作的实例包括内酰胺化、二硫键封闭、脂化和/或聚乙二醇化。

[0054] 术语“脂质修饰的氨基酸”和“脂化氨基酸”在此可互换使用,并且是指具有脂质部分连接的氨基酸,典型地为赖氨酸或半胱氨酸。术语“脂化多肽”、“脂蛋白”等是指包含一个或多个脂质修饰的氨基酸的肽或多肽。图1示出脂质、脂质部分和接头的不同代表性实例。

[0055] 术语“组合物”或“药物组合物”是指含有在此提供的肽或多肽连同例如药学上可接受的、用于向需要治疗的受试者给予的载体、赋形剂、或稀释剂的组合物。

[0056] 术语“药学上可接受的”是指这样的组合物,它们在合理的医学判断范围内适合于与人以及动物的组织接触而没有过度的毒性或与合理的利益/风险比相当的其他并发症。

[0057] “有效量”是在此提供的肽或多肽的量,其以单剂量或作为一系列剂量的一部分向受试者给药对于治疗是有效的。

[0058] 术语“受试者”意指需要在此提供的肽或多肽进行治疗的任何受试者,尤其是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括,但不限于,人、狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛、熊、母牛、猿类、猴子、猩猩、和黑猩猩,等等。在一个方面,受试者是人类受试者。

[0059] 在此提供了解决肽的天然酶倾向性的组合物和方法。通过脂化选定的氨基酸残基,提供了下述肽,这些肽展示出对酶降解的抗性增加,同时仍相比于野生型肽维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性。

#### 展示出蛋白酶抗性的肽

[0060] 本披露提供了具有改进的蛋白酶抗性和增加的效价的脂化肽。蛋白酶抗性和效价方面的改进可与肽上的脂化位置相关联。脂化可包括羧基-或氨基-末端脂化或主链脂化。在某些实施例中,修饰是主链氨基酸残基的。在某些实施例中,蛋白酶抗性的改进和效价的增加与一个或多个主链氨基酸的脂化的选择性和策略性位置相关联。制备具有脂质修饰的氨基酸的肽的方法是本领域已知的。

[0061] 在某些实施例中,提供了包含至少一个脂化氨基酸残基的脂化肽。在某些实施例中,脂化肽包含至少两个脂化氨基酸残基。在某些实施例中,脂化肽仅含有一个脂化氨基酸残基。如在此所用,具有一个脂质或脂质部分连接的肽称之为单-脂化肽。在其他实施例中,脂化肽含有两个脂化氨基酸残基。如在此所用,具有两个脂质或脂质部分连接的肽称之为双-脂化肽。

[0062] 在某些实施例中,脂化肽是合成肽。参见以W02015/086686A2公开的国际专利申请号PCT/EP2014/077240,该专利申请通过引用以其全部内容结合在此。在某些实施例中,脂化合成肽包含用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对天然氨基酸残基的至少一个取代。在其他实施例中,脂化合成肽包含用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对天然氨基酸残基的至少两个、三个、四个、五个、六个或更多个取代。

[0063] 如在此所描述的,“合成肽”是指氨基酸残基的聚合物,其已经通过将氨基酸的羧基基团或C-末端化学偶联至另一个氨基酸的氨基基团或N-末端而产生。化学肽合成典

型地在肽的C-末端处开始并且在N-末端处结束。用于产生合成肽的不同方法是本领域中熟知的。

[0064] 如在此所描述的,“ $\alpha$ -甲基官能化氨基酸”是指如下氨基酸,其中该氨基酸的第一( $\alpha$ )碳原子包括结合至该 $\alpha$ 碳的一个甲基基团(CH<sub>3</sub>)取代基。 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸包括含这种官能化的天然存在的二十种氨基酸中的任一者。

[0065] 如通篇所述, $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可以替换肽中的任何天然氨基酸。术语“天然”氨基酸是指存在于生物产生蛋白质中的标准20种氨基酸中的任一者。

[0066] 取代是指用例如 $\alpha$ -官能化氨基酸替换天然氨基酸。在合成肽的化学合成过程中,该天然氨基酸可以容易地被 $\alpha$ 官能化氨基酸所替换。

[0067] 在此所描述的合成肽可以是任何长度的,例如,长度是任意数目的氨基酸,例如,长度是约5个氨基酸至约200个氨基酸,长度是约10个氨基酸至约150个氨基酸,长度是约20个氨基酸至约100个氨基酸,长度是约30个氨基酸至约75个氨基酸,或长度是约20个氨基酸、约30个氨基酸、约40个氨基酸、约50个氨基酸、约60个氨基酸、约70个氨基酸、约80个氨基酸、约90个氨基酸或约100个氨基酸。

[0068] 在此所描述的某些脂化合成肽包含取代天然氨基酸的一种或多种 $\alpha$ -官能化氨基酸,同时相比于不包含这些取代的相应合成肽维持基本上相同的受体效价或表现出增加的受体效价。蛋白酶抗性和效价的改进可与肽上脂化的和 $\alpha$ -官能化氨基酸取代的氨基酸的选择性和策略性位置相关联。在某些实施例中,至少维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性的合成肽包含取代天然氨基酸的两种或更多种 $\alpha$ -官能化氨基酸。在一些实施例中,至少维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性的合成肽包含取代天然氨基酸的三种、四种、五种、六种或更多种 $\alpha$ -官能化氨基酸。

[0069] 术语“受体效价”是指肽的半数最大(50%)有效浓度(EC<sub>50</sub>)的倒数。EC<sub>50</sub>是指肽在指定的暴露时间之后诱导介于对于肽的选定靶标的基线应答与最大应答之间的一半的生物应答的浓度。因此,表现出小的EC<sub>50</sub>值的肽具有相应高的受体效价,然而表现出大的EC<sub>50</sub>值的肽具有相应低的受体效价,即诱导与受体相关的应答所需要的肽越多,该肽对该受体的效价就越小。

[0070] 用于确定受体效价和EC<sub>50</sub>的方法是本领域中已知的并且适当地涉及确定一种或多种细胞受体应答的刺激。例如,通过标准方法产生表达GLP-1受体(GLP-1R)、胰高血糖素受体(GCGR)或葡萄糖依赖性促胰岛素肽(抑胃多肽)受体(GIPR)的适合的细胞系。这些不同受体的肽活化导致下游的cAMP第二信使的产生,其可以在功能活性测定中测得。从这些测量,EC<sub>50</sub>值可容易地确定。

[0071] 如通篇所述,相比于不包含脂质或脂质部分或非天然氨基酸的相应肽,包含一个或多个,例如一个或两个,连接的脂质或脂质部分和用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对天然氨基酸的取代的脂化肽可维持“基本上相同”的受体效价或表现出增加的受体效价。如在此所用,“基本上相同的”当是指受体效价时意指当将脂化肽与未脂化的或未脂化且具有不同和/或较少氨基酸修饰、或其他适合的比较物序列(例如对照)的相应肽的受体效价进行比较时,这些脂化肽可表现出例如至少约75%的受体效价。在另外的实施例中,当将如在此提供的脂化肽与未脂化的或未脂化且具有不同和/或较少氨基酸修饰、或其他适合的比较物序列

(例如对照)的相应肽的受体效价进行比较时,这些脂化肽可表现出例如约80%的受体效价、约85%的受体效价、约90%的受体效价、约91%的受体效价、约92%的受体效价、约93%的受体效价、约94%的受体效价、约95%的受体效价、约96%的受体效价、约97%的受体效价、约98%的受体效价、约99%的受体效价、约99.1%的受体效价、约99.2%的受体效价、约99.3%的受体效价、约99.4%的受体效价、约99.5%的受体效价、约99.6%的受体效价、约99.7%的受体效价、约99.8%的受体效价、约99.9%的受体效价、或约100%的受体效价。如在此所用,“增加的”当是指受体效价时意指与未脂化的或未脂化且具有不同和/或较少氨基酸修饰、或其他适合的比较物序列(即对照)的相应肽的受体效价相比,脂化肽表现出较大的受体效价。在某些实施例中,增加的受体效价是指例如大1%的受体效价、大2%的受体效价、大3%的受体效价、大4%的受体效价、大5%的受体效价、大6%的受体效价、大7%的受体效价、大8%的受体效价、大9%的受体效价、大10%的受体效价。在某些实施例中,增加的受体效价是指例如大1%至10%的受体效价、大1%至20%的受体效价、大1%至30%的受体效价、大1%至40%的受体效价、大1%至50%的受体效价、大5%至10%受体效价、大5%至20%的受体效价、大5%至30%的受体效价、大5%至40%的受体效价、大5%至50%的受体效价、大10至50%的受体效价、大20至50%的受体效价、大30至50%的受体效价、大40%至50%的受体效价、或大50%至100%的受体效价。

[0072] 如通篇所述,相比于如在此所描述的不包含脂质或脂质部分或非天然氨基酸、或其他适合比较物序列(例如对照)的相应肽,如在此提供的包含一个或多个,例如一个或两个,连接的脂质或脂质部分和用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对天然氨基酸的取代的脂化肽还可至少维持“基本上相同的选择性”。如在此所使用,“选择性”是指肽结合其靶标(例如激动剂,该肽其被设计成结合至激动剂),同时不结合至其他非靶标蛋白的能力。当将如在此提供的脂化肽与如在此所描述的不包含脂质或脂质部分、或其他适合比较物序列(例如对照)的肽的选择性进行比较时,这些脂化肽可表现出“基本上相同的选择性”并且由此表现出例如至少约75%的选择性。例如,当将如在此提供的脂化肽与如在此所描述的不包含脂质或脂质部分、或其他适合比较物序列(例如对照)的相应肽的选择性进行比较时,这些脂化肽可表现出约80%的选择性、约85%的选择性、约90%的选择性、约91%的选择性、约92%的选择性、约93%的选择性、约94%的选择性、约95%的选择性、约96%的选择性、约97%的选择性、约98%的选择性、约99%的选择性、约99.1%的选择性、约99.2%的选择性、约99.3%的选择性、约99.4%的选择性、约99.5%的选择性、约99.6%选择性的、约99.7%的选择性、约99.8%的选择性、约99.9%的选择性、或约100%的选择性。在某些实施例中,GLP-1类似物中脂化和/或 $\alpha$ -甲基氨基酸的选择性和策略性掺入均增加GLP-1受体效价,并且因此增加针对这种受体的选择性。

[0073] 在某些实施例中,如在此提供的脂化肽还可包含相应于相应野生型蛋白质中的被取代的天然氨基酸的一种或多种 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸。例如,原始野生型肽序列中的氨基酸可被具有相同侧链例如Phe、Trp、Tyr、Ser、Arg、Ala、Val、Leu、His或Lys的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸取代,可分别被 $\alpha$ -MePhe、 $\alpha$ -MeTrp、 $\alpha$ -MeTyr、 $\alpha$ -MeSer、 $\alpha$ -MeArg、 $\alpha$ -MeAla (Aib)、 $\alpha$ -MeVal、 $\alpha$ -MeLeu、 $\alpha$ -MeHis或 $\alpha$ -MeLys取代。

[0074] 在某些实施例中,如在此提供的脂化肽中的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可对应于与被取代的天然氨基酸相同的类别。例如,脂肪族 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代脂肪族天然氨基酸;

羟基 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代羟基天然氨基酸;含硫的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代含硫的天然氨基酸;环状 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代环状天然氨基酸;芳香族 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代芳香族天然氨基酸;碱性 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代碱性天然氨基酸;和/或酸性 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可取代酸性天然氨基酸。

[0075] 在另外的实施例中,如在此提供的脂化肽中的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸不对应于被取代的天然氨基酸。

[0076]  $\alpha$ -甲基官能化氨基酸的商业来源包括,例如,瑞士的巴亨公司(Bachem AG)。

[0077] 在某些实施例中,在此所描述的脂化合成肽中的至少一种 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸是 $\alpha$ -甲基苯丙氨酸。

[0078] 在某些实施例中,在此所描述的合成脂化肽中的至少一种 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸选自 $\alpha$ -甲基官能化组氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化丙氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化异亮氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化精氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化亮氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化天冬酰胺、 $\alpha$ -甲基官能化赖氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化天冬氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化甲硫氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化半胱氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化苯丙氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化谷氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化苏氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化谷氨酰胺、 $\alpha$ -甲基官能化色氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化甘氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化缬氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化鸟氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化脯氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化硒代半胱氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化丝氨酸以及 $\alpha$ -甲基官能化酪氨酸。

[0079] 在某些实施例中,在此所描述的脂化肽对蛋白降解是实质上有抗性的。

[0080] 如在此所使用,“蛋白降解”意指将肽分解为更小的肽或甚至氨基酸,通常由肽键通过酶的水解所引起。

[0081] 对蛋白降解“实质上有抗性”的脂化肽可在酶通常有活性的条件(例如,适合的pH、温度、其他环境条件)中暴露于该酶中持续一段限定的时间之后,例如至少约50%保持完整。在此提供的脂化肽可对持续以下时间段的蛋白降解是实质上有抗性的:至少4小时、至少8小时、至少12小时、至少24小时、至少36小时、至少48小时、至少72小时、至少96小时、至少120小时、至少144小时、至少168小时、至少192小时、至少216小时、至少240小时、或约36小时至约240小时、约48小时至240小时、约72小时至约240小时、约96小时至约240小时、约120小时至约240小时、约144小时至约240小时、约168小时至约240小时、约192小时至约240小时、或约216小时至约240小时。在某些实施例中,在酶通常有活性的条件中暴露于该酶持续一段限定的时间之后,至少约60%的脂化肽保持完整,例如在酶通常有活性的条件中暴露于该酶持续一段限定的时间段之后,至少约70%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.1%、至少约99.2%、至少约99.3%、至少约99.4%、至少约99.5%、至少约99.6%、至少约99.7%、至少约99.8%、至少约99.9%、或至少约100%的脂化肽保持完整。

[0082] 在此提供的脂化肽可对在哺乳动物体内(例如在人体内)发现的一种或多种酶的蛋白降解实质上有抗性。例如,脂化肽可对以下各项中的一种或多种的蛋白降解实质上有抗性:二肽基肽酶-IV(DPP-IV)、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和胃蛋白酶。在某些实施例中,脂化肽可对两种或更多种、三种或更多种、四种或更多种、五种或更多种、六种或更多种、七种或更多种、或适当地所有的所列举的酶的蛋白降解有抗性。在此所描述的脂化肽还可以对本领域中已知的其他酶的蛋白降解实质上有抗性。在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对消化(胃)酶和/或血液/血清中

的酶的蛋白降解实质上具有抗性。

[0083] 在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对DPP-IV和脑啡肽酶的蛋白降解实质上具有抗性。在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对胃蛋白酶、胰蛋白酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶和弹性蛋白酶的蛋白降解实质上具有抗性。在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对纤溶酶、凝血酶和激肽释放酶的蛋白降解实质上具有抗性。在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对胃蛋白酶、胰蛋白酶和 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶的蛋白降解实质上具有抗性。在某些实施例中,在此所描述的脂化肽可对胃蛋白酶和胰蛋白酶等的蛋白降解实质上具有抗性。

[0084] 如在此所描述的,包括在通篇所提供的各种实施例中,对氨基酸残基的脂化和/或用 $\alpha$ -官能化氨基酸对天然氨基酸的取代可发生在是对蛋白水解裂解敏感的位点的天然氨基酸残基处。也就是说,被取代的氨基酸残基被确定为其中蛋白水解酶在天然肽的裂解肽键中有活性的位点。用于确定蛋白水解裂解的位点的方法是本领域熟知的且在此所描述的。

[0085] 可以根据在此提供的方法制备任何类别的肽,以产生具有所列举的特征的脂化肽。

[0086] 在示例性实施例中,脂化肽可以是肠降血糖素类肽。可以如在此所描述的制备的示例性合成肠降血糖素类肽包括但不限于,胰高血糖素样肽1 (GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP)、艾塞那肽加胰高血糖素、促胰液素、胰调蛋白、胃酸调节素、胰岛素或血管活性肠肽 (VIP)。

[0087] 另外类别的肽可以如在此所描述的来制备。

[0088] 在某些实施例中,在此所描述的脂化肽衍生自GLP-1的序列并且在此称之为脂化GLP-1肽类似物。

[0089] 可以制备为用以产生具有所列举的特征的合成肽的在此所描述的各种肽和肽类别的天然(野生型)肽序列是本领域熟知的。

[0090] GLP-1 (7-36) 的天然氨基酸序列是本领域中已知的,如以下所列出的: HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (SEQ ID NO:1)。

[0091] 在某些实施例中,提供了包含至少一个脂质修饰的氨基酸残基的脂化GLP-1肽类似物,诸如表1中示出的那些。在某些实施例中,脂化GLP-1肽类似物仅含有一个脂质修饰的氨基酸残基。在此披露的单-脂化GLP-1肽类似物可对蛋白降解实质上具有抗性。例如,在某些实施例中,单-脂化肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上具有抗性的。相比于相应的未脂化GLP-1肽或GLP-1肽类似物,在此披露的单-脂化GLP-1肽类似物可维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性。

[0092] 在某些实施例中,单-脂化肽仅在一个K(赖氨酸)或仅在一个C(半胱氨酸)残基上被脂化。因此,某些实施例提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H X2 E G S X6 T S D V X11 X12 X13 L E G E A A X20 E X22 I X24 X25 V V X28 G G (SEQ ID NO:2);

其中X2是A或Aib;

X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X12是S、脂质修饰的K或脂质修饰的C；  
 X13是Y或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸；  
 X20是脂质修饰的K、脂质修饰的C、K或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸；  
 X22是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸；  
 X24是A、脂质修饰的K或脂质修饰的C；  
 X25是W或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸；并且  
 X28是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸，  
 其中该多肽仅在X12、X20或X24中的一者上被脂化。

[0093] 在某些实施例中，单-脂化肽包含一个或多个氨基异丁酸(Aib)取代。在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中：X2是Aib。

[0094] 脂化K或脂化C可连接至多种脂质或脂质部分诸如在此所描述的那些中的任一种。实例包括选自下组的那些，该组由以下各项组成：K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)；K( $\gamma$ E-棕榈酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)；K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯)；以及其任何组合。例如，在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中：X20是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

[0095] 在某些实施例中， $\alpha$ -甲基官能化氨基酸是 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK。在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中：X6是 $\alpha$ -MeF；X11是 $\alpha$ -MeS；X13是 $\alpha$ -MeF；X22是 $\alpha$ -MeF；X25是 $\alpha$ -MeF；并且/或者X28是 $\alpha$ -MeK。在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中：X6是 $\alpha$ -MeF；X11是 $\alpha$ -MeS；X13是 $\alpha$ -MeF；X22是 $\alpha$ -MeF；X25是 $\alpha$ -MeF；并且X28是 $\alpha$ -MeK。在包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的肽的某些实施例中：X2是Aib；X6是 $\alpha$ -MeF；X11是 $\alpha$ -MeS；X13是 $\alpha$ -MeF；X20是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)；X22是 $\alpha$ -MeF；X25是 $\alpha$ -MeF；并且X28是 $\alpha$ -MeK(SEQ ID NO:3；表1)。

[0096] 在某些实施例中，肽包含SEQ ID NO:48(表1)、SEQ ID NO:60(表1)或SEQ ID NO:68(表1)的氨基酸序列。

[0097] 在某些实施例中，包含SEQ ID NO:2、3、48、60或68的氨基酸序列的肽对蛋白降解是实质上有抗性的。例如，在某些实施例中，肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶

酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。在某些实施例中,相比于相应的未脂化肽,包含SEQ ID NO:2、3、48、60或68的氨基酸序列的肽至少维持基本上相同的受体效价或表现出增加的受体效价。在某些实施例中,相比于相应的未脂化肽,包含SEQ ID NO:2、3、48、60或68的氨基酸序列的肽至少维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性。

表 1: 取代的和单-脂化的肽序列

ID	SEQ ID NO	肽
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFAIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup> -酰胺
单-	2	H X2 E G S X6 T S D V X11 X12 X13 L E G E A X20 E X22 I X24 X25 V V X28 G G
	3	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	5	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFAIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)
	6	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFAIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯)
	7	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TS-(E) <sup>9</sup> -V <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	8	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -(S) <sup>7</sup> -SDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	9	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -(S) <sup>7</sup> -S-(E) <sup>9</sup> -V <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	10	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -V <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	11	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -(V) <sup>23</sup> -A-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	12	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -(S) <sup>7</sup> -S-(E) <sup>9</sup> -V <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -(V) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -(V) <sup>23</sup> -A-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	13	H-(Aib) <sup>2</sup> -QG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MePhe) <sup>6</sup> -TSD-K <sup>10</sup> ( $\gamma$ E-棕榈酰

		基)-SE-( $\alpha$ -MePhe) <sup>13</sup> -LD <sup>15</sup> SERAR <sup>20</sup> D-( $\alpha$ -MePhe) <sup>22</sup> -VA-( $\alpha$ -MePhe) <sup>25</sup> -LEAGG <sup>30</sup>
14		H-(Aib) <sup>2</sup> -QG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MePhe) <sup>6</sup> -TSD-( $\alpha$ -MePhe) <sup>10</sup> -SK-( $\alpha$ -MePhe) <sup>13</sup> -LD <sup>15</sup> SRRAQ <sup>20</sup> D-( $\alpha$ -MePhe) <sup>22</sup> -VQ-( $\alpha$ -MePhe) <sup>25</sup> -LMNT <sup>29</sup>
15		Y-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MePhe) <sup>6</sup> -ISD-( $\alpha$ -MePhe) <sup>10</sup> -SIAMD <sup>15</sup> KIHQQ <sup>20</sup> D-( $\alpha$ -MePhe) <sup>22</sup> -VN-( $\alpha$ -MePhe) <sup>25</sup> -LLAQK <sup>30</sup>
16		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-( $\alpha$ -MeS) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
17		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
18		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-( $\alpha$ -MeS) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
19		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FT-( $\alpha$ -MeSer) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
20		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FT-(Aib) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
21		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> ( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
22		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> (Aib) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
23		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FT-( $\alpha$ -MeSer) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
24		H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FT-(Aib) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -(Aib) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
25		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(G) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
26		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(A) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
27		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(D) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

28	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(E) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
29	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(T) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
30	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(V) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
31	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯)
32	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)
33	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
34	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
35	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(D) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)
36	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(D) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
37	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-(D) <sup>8</sup> -DV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeSer) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
38	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯)
39	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)

40	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup>
41	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup>
42	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
43	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
44	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
45	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -FTSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
46	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
47	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
48	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> EFIA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
49	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IAW-(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
50	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup>
51	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -FTSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
52	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
53	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> EFIA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
54	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IAW-(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
55	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VKG-(G) <sup>30</sup>
56	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-K <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
57	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
58	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
59	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
60	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-K <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
61	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
62	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(- $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
63	

64	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
65	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-K <sup>20</sup> -EFI-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
66	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
67	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
68	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
69	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(A) <sup>20</sup> EFI-K(-ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
70	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>30</sup>	
71	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>29</sup> -(G) <sup>30</sup>	
72	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
73	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>27</sup> -(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
74	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	
75	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-K(ε-γE-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	

76	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
77	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>23</sup> -A-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
78	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
79	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>21</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
80	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
81	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>19</sup> -( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
82	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
83	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
84	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
85	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -L-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
86	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>14</sup> -EG-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>
87	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
88		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
89		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
90		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TS-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>9</sup> -V-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
91		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>8</sup> -DV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
92		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>7</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
93		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
94		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
95		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -E-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>4</sup> -(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
96		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>3</sup> -G-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
97		
		H-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
98		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>30</sup>
99		

100	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>29</sup> -G(G) <sup>30</sup>	
101	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>	
102	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>27</sup> -( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>	
103	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>	
104	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
105	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
106	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>23</sup> -A-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
107	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
108	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
109	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
110	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>19</sup> -( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	
111	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> G-(G) <sup>30</sup>	

112	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
113	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
114	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -L-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
115	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>14</sup> -EG-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
116	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
117	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
118	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
119	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
120	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>9</sup> -V-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
121	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -T-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>8</sup> -DV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
122	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>7</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> -E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
123	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>6</sup> -TSDV-( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV-(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
124	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -E-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>4</sup> -(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV-(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
125	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>3</sup> -G-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV-(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
126	
	H-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酸酯) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV-(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
127	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
128	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-γE-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
129	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-γE-γE-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
130	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
131	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
132	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
133	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
134	
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
135	



148	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-γE-γE-硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
149	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
150	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
151	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
152	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
153	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
154	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
155	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
156	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-γE-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
157	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-γE-γE-γE-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
158	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
159	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK(ε-Ahx-Ahx-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
160		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
161		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
162		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
163		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AAK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
164		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
165		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
166		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
167		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
168		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
169		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
170		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
171		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

172	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
173	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
174	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
175	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
176	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
177	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
178	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
179	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
180	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
181	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -苯甲酸十二烷酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
182	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
183	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

184	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
185	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
186	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
187	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
188	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
189	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
190	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
191	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
192	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
193	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
194	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
195	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

196	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK(ε-Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
197	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK(ε-PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
198	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK(ε-PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
199	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -VK(ε-PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
200	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-月桂酰基) <sup>31</sup>
201	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-γE-月桂酰基) <sup>31</sup>
202	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-γE-E-月桂酰基) <sup>31</sup>
203	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-月桂酰基) <sup>31</sup>
204	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>31</sup>
205	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-Ahx-月桂酰基) <sup>31</sup>
206	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>31</sup>
207	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K(ε-PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -月桂酰基) <sup>31</sup>



220	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-γE-硬脂酰基) <sup>31</sup>
221	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-硬脂酰基) <sup>31</sup>
222	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>31</sup>
223	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>31</sup>
224	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>31</sup>
225	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>31</sup>
226	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酰基) <sup>31</sup>
227	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-硬脂酰基) <sup>31</sup>
228	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-γE-硬脂酰基) <sup>31</sup>
229	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-γE-γE-γE-硬脂酰基) <sup>31</sup>
230	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-硬脂酰基) <sup>31</sup>
231	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -S-(α-MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> E-(α-MeF) <sup>22</sup> -IA-(α-MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(α-MeK) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup> -K(ε-Ahx-Ahx-硬脂酰基) <sup>31</sup>

232	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯) <sup>31</sup>
233	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>31</sup>
234	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>31</sup>
235	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> -硬脂酸酯) <sup>31</sup>

[0098] 在某些实施例中,提供了包含至少两个脂质修饰的氨基酸残基的脂化GLP-1肽类似物,诸如表2中示出的那些。在某些实施例中,脂化GLP-1肽类似物含有两个脂化氨基酸残

基。在此披露的双-脂化GLP-1肽类似物可对蛋白降解实质上有抗性。例如,在某些实施例中,双-脂化肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。相比于相应的未脂化GLP-1肽或GLP-1肽类似物,在此披露的双-脂化GLP-1肽类似物可维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性。

[0099] 双-脂化肽是在两个氨基酸残基处修饰的脂质。在某些实施例中,该脂化可以是在相同肽中的两个K(赖氨酸)残基处、两个C(半胱氨酸)残基处或一个K残基和一个C残基处。在某些实施例中,两个K残基是脂质修饰的。因此,某些实施例提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H X2 E G X5 X6 T S D X10 X11 X12 X13 X14 E G X17 A A X20 E X22 I X24 X25 X26 V X28 G X30 (SEQ ID NO:4);

其中X2是A或Aib;

X5是T或S;

X6是F或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X10是V或脂质修饰的K;

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X12是S或脂质修饰的K;

X13是Y、F或脂质修饰的K;

X14是L或脂质修饰的K;

X17是Q或E;

X20是K、E或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X22是F、正亮氨酸、酪氨酸甲基酯或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X24是A或脂质修饰的K;

X25是W、F或脂质修饰的K;

X26是L、V或脂质修饰的K;

X28是K或E;并且

X30是R或G,

其中多肽包含两个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。

[0100] 在某些实施例中,双-脂化肽包含一个或多个氨基异丁酸(Aib)取代。在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中:X2是Aib。在某些实施例中, $\alpha$ -甲基官能化氨基酸是 $\alpha$ -MeF、 $\alpha$ -MeS或 $\alpha$ -MeK中的一者。

[0101] 脂质修饰的K残基可连接至多种脂质或脂质部分诸如在此所描述的那些中的任一种。实例包括选自下组的那些,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);以及其任何组合。K残基的脂质修饰可以是相同或不同的。在某些实施例中,它们是相同的。因此,在某些实施例中,至少两个脂质修饰的K残基可均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);两个均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);两个均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-

E-肉豆蔻酰基)；两个均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)；两个均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)；或两个均是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中：两个修饰残基均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基)；两个均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯)；两个均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基)；两个均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基)；两个均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基)；或两个均可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

[0102] 在某些实施例中，包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的氨基酸脂质修饰发生在不同的区域中：位置X10、X12、X13或X14处的一个氨基酸是脂质修饰的K残基并且位置X24、X25或X26处的另一个氨基酸是脂质修饰的K残基。因此，在某些实施例中：

- X10是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K；
- X12是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K；
- X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K；
- X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K；
- X24是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K；
- X25是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K；或者
- X26是脂质修饰的K并且X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K。

[0103] 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的双-脂化多肽中的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸的数目、位置和身份可以是变化的。在某些实施例中，位置X6是 $\alpha$ -MeF；X11是 $\alpha$ -MeS；X20是 $\alpha$ -MeK；并且/或者X22是 $\alpha$ -MeF。在某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF。在某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF并且X11是 $\alpha$ -MeS。在某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF并且X20是 $\alpha$ -MeK。在某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF；X11是 $\alpha$ -MeS；X20是 $\alpha$ -MeK并且X22是 $\alpha$ -MeF。

[0104] 在某些实施例中，包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的双-脂化多肽中的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸的数目、位置和身份连同脂质修饰的氨基酸残基的位置可以是变化的。在其中X13是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K的某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF并且X11是 $\alpha$ -MeS。在其中X14是脂质修饰的K并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K的某些实施例中，X6是 $\alpha$ -MeF并且X11是 $\alpha$ -MeS。

[0105] 在包含SEQ ID NO:4的GLP-1衍生的氨基酸序列的肽的某些实施例中，一个或多个野生型GLP-1序列氨基酸可被另一个天然存在的氨基酸取代。例如，在某些实施例中，位置X5处的野生型T残基被S取代。在某些实施例中，野生型Q、K以及位置X17、X28和X30处的R残基可分别被E、E和G取代。

[0106] 在包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的肽的某些实施例中；肽包含SEQ ID NO:252的氨基酸序列(表2)；SEQ ID NO:263(表2)；SEQ ID NO:269(表2)；SEQ ID NO:405(表2)；SEQ ID NO:408(表2)；SEQ ID NO:409(表2)；或SEQ ID NO:410(表2)。

[0107] 在某些实施例中，包含SEQ ID NO:4、252、263、269、405、408、409或410的氨基酸序列的肽对蛋白降解是实质上有抗性的。例如，在某些实施例中，肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。在某些实施例中，相比于相应的未脂化肽，包含SEQ ID NO:4、252、263、269、405、408、409或410的氨基酸序列的肽至少维持基本上相同的受体效价。在某些实施例中，

相比于相应的未脂化肽,包含SEQ ID NO:4、252、263、269、405、408、409或410的氨基酸序列的肽至少维持基本上相同的受体效价和选择性。

表 2: 双-脂化的肽序列

ID	SEQ ID NO	
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup> -酰胺
双-	4	H X2 E G X5 X6 T S D X10 X11 X12 X13 X14 E G X17 A A X20 E F I X24 X25 X26 V X28 G X30
	236	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> -EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	237	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	238	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	239	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> -EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	240	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	241	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	242	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> -EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	243	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
244	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
245	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
246	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
247	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
248	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
249	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup>
250	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
251	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup>
252	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
253	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup>
254	EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
255		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
256		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
257		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
258		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
259		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
260		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
261		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
262		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
263		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
264		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
265		

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
266		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
267		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
268		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
269		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
270		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
271		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
272		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
273		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
274		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
275		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
276		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
277		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
278		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
279		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
280		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
281		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
282		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
283		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
284		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
285		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
286		
		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
287		

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
288	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
289	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
290	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
291	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
292	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
293	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
294	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
295	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
296	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
297	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
298	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
299	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
300	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
301	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
302	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
303	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
304	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
305	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
306	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
307	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
308	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
309	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
310	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
311	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
312	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
313	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
314	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
315	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
316	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
317	EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
318	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
319	EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
320	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
321		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
322		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
323		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
324		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
325		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
326		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
327		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
328		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
329		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
330		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
331		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
332	EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
333	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
334	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
335	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
336	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
337	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
338	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
339	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
340	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
341	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>24</sup> -W <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
342	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

343	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
344	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
345	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
346	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
347	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
348	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
349	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
350	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
351	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
352	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
353	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
354	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
355	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
356	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
357	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
358	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
359	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
360	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
361	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
362	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
363	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
364	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
365	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
366	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
367	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
368	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
369	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>12</sup> -(F) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
370	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
371	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
372	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
373	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
374	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
375	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
376		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
377		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
378		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
379		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(E) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
380		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
381		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
382		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
383		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
384		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-(Aib) <sup>20</sup>
		EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>385</b>		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>386</b>		H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

387	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
388	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
389	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
390	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
391	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
392	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
393	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
394	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
395	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
396	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
397	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>398</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>399</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>400</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>401</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>402</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>403</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -SS-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>404</b>	EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>405</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>406</b>	E-(Tyr(OMe)) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>407</b>	E-(Nle) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup>
<b>408</b>	G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>409</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>410</b>	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>411</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>412</b>	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>413</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>414</b>	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>415</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>416</b>	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>417</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
<b>418</b>	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup>
<b>419</b>	E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
420	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
421	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
422	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
423	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
424	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
425	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
426	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
427	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
428	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-肉豆蔻酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
429	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
430	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

431	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
432	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
433	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
434	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
435	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
436	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -肉豆蔻酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -肉豆蔻酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
437	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -棕榈酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -棕榈酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
438	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -硬脂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> IA-K( $\epsilon$ -硬脂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

[0108] 在某些实施例中,提供了包含至少三个脂质修饰的氨基酸残基的脂化GLP-1肽类似物,诸如表3中示出的那些。在某些实施例中,脂化GLP-1肽类似物含有三个脂化氨基酸残

基。在此披露的三-脂化GLP-1肽类似物可对蛋白降解实质上有抗性。例如,在某些实施例中,三-脂化肽对DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和/或胃蛋白酶降解是实质上有抗性的。相比于相应的未脂化GLP-1肽或GLP-1肽类似物,在此披露的三-脂化GLP-1肽类似物可维持基本上相同的受体效价和选择性或表现出增加的受体效价和选择性。

[0109] 三-脂化肽是在三个氨基酸残基处修饰的脂质。在某些实施例中,该脂化可以是在相同肽中的三个K(赖氨酸)残基处、三个C(半胱氨酸)残基处或一个K残基、一个C残基和第三K或C残基处。在某些实施例中,三个K残基是脂质修饰的。因此,某些实施例提供了一种分离多肽,该分离多肽包含氨基酸序列:

H(Aib)E G S( $\alpha$ -MeF)T S D X10 X11 X12 X13 X14 E X16 X17 X18 A( $\alpha$ -MeK)X21 F I X24 X25 X26 V E G G (SEQ ID NO:487);

其中X10是V或脂质修饰的K;

X11是S或 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸;

X12是S或脂质修饰的K;

X13是Y或脂质修饰的K;

X14是L或脂质修饰的K;

X16是G或脂质修饰的K;

X17是E或脂质修饰的K;

X18是A或脂质修饰的K;

X21是E或脂质修饰的K;

X24是A或脂质修饰的K;

X25是F或脂质修饰的K;

X26是V或脂质修饰的K;并且

其中多肽包含三个脂质修饰的K残基,并且其中X10、X12、X13或X14中的一者是脂质修饰的K残基并且X16、X17、X18或X21中的一者是脂质修饰的K残基,并且X24、X25或X26中的一者是脂质修饰的K残基。

[0110] 脂质修饰的K残基可连接至多种脂质或脂质部分诸如在此所描述的那些中的任一种。实例包括选自下组的那些,该组由以下各项组成:K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);以及其任何组合。K残基的脂质修饰可以是相同或不同的。在某些实施例中,它们是相同的。因此,在某些实施例中,至少三个脂质修饰的K残基可全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);或全部是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。在包含SEQ ID NO:487的氨基酸序列的肽的某些实施例中:全部的修饰残基可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-月桂酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酸酯);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-肉豆蔻酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-棕榈酰基);全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酰基);或全部可以是K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯)。

表 3: 三-脂化的肽序列

ID	Seq ID No	
GLP-1 (7-36)	1	HAEGT <sup>5</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup> -酰胺
三-	487	H(Aib) <sup>2</sup> EGS(α-MeF)TSDX10X11X12X13X14EX16X17X18A(α-MeK)X21FX24X25X26VEGG
	439	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>16</sup> (E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	440	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	441	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	442	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>21</sup> -FI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	443	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>16</sup> (E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	444	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	445	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-(α-MeK) <sup>20</sup> EFI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
	446	H(Aib) <sup>2</sup> EG(S) <sup>5</sup> (α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>21</sup> -FI-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>24</sup> (F) <sup>25</sup> (V) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>

447	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
448	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
449	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
450	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
451	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
452	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
453	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
454	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FI-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>24</sup> -(F) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
455	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
456	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

457	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
458	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSD-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
459	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
460	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
461	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
462	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
463	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
464	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
465	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
466	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
467	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>

468	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -SY-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>25</sup> -V <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
469	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -SY-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>25</sup> -V <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
470	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -(α-MeS) <sup>11</sup> -SY-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>25</sup> -V <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
471	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>16</sup> (E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
472	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
473	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
474	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSD-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>10</sup> -SSYLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
475	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>16</sup> (E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
476	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
477	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-(α-MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>
478	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -(α-MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -S-K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>12</sup> -YLE <sup>15</sup> -G(E) <sup>17</sup> -AA-(α-MeK) <sup>20</sup> K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-(F) <sup>25</sup> -K(ε-(PEG) <sub>2</sub> -γE-月桂酰基) <sup>26</sup> -V(E) <sup>28</sup> -G(G) <sup>30</sup>

479	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
480	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
481	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
482	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -S-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
483	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>16</sup> -(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
484	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
485	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>18</sup> -A-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> EFIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
486	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> -( $\alpha$ -MeS) <sup>11</sup> -SY-K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>14</sup> -E <sup>15</sup> -G-(E) <sup>17</sup> -AA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>21</sup> -FIA-(F) <sup>25</sup> -K( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-月桂酰基) <sup>26</sup> -V-(E) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup>
487	H-(Aib)-EGS-( $\alpha$ -MeF)-TSD-X10-X11-X12-X13-X14-E-X16-X17-X18-A-( $\alpha$ -MeK)-X21-FI-X24-X25-X26-VEGG

[0111] 肽的C-末端通常是游离羧酸或酰胺。因此,在某些方面,表1、2和3中的肽中的任何一种可具有C-末端酸或C-末端酰胺。在某些方面,表1、2和3中的肽中的任何一种包含C-末端酸。

在某些方面,表1、2和3中的肽中的任一种包含C-末端酰胺。

[0112] 在此提供的不同多肽中使用的接头可有利于结构形成。在一些方面,多肽接头可包含1-50个氨基酸、1-25个氨基酸、25-50个氨基酸或30-50个氨基酸。通常较长的接头与较高的活性(更有柔性)相关,但是随着肽变得更加暴露稳定性也降低。接头可以包含例如(Gly-Ser)<sub>n</sub>残基,其中n是至少1,并且最多至例如4、5、6、10、20、50、100或更多的整数,任选地整体分散有一些Glu或Lys残基以增加溶解度。可替代地,某些接头不包含任何丝氨酸残基,例如在接头经受O-连接的糖基化之处。在一些方面,接头可以含有半胱氨酸残基,例如,在使用接头的二聚化来使两种或更多种激动剂多肽进入二聚体构型中的情况下。在一些方面,激动剂多肽可以包含至少一个、二个、三个、四个或更多个接头。接头的长度和氨基酸序列可以容易地选择并且优化。

#### 制备脂化肽的方法

[0113] 虽然已知将脂质和脂质部分连接至肽的不同方法,但是在此提供了制备脂化肽的至少一种代表性方法。

[0114] 在某些实施例中,脂化肽可诸如在NOVASYN<sup>®</sup>TGR树脂上制备为C-末端甲酰胺。在某些实施例中,在环境温度下,可将氨基酸(天然和非天然两者)诸如通过使用于NMP中的HCTU/DIPEA偶联,用乙酸酐和吡啶的溶液加帽残余官能团。在此类方法中,可在环境温度下使用于DMF中的哌啶(20%v/v)将N-Fmoc基团解封闭,并且将C-末端残基以N-Boc保护形式例如Boc-His(Trt)-OH或Boc-Tyr(tBu)-OH或等同物的形式掺入。可在自动化组装过程中,在脂化的一个或多个位置处,将Fmoc-Lys(Mmt)-OH掺入到肽主链中,并且在完成后可通过用1%TFA、2%,TIPS、DCM(10×1分钟,20.0mL/g)处理合成树脂将一个或多个Mmt保护基团手动地并选择性地除去。可以诸如用5%DIPEA/NMP将酸化树脂淬灭,并且将一个或多个暴露的赖氨酸氨基官能在肽裂解之前根据需要进行酰化、聚乙二醇化或脂化。

[0115] 可以将粗肽通过使用适合的裂解混合物处理从树脂支持体上裂解。在某些实施例中,混合物由伴随着搅拌(在环境温度下3×1小时)的TFA(95%v/v)、TIPS(2.5%v/v)和水(2.5%v/v)组成。可将裂解等分部分合并,通过旋转蒸发进行浓缩并且通过添加冷二乙醚进行沉淀,通过离心来分离固体。可将粗肽在干氮流下干燥,在适合的水性缓冲液中重构,并且在色谱纯化之前进行过滤。

[0116] 可将粗单-脂化肽溶于乙酸/乙腈/水(1:5:50v/v)的溶液中并且进行过滤。可将粗滤液诸如在安捷伦(Agilent)Polaris C8-A固定相(21.2×250mm,5微米)上、用10%-70%、15%-80%或20%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性溶剂梯度经30分钟洗脱、使用Varian SD-1PrepStar双泵系统、通过在210nm处的UV吸收监测进行色谱分析。然后可以将含肽的部分合并、冷冻(干冰/丙酮)并冻干。

[0117] 可将粗双-脂化肽溶解在诸如0.1M碳酸氢铵溶液(1:5乙腈/水v/v,pH 8.0)中并且进行过滤。可将粗滤液诸如在沃特斯X-桥(Waters X-Bridge)C18固定相(19.0×250mm,5微米)上、用20%-90%针对A的B的线性溶剂梯度经30分钟洗脱、使用Varian SD-1PrepStar双泵系统、通过在210nm处的UV吸收监测进行色谱分析。(A=于水中的0.1M碳酸氢铵,B=于1:2水/乙腈中的0.1M碳酸氢铵)。然后可以将含肽的部分合并、冷冻(干冰/丙酮)并冻干。

[0118] 肽序列可以是GLP-1类似物序列,诸如表1和2中披露的那些。脂质或脂质部分可以是诸如在此披露的任一种,包括但不限于:K(ε-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-γE-硬脂酸酯);K(ε-γE-棕

桐酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>- $\gamma$ E-硬脂酸酯);K( $\gamma$ E-棕榈酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-月桂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-月桂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-月桂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-月桂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-12-(4-羧基苯氧基)十二酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酰基);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ - $\gamma$ E- $\gamma$ E- $\gamma$ E-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -Ahx-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -Ahx-Ahx-Ahx-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯);K( $\epsilon$ -(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-(PEG)<sub>2</sub>-硬脂酸酯);以及其任何组合。

#### 制备合成肽的方法

[0119] 还提供了制备合成肽的方法。

[0120] 在一些实施例中,这些方法适当地包括在该肽中鉴别用于取代的至少一个天然氨基酸残基。在其他实施例中,这些方法适当地包括在该肽中鉴别用于取代的至少两个天然氨基酸残基。然后可用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸取代所鉴别的天然氨基酸残基。

[0121] 如通篇所述,相比于不包含取代的相应合成肽,通过在此提供的方法制备的合成肽适当地维持基本上相同的受体效价和在一些情况下的选择性或表现出增加的受体效价和在一些情况下的选择性。此外,根据在此所描述的方法制备的合成肽还可对蛋白降解是实质上有抗性的。

[0122] 适当地,在此提供的方法中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对应于被取代的天然氨基酸残基,并且在另外的实施例中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对应于与被取代的天然氨基酸残基相同的类别。

[0123] 在另外的实施例中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可以是 $\alpha$ -甲基苯丙氨酸。在示例性实施例中, $\alpha$ -甲基苯丙氨酸取代相应的天然氨基酸,但在方法的另外的实施例中,该 $\alpha$ -甲基苯丙氨酸并非必须相应于其中发生取代的相同天然氨基酸。

[0124] 在某些实施例中,根据在此所描述的方法制备的合成肽可以对以下各项中的一种或多种是实质上有抗性的:DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和胃蛋白酶降解。

[0125] 在实施例中,可将合成肽在NOVASYN<sup>®</sup>TGR树脂上制备为C-末端甲酰胺。在环境温度下,可将氨基酸(天然和非天然两者)使用于NMP中的HCTU/DIPEA偶联,用乙酸酐和吡啶的溶液加帽残余官能团。在环境温度下,使用DMF中的哌啶将Fmoc适当地解封闭。

[0126] 如在此所描述的,在肽中鉴别用于取代的至少一个天然氨基酸残基适当地包括鉴别在对酶促裂解敏感的位点处的氨基酸。鉴别在对酶促裂解敏感的位点处的氨基酸的示例性方法是本领域熟知的。在某些实施例中,鉴别在对酶促裂解敏感的位点处的氨基酸的方

法适合地包括在其中酶有活性的条件下(例如,适合的pH、缓冲条件、温度等)将天然肽(例如,野生型肽)暴露于单一酶持续预定的时间量,并且测量该肽的酶降解产物。用于测量酶降解产物的示例性方法包括,例如,反相液相色谱-质谱法。

[0127] 可将肽溶液添加到蛋白酶的溶液。可将肽和酶适当地在约37°C下进行共孵育。可将经孵育的肽-酶混合物的等分部分周期性地取出,进行淬灭以阻滞蛋白水解活性,并且通过液相色谱-质谱法(LC/MS)进行分析。可通过UV吸收(例如,在210nm处)以及通过使用质量检测器(ESI+模式)的电离化两者检测分析物。可将肽的酶促裂解产生的肽种类(片段)进行后处理分析,并且可使用它们的分子质量来鉴别精确的裂解位置(在每一情况下突出显示易断开的键)。

[0128] 在某些实施例中,在此所描述的方法可被用来制备具有所列举特征的任何类别的肽。

[0129] 在某些实施例中,这些方法可用于制备肠降血糖素类肽。可以如在此所描述制备的合成肠降血糖素类肽包括但不限于,胰高血糖素样肽1(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、艾塞那肽加胰高血糖素、促胰液素、胰调蛋白和胃酸调节素。

[0130] 另外类别的肽可以如在此所描述的来制备。

[0131] 在实施例中,这些方法可用于制备合成GLP-1肽。在另外的实施例中,这些方法可用于制备合成胰岛素。

[0132] 在另外的实施例中,提供了制备蛋白水解性稳定的肽的方法。适当地,此类方法包括将肽暴露于一种或多种蛋白酶、鉴别是对蛋白水解裂解敏感的位点的至少两个天然氨基酸残基,并且用 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸取代所鉴别的氨基酸残基。

[0133] 如通篇所述,适当地,此类方法提供一种合成肽,相比于不包含一个或多个取代的相应合成肽,该合成肽维持基本上相同的受体效价和在一些情况下的选择性或表现出增加的受体效价和在一些情况下的选择性。在另外的实施例中,这些方法还提供一种合成肽,该合成肽对蛋白降解是实质上有抗性的。

[0134] 适当地,在此提供的方法中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对应于被取代的天然氨基酸残基,并且在另外的实施例中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸对应于与被取代的天然氨基酸残基相同的类别。

[0135] 在又另外的实施例中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可选自 $\alpha$ -甲基官能化组氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化丙氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化异亮氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化精氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化亮氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化天冬酰胺、 $\alpha$ -甲基官能化赖氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化天冬氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化甲硫氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化半胱氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化苯丙氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化谷氨酸, $\alpha$ -甲基官能化苏氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化谷氨酰胺、 $\alpha$ -甲基官能化色氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化甘氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化缬氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化鸟氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化脯氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化硒代半胱氨酸、 $\alpha$ -甲基官能化丝氨酸以及 $\alpha$ -甲基官能化酪氨酸。

[0136] 在另外的实施例中,取代的 $\alpha$ -甲基官能化氨基酸可以是 $\alpha$ -甲基苯丙氨酸和/或 $\alpha$ -甲基赖氨酸。在示例性实施例中, $\alpha$ -甲基苯丙氨酸和/或 $\alpha$ -甲基赖氨酸可以取代相应的天然氨基酸,但在方法的另外的实施例中,该 $\alpha$ -甲基苯丙氨酸和/或 $\alpha$ -甲基赖氨酸并非必须相应于其中发生取代的相同天然氨基酸。

[0137] 在某些实施例中,根据在此所描述的方法制备的合成肽可以对以下各项中的一种

或多种是实质上有抗性的：DPP-IV、脑啡肽酶、 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶、纤溶酶、凝血酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、弹性蛋白酶和胃蛋白酶降解。

#### 包含脂化肽的配制品

[0138] 还提供了包含在此所描述的脂化肽的配制品(或药物组合物)。适当地,此类配制品包含如在此所描述的脂化肽以及载体。此类配制品可以按通篇所述的各种方法容易地给予。在一些实施例中,该配制品包含药学上可接受的载体。

[0139] 术语“药学上可接受的载体”意指不干扰脂化肽的生物活性的有效性的一种或多种非毒性材料。术语“载体”表示天然的或合成的有机或无机成分,脂化肽与该载体组合以促进应用。

[0140] 如在此所描述的配制品可以配制用于特定剂量。可以调整剂量方案以提供最佳应答。可能有用的是,以剂量单位形式配制肠胃外组合物以便给药和剂量统一。如在此所用的剂量单位形式是指适合作为用于待被治疗的受试者的单元剂量的物理上离散的单位;每个单位含有经计算与所要求的药物载体联合产生治疗效果的预定量的脂化肽。剂量单位形式的规格是通过以下各项指定并且直接取决于以下各项:(a) 脂化肽的独特特征和有待实现的具体治疗效果,以及(b) 在混配这种脂化肽的领域中的固有限制。

[0141] 在此所描述的配制品可以被配制用于特定的给药途经,诸如口服、经鼻、经肺、局部(包括经颊和舌下)、经直肠、经阴道和/或肠胃外给药。配制品可方便地以单位剂型存在,且可通过配药学领域已知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的脂化肽的量将取决于正在被治疗的受试者、以及特定的给药模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的脂化肽的量一般将是产生治疗效果的组合物的量。

#### 利用脂化肽治疗的方法

[0142] 在此还提供了治疗患者的方法,这些方法包括向有需要的受试者给予脂化肽,例如,在此所描述的配制品。

[0143] 可以按在此所描述的不同方法给予脂化肽的适合受试者是哺乳动物,诸如例如人类、狗、猫、灵长类动物、牛、绵羊、马、猪等。

[0144] 可以通过在此所描述的不同方法中的任一种向受试者给予脂化肽的方法包括但不限于,静脉内(IV)、瘤内(IT)、病灶内(IL)、雾化、经皮、口服、内窥镜、局部、肌肉(IM)、皮内(ID)、眼内(IO)、腹膜内(IP)、透皮(TD)、鼻内(IN)、脑内(IC)、器官内(例如肝内)、缓释植入物,或皮下给药,或经由使用渗透泵或机械泵给药。

[0145] 适当地,脂化肽可在适合的诊断之后尽快给予,例如在数小时或数天之内。

[0146] 如在此所描述,适当地这些不同方法可以是对哺乳动物受试者进行,这些哺乳动物受试者是人类,包括任何年龄的成人和儿童。

[0147] 在某些实施例中,治疗的方法包括治疗被诊断为患有糖尿病的受试者(在此也称为患者),包括给予治疗有效量的如在此所描述的适合的脂化肽,适当地是如在此所描述的脂化GLP-1肽。

[0148] 如在此使用的,术语“治疗有效量”是指脂化肽或配制品的量,该量足以降低疾病或障碍(或其一种或多种症状)的严重性,改善此类疾病或障碍的一种或多种症状,防止这种疾病或障碍的进展,引起这种疾病或障碍的消退,或者增强或改进另一种疗法的一种或多种治疗效果。在一些实施例中,治疗有效量不能事先指定,并且可以由照护者(例如,由医

师或其他医疗服务提供者)使用各种方式(例如剂量调整)确定。

[0149] 在实施例中,提供了治疗被诊断为患有糖尿病的患者方法,这些方法包括向患者给予治疗有效量的脂化胰岛素。

[0150] 如在此所描述,在某些实施例中,给予在此所描述的脂化肽或配制品的适当方法可以是口服递送。如在此所描述,脂化肽对以下项可以是实质上有抗性的:蛋白降解,例如在口服给予之后在胃中被酶降解。

[0151] 相关领域的普通技术人员容易清楚的将是在不背离任何这些实施例的范围的情况下,可以对在此所描述的这些方法和应用做出其他适合的修改和适配。以下这些实例仅仅出于说明的目的被特此包括并不旨在是限制性的。

## 实例

### 实例1:蛋白水解抗性脂化肽的化学合成和测试

#### 1. 引言

[0152] 以下提供了用于制备如在此所描述的蛋白水解抗性肽的示例性方法。

#### 2. 缩写

[0153] Boc,叔丁氧基羰基;DCM,二氯甲烷;DIPEA,N,N-二异丙基乙胺;DMF,N,N-二甲基甲酰胺;DMSO,二甲亚砜;EK,肠激酶;ESI,电喷雾电离;Fmoc,9-芴基甲氧基羰基;GIP,抑胃多肽;GLP-1,胰高血糖素样肽-1;HCTU,0-(1H-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯;RP-HPLC,反相高效液相色谱法;EC<sub>50</sub>,半数最大(50%)有效浓度;LC/MS,与液相色谱联用的质谱;MeCN,乙腈;Mmt,4-甲氧基三苯甲基;NMP,N-甲基吡咯烷酮;Pbf,2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基;PBS,磷酸盐缓冲盐水;<sup>t</sup>Bu,叔丁基;TFA,三氟乙酸;TIS,三异丙基硅烷;Tris,三(羟甲基)氨基甲烷;Trt,三苯基甲基;UV,紫外线。

#### 3. 实验

##### 3.1. 肽合成

###### 3.1.1. 材料

[0154] N- $\alpha$ -Fmoc-L-氨基酸获自巴亨公司(Bachem AG)(瑞士)。非天然氨基酸获自爱丽思生物技术有限公司(Iris Biotech AG)(德国),通过康龙化成(Pharmaron)(中国)或派普泰克公司(Peptech corporation)(美国)制备。NovaSyn<sup>®</sup>TGR(TentaGel Rink)和NovaSyn<sup>®</sup>TGA(TentaGel Wang)合成树脂获自默克生物科学公司(Merck Biosciences)(德国)的诺瓦生物化学(Novabiochem)。使用Fmoc/<sup>t</sup>Bu方案通过自动化合成(PTI Prelude)制备肽。天冬酰胺(Asn)与谷氨酰胺(Gln)作为它们的侧链三苯甲基(Trt)衍生物掺入。色氨酸(Trp)与赖氨酸(Lys)作为它们的侧链Boc衍生物掺入。丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)与酪氨酸(Tyr)作为侧链<sup>t</sup>Bu醚掺入,并且天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)作为它们的侧链O<sup>t</sup>Bu酯掺入。精氨酸(Arg)作为侧链Pbf衍生物掺入。合成试剂获自英国多赛特(Dorset)的西格玛-奥德里奇(Sigma-Aldrich)。溶剂以可获得的最高等级获自德国达姆施塔特市(Darmstadt)的默克公司,并且未经进一步纯化而使用。

###### 3.1.2. 含 $\alpha$ -甲基氨基酸的脂化肽的化学合成

[0155] 除非另外说明,将肽在NovaSyn<sup>®</sup>TGR树脂上制备为C-末端甲酰胺(最初取代0.24mmol/g)。在环境温度下,将氨基酸(天然和非天然两者)使用在NMP中的HCTU/DIPEA偶联,用乙酸酐和吡啶的溶液加帽残余官能团。在环境温度下,使用于DMF中的哌啶(20%v/v)

将N-Fmoc基团解封闭。将C-末端残基以N-Boc保护形式例如Boc-His (Trt)-OH或Boc-Tyr (tBu)-OH或等同物的形式掺入。在自动化组装过程中,在脂化的一个或多个位置处,将Fmoc-L-Lys (Mmt)-OH掺入到肽主链中,并且在完成后通过用1%TFA、2%TIPS、DCM(10×1分钟,20.0mL/g)处理合成树脂将一个或多个Mmt保护基团手动地除去。用5%DIPEA/NMP将酸化树脂淬灭,并且将一个或多个暴露的赖氨酸氨基官能在肽裂解之前根据需要进行酰化、聚乙二醇化或脂化。

### 3.1.3. 脂化肽的裂解

[0156] 伴随着搅拌(在环境温度下,3×1小时),将粗肽通过用由TFA(95%v/v)、TIPS(2.5%v/v)、水(2.5%v/v)组成的混合物处理从树脂支持体上裂解。将裂解等分部分合并,通过旋转蒸发进行浓缩并且通过添加冷二乙醚进行沉淀,通过离心来分离固体。将粗肽在干氮流下干燥,在适合的缓冲液中重构,并且在色谱纯化之前进行过滤。

### 3.1.4. 粗单-脂化肽的纯化

[0157] 将粗单-脂化肽溶于乙酸/乙腈/水(1:5:50v/v)的溶液中并且进行过滤。将粗滤液在安捷伦Polaris C8-A固定相(21.2×250mm,5微米)上、用10%-70%、15%-80%或20%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性溶剂梯度经30分钟洗脱、使用Varian SD-1PrepStar双泵系统、通过在210nm处的UV吸收监测进行色谱分析。将含有肽的部分合并,冷冻(干冰/丙酮)并冻干。

### 3.1.5. 粗双-脂化肽的纯化

[0158] 将粗双-脂化肽溶解在0.1M碳酸氢铵溶液(1:5乙腈/水v/v,pH8.0)中并且进行过滤。将粗滤液在沃特斯X-桥C18固定相(19.0×250mm,5微米)上、用20%-90%B对A的线性溶剂梯度经30分钟洗脱、使用Varian SD-1PrepStar双泵系统、通过在210nm处的UV吸收监测进行色谱分析。(A=于水中的0.1M碳酸氢铵,B=于1:2水/乙腈中的0.1M碳酸氢铵)。将含有肽的部分合并,冷冻(干冰/丙酮)并冻干。

### 3.1.6. 肽分析和表征

[0159] 通过单四极LC/MS、使用沃特斯质量Lynx 3100平台表征纯化的肽。在环境温度下,将分析物通过在沃特斯X-桥C18固定相(4.6×100mm,3微米)上、使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的通用线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>经10分钟洗脱进行色谱分析。通过在210nm处的UV吸收以及通过使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者检测分析物,该质量检测器对比计算的理论值验证分子量。使用安捷伦1260Infinity二元梯度系统记录分析型RP-HPLC谱。在40℃下,将分析物通过在安捷伦Polaris C8-A固定相(4.6×100mm,3微米)上、使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>经15分钟洗脱进行色谱分析。

## 3.2. 评价含α-甲基残基的肽的蛋白水解抗性

[0160] 表3详述了很可能通过未修饰配体中的多个位点处的水解而促成内源性肽激素例如GLP-1的失活的若干种可商购获得的循环和消化性蛋白酶。将这些蛋白酶中的若干种与天然肽及其在如在此所描述的已知有倾向的位点处含α-甲基氨基酸的修饰型对应物一起孵育。

表3:可商购获得的纯化蛋白酶

蛋白酶	分布	家族	裂解特异性	注意
脑啡肽酶	刷状缘	锌金属蛋白酶	氨基侧: Y、F、W	R&D 系统: 1182-ZNC-010
DPP-IV	刷状缘	丝氨酸蛋白酶	N-末端二肽	西格玛: D3446
胃蛋白酶	胃	天冬氨酸蛋白酶	氨基侧: Y、F、W、L	西格玛: P7012
胰蛋白酶	十二指肠	丝氨酸蛋白酶	羧基侧: R、K	西格玛: T1426
$\alpha$ -胰凝乳蛋白酶	十二指肠	丝氨酸蛋白酶	羧基侧: Y、F、W、L、M	R&D系统: 6907-SE-010
胰弹性蛋白酶	十二指肠	丝氨酸蛋白酶	羧基侧: G、A、S、V、I、L	西格玛: E1250、E7885

### 3.3. 肽和蛋白酶储备溶液的制备

[0161] 脑啡肽酶:将10.0 $\mu$ g (~10个单位) 重组脑啡肽酶 (R&D系统:1182-ZNC-010) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 50mM NaCl, 50mM NaHCO<sub>3</sub>, 调节至pH 8.3) 中重构至100 $\mu$ L (100 $\mu$ g/mL, ~100个单位/mL) 以产生酶储备溶液。为了评价未脂化肽, 将10 $\mu$ L (1 $\mu$ g, ~1个单位) 脑啡肽酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:33。为了评价脂化肽, 将100 $\mu$ L (10 $\mu$ g, ~10个单位) 脑啡肽酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~25 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:2.5。

[0162] 胃蛋白酶:将冻干的猪胰腺胃蛋白酶 (西格玛:P7012) 在测定缓冲液 (0.1M HCl, pH 2.0) 中重构以提供200 $\mu$ g/mL (~500个单位/mL) 溶液, 从而产生酶储备溶液。为了评价未脂化肽, 将10 $\mu$ L (2 $\mu$ g, ~5个单位) 酶溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:6。为了评价脂化肽, 将100 $\mu$ L (20 $\mu$ g, ~50个单位) 酶溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~25 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~2:1。

[0163] 胰蛋白酶:将冻干的猪胰腺胰蛋白酶 (西格玛:T1426) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 10mM CaCl<sub>2</sub>, 150mM NaCl, 1mM HCl, 调节至pH7.8) 中重构以提供100 $\mu$ g/mL (~300个单位/mL) 溶液, 从而产生酶储备溶液。为了评价未脂化肽, 将10 $\mu$ L (1 $\mu$ g, ~3个单位) 酶溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:11。为了评价脂化肽, 将100 $\mu$ L (10 $\mu$ g, ~30个单位) 酶溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~25 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1.2:1。

[0164]  $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶:将10.0 $\mu$ g (~10个单位) 重组 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶 (R&D系统:6907-SE-010) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 10mM CaCl<sub>2</sub>, 150mM NaCl, 1mM HCl, 调节至pH 7.8) 中重构至100 $\mu$ L (100 $\mu$ g/mL, ~100个单位/mL) 以产生酶储备溶液。为了评价未脂化肽, 将10 $\mu$ L (1 $\mu$ g, ~1个单位)  $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:33。为了评价脂化肽, 将100 $\mu$ L (10 $\mu$ g, ~10个单位)  $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~25 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位):肽( $\mu$ mol) ~1:2.5。

[0165] 弹性蛋白酶:将1.0mg (~5个单位) 冻干的猪胰腺弹性蛋白酶 (西格玛:E7885) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 50mM NaCl, 50mM NaHCO<sub>3</sub>) 中重构至100 $\mu$ L (10mg/mL, ~50个单位/

mL), 并且使用NaOH(0.1M) 调节至pH 8.1以产生酶储备溶液。为了评价未脂化肽, 将20 $\mu$ L (200 $\mu$ g,  $\sim$ 1个单位) 弹性蛋白酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液(1.0mg/mL,  $\sim$ 100 $\mu$ g肽,  $\sim$ 33 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位): 肽( $\mu$ mol)  $\sim$ 1:33。为了评价脂化肽, 将100 $\mu$ L (1000 $\mu$ g,  $\sim$ 5个单位) 弹性蛋白酶储备溶液与100 $\mu$ L肽溶液(1.0mg/mL,  $\sim$ 100 $\mu$ g肽,  $\sim$ 25 $\mu$ mol) 一起孵育。比率酶(单位): 肽( $\mu$ mol)  $\sim$ 1:5。

### 3.4肽蛋白水解程序

#### 3.4.1评价未脂化肽针对脑啡肽酶的蛋白水解抗性

[0166] 将10.0 $\mu$ g ( $\sim$ 10个单位) 重组脑啡肽酶(R&D系统: 1182-ZNC-010) 在测定缓冲液(50mM Tris, 50mM NaCl, 50mM NaHCO<sub>3</sub>, 调节至pH 8.3) 中重构至100 $\mu$ L (100 $\mu$ g/mL,  $\sim$ 100个单位/mL) 以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克(Dulbecco)) 中的浓度为330 $\mu$ M ( $\sim$ 1.0mg/mL)。将10 $\mu$ L (1 $\mu$ g,  $\sim$ 1个单位) 脑啡肽酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽储备溶液(1.0mg/mL,  $\sim$ 100 $\mu$ g肽,  $\sim$ 33 $\mu$ mol) 中并且将混合物在37 $^{\circ}$ C下的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]: 肽[ $\mu$ mol]  $\sim$ 1:33)。将肽-酶混合物的15 $\mu$ L等分部分( $\sim$ 15 $\mu$ g初始肽) 周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ), 并且通过添加等体积(15 $\mu$ L) 的于1:1水/乙腈中的5% TFA (v/v) 立即淬灭, 以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析20 $\mu$ L等分部分( $\sim$ 10 $\mu$ g初始肽): LC/MS方法: 用10%-90% MeCN (0.1% TFA v/v) 于水 (0.1% TFA v/v) 中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm, 3微米), 其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式) 的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段, 从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法: 使用10%-90% MeCN (0.1% TFA v/v) 于水 (0.1% TFA v/v) 中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40 $^{\circ}$ C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm, 3微米), 其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC) 实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

#### 3.4.2评价单-或双脂化肽针对脑啡肽酶的蛋白水解抗性

[0167] 将10.0 $\mu$ g ( $\sim$ 10个单位) 重组脑啡肽酶(R&D系统: 1182-ZNC-010) 在测定缓冲液(50mM Tris, 50mM NaCl, 50mM NaHCO<sub>3</sub>, 调节至pH8.3) 中重构至100 $\mu$ L (100 $\mu$ g/mL,  $\sim$ 100个单位/mL) 以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克) 中的浓度为250 $\mu$ M ( $\sim$ 1.0mg/mL)。将100 $\mu$ L (10 $\mu$ g,  $\sim$ 10个单位) 脑啡肽酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽储备溶液(1.0mg/mL,  $\sim$ 100 $\mu$ g肽,  $\sim$ 25 $\mu$ mol) 中并且将混合物在37 $^{\circ}$ C下的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]: 肽[ $\mu$ mol]  $\sim$ 1:2.5)。将肽-酶混合物的25 $\mu$ L等分部分( $\sim$ 12.5 $\mu$ g初始肽) 周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ), 并且通过添加等体积(25 $\mu$ L) 的于1:1水/乙腈中的5% TFA (v/v) 立即淬灭, 以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析25 $\mu$ L等分部分( $\sim$ 6 $\mu$ g初始肽): LC/MS方法: 用10%-90% MeCN (0.1% TFA v/v) 于水 (0.1% TFA v/v) 中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm, 3微米), 其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式) 的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段, 从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法: 使用10%-90% MeCN (0.1% TFA v/v) 于水 (0.1% TFA v/v) 中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40 $^{\circ}$ C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm, 3微米), 其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分

(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。表4示出该实验的结果。

表4: 在与脑啡肽酶一起孵育之后剩余肽百分比 (根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	Seq ID	种类	t = 0	t = 30 min	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 24 h
	488	未脂化的	100%	63.4%	38.0%	13.1%	2.4%	1.4%	0%
	17	未脂化的	100%						
	489	单-脂化的	100%						
	3	单-脂化的	100%	100%	99.8%	100%	98.6%	96.5%	96.9%
	48	单-脂化的	100%	96.8%	96.5%	93.0%	93.9%	89.5%	90.0%
	60	单-脂化的	100%						
	68	单-脂化的	100%	97.4%	95.4%	96.4%	95.4%	93.9%	94.9%
	252	双-脂化的	100%	98.1%	98.2%	96.0%	95.2%	89.4%	88.1%
	263	双-脂化的	100%	98.3%	99.5%	97.7%	92.3%	91.2%	91.9%
	269	双-脂化的	100%	95.7%	92.8%	93.8%	95.3%	89.7%	89.3%
利拉鲁肽	490	单-脂化的	100%	95.6%	91.7%	89.6%	85.5%	77.9%	63.7%
索马鲁肽	491	单-脂化的	100%	93.8%	92.2%	84.9%	78.1%	61.3%	29.8%

### 3.4.3 评价未脂化肽针对猪胰腺胃蛋白酶的蛋白水解抗性

[0168] 将冻干的猪胰腺胃蛋白酶(西格玛:P7012)在测定缓冲液(1.0M HCl, pH 2.0)中重构至200 $\mu$ g/mL (~500个单位/mL),从而产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克)中的浓度为330 $\mu$ M (~1.0mg/mL)。将10 $\mu$ L (2 $\mu$ g, ~5个单位)胃蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽溶液(1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol)中并且将混合物在37 $^{\circ}$ C下的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu$ mol]~1:6)。将肽-酶混合物的15 $\mu$ L等分部分(~15 $\mu$ g初始肽)周期性地取出(t=0、30min、1h、2h、4h、8h、24h),并且通过添加等体积(15 $\mu$ L)的于水/乙腈(1:4, pH 8)中的0.1M碳酸氢铵溶液立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析20 $\mu$ L等分部分(~10 $\mu$ g初始

肽):LC/MS方法:用10%–90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6×100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%–90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40℃下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6×100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。表5示出该实验的结果。

#### 3.4.4评价单-或双-脂化肽针对猪胰腺胃蛋白酶的蛋白水解抗性

[0169] 将冻干的猪胰腺胃蛋白酶(西格玛:P7012)在测定缓冲液(1.0M HCl,pH 2.0)中重构至200μg/mL(~500个单位/mL),从而产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克)中的浓度为250μM(~1.0mg/mL)。将50μL(10μg,~25个单位)胃蛋白酶储备溶液加入到100μL肽溶液(1.0mg/mL,~100μg肽,~25μmol)中并且将混合物在37℃下的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[μmol]~1:1。将肽-酶混合物的25μL等分部分(~17μg初始肽)周期性地取出(t=0、30min、1h、2h、4h、8h、24h),并且通过添加等体积(25μL)的于水/乙腈(1:4,pH 8)中的0.1M碳酸氢铵溶液立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和或分析型RP-HPLC来分析25μL等分部分(~8μg初始肽):LC/MS方法:用10%–90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6×100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%–90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40℃下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6×100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。表5示出该实验的结果。

表5: 在与胃蛋白酶一起孵育之后剩余完整肽百分比 (根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	Seq ID	种类	t = 0	t = 30 min	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 24 h
	488	未脂化的	100%						
	17	未脂化的	100%						
	489	单-脂化的	100%						
	3	单-脂化的	100%	99.4%	99.3%	99.1%	98.9%	97.4%	91.3%
	48	单-脂化的	100%	89.1%	80.8%	71.4%	60.6%	45.9%	9.4%
	60	单-脂化的	100%	99.9%	98.5%	95.5%	92.1%	89.8%	87.0%
	68	单-脂化的	100%	96.5%	94.7%	92.2%	88.2%	86.0%	85.3%
	252	双-脂化的	100%	90.6%	83.2%	69.7%	57.7%	38.8%	0.7%
	263	双-脂化的	100%	57.7%	36.0%	14.3%	5.1%	1.1%	0.0%
	269	双-脂化的	100%	74.9%	55.8%	38.6%	22.4%	13.4%	0.0%
利拉鲁肽	490	单-脂化的	100%	12.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
索马鲁肽	491	单-脂化的	100%	10.4%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

## 3.4.5 评价未脂化肽针对猪胰腺胰蛋白酶的蛋白水解抗性

[0170] 将冻干的猪胰腺胰蛋白酶 (西格玛: T7409) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 10mM CaCl<sub>2</sub>, 150mM NaCl, 1mM HCl, 调节至pH 7.8) 中重构至200 $\mu$ g/mL (~300个单位/mL), 从而产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS (达尔伯克) 中的浓度为330 $\mu$ M (~1.0mg/mL)。将10 $\mu$ L (2 $\mu$ g, ~3个单位) 胰蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽储备溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 中并且将混合物在37 $^{\circ}$ C下的温度调节水浴中共孵育实验

的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:11)。将肽-酶混合物的15 $\mu\text{L}$ 等分部分(~15 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(15 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA(v/v)立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和或分析型RP-HPLC来分析20 $\mu\text{L}$ 等分部分(~10 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在40 $^{\circ}\text{C}$ 下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。表6示出该实验的结果。

#### 3.4.6评价单-或双-脂化肽针对猪胰腺胰蛋白酶的蛋白水解抗性

[0171] 将冻干的猪胰腺胰蛋白酶(西格玛:T7409)在测定缓冲液(50mM Tris,10mM  $\text{CaCl}_2$ ,150mM NaCl,1mM HCl,调节至pH 7.8)中重构至200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (~300个单位/mL),从而产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克)中的浓度为250 $\mu\text{M}$ (~1.0 $\text{mg}/\text{mL}$ )。将50 $\mu\text{L}$ (10 $\mu\text{g}$ ,~15个单位)胰蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu\text{L}$ 肽储备溶液(1.0 $\text{mg}/\text{mL}$ ,~100 $\mu\text{g}$ 肽,~25 $\mu\text{mol}$ )中并且将混合物在37 $^{\circ}\text{C}$ 下的温度调节浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:1.7)。将肽-酶混合物的25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~17 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(25 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA(v/v)立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和或分析型RP-HPLC来分析25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~8 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在40 $^{\circ}\text{C}$ 下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。表6示出该实验的结果。

表6: 在与胰蛋白酶一起孵育之后剩余完整肽百分比 (根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	Seq ID	种类	t = 0	t = 30 min	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 24 h
	488	未脂化的	100%						
	17	未脂化的	100%						
	489	单-脂化的	100%						
	3	单-脂化的	100.0%	90.2%	86.7%	82.5%	79.3%	76.2%	74.8%
	48	单-脂化的	100.0%	93.0%	89.2%	83.5%	75.6%	68.9%	56.5%
	60	单-脂化的	100.0%	90.0%	87.1%	82.4%	78.6%	73.5%	65.1%
	68	单-脂化的	100.0%	92.3%	86.2%	76.8%	48.6%	39.8%	27.4%
	252	双-脂化的	100.0%	97.2%	92.5%	86.0%	80.1%	78.1%	70.2%
	263	双-脂化的	100.0%	98.9%	97.2%	94.8%	89.8%	85.0%	78.6%
	269	双-脂化的	100%	96.8%	95.2%	89.9%	85.2%	82.9%	74.7%
利拉鲁肽	490	单-脂化的	100.0%	9.6%	4.8%	1.8%	0.0%	0.0%	0.0%
索马鲁肽	491	单-脂化的	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

3.4.7 评价未脂化肽针对 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶的蛋白水解抗性

[0172] 将10.0 $\mu$ g (~10个单位) 重组 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶 (R&D系统:6907-SE-010) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 10mM CaCl<sub>2</sub>, 150mM NaCl, 1mM HCl, 调节至pH 7.8) 中重构至100 $\mu$ L (100 $\mu$ g/mL, ~100个单位/mL) 以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS (达尔伯克) 中的浓度为330 $\mu$ M (~1.0mg/mL)。将10 $\mu$ L (1 $\mu$ g, ~1个单位)  $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽储备溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 中并且将混合物在37 $^{\circ}$ C下

的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:33)。将肽-酶混合物的15 $\mu\text{L}$ 等分部分(~15 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(15 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA( $v/v$ )立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析20 $\mu\text{L}$ 等分部分(~10 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在40 $^{\circ}\text{C}$ 下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

#### 3.4.8评价单-或双脂化肽针对 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶的蛋白水解抗性

[0173] 将10.0 $\mu\text{g}$ (~10个单位)重组 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶(R&D系统:6907-SE-010)在测定缓冲液(50mM Tris,10mM  $\text{CaCl}_2$ ,150mM NaCl,1mM HCl,调节至pH 7.8)中重构至100 $\mu\text{L}$ (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,~100个单位/ $\text{mL}$ )以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克)中的浓度为250 $\mu\text{M}$ (~1.0 $\text{mg}/\text{mL}$ )。将100 $\mu\text{L}$ (10 $\mu\text{g}$ ,~10个单位) $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu\text{L}$ 肽储备溶液(1.0 $\text{mg}/\text{mL}$ ,~100 $\mu\text{g}$ 肽,~25 $\mu\text{mol}$ )中并且将混合物在37 $^{\circ}\text{C}$ 下的温度调节浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:2.5)。将肽-酶混合物的25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~12.5 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(25 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA( $v/v$ )立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~6 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5 $\text{mL min}^{-1}$ 在40 $^{\circ}\text{C}$ 下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

表7: 在与 $\alpha$ -胰凝乳蛋白酶一起孵育之后剩余完整肽百分比 (根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	Seq ID	种类	t = 0	t = 30 m	t = 1 h	t = 2 h	t = 4 h	t = 8 h	t = 24 h
	488	未脂化的	100%	93.9%	92.6%	86.7%	81.7%	70.2%	22.1%
	17	未脂化的	100%	91.6%	87.2%	86.3%	86.6%	87.7%	82.1%
	3	单-脂化的	100%	97.8%	96.6%	95.4%	95.2%	95.1%	94.6%
	48	单-脂化的	100%	97.8%	94.6%	90.9%	88.8%	89.4%	86.4%
	252	双-脂化的	100%	96.3%	96.4%	94.2%	91.4%	86.4%	77.4%
	263	双-脂化的	100%	88.1%	93.9%	92.2%	93.5%	95.0%	92.3%
	269	双-脂化的	100%	97.1%	95.8%	96.0%	94.2%	92.6%	89.4%
利拉鲁肽	490	单-脂化的	100%	95.7%	95.6%	91.5%	89.4%	84.4%	73.8%
索马鲁肽	491	单-脂化的	100%	93.6%	90.8%	87.8%	84.3%	78.6%	63.6%

## 3.4.9 评价未脂化肽针对猪胰腺弹性蛋白酶的蛋白水解抗性

[0174] 将1.0mg (~5个单位) 冻干的猪胰腺弹性蛋白酶 (西格玛:E7885) 在测定缓冲液 (50mM Tris, 50mM NaCl, 50mM NaHCO<sub>3</sub>) 中重构至100 $\mu$ L (10mg/mL, ~50个单位/mL), 并且使用NaOH (1.0M) 调节至pH 8.1以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS (达尔伯克) 中的浓度为330 $\mu$ M (~1.0mg/mL)。将20 $\mu$ L (200 $\mu$ g, ~1个单位) 弹性蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu$ L肽储备溶液 (1.0mg/mL, ~100 $\mu$ g肽, ~33 $\mu$ mol) 中并且将混合物在

37°C下的温度调节水浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:33)。将肽-酶混合物的15 $\mu\text{L}$ 等分部分(~15 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(15 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA( $v/v$ )立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析20 $\mu\text{L}$ 等分部分(~10 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5mL  $\text{min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5mL  $\text{min}^{-1}$ 在40°C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

#### 3.4.10评价单-或双-脂化肽针对猪胰腺弹性蛋白酶的蛋白水解抗性

[0175] 将1.0mg(~5个单位)冻干的猪胰腺弹性蛋白酶(西格玛:E7885)在测定缓冲液(50mM Tris,50mM NaCl,50mM NaHCO<sub>3</sub>)中重构至100 $\mu\text{L}$ (10mg/mL,~50个单位/mL),并且使用NaOH(1.0M)调节至pH 8.1以产生酶储备溶液。将肽储备溶液制备成于测定缓冲液、纯水或1XPBS(达尔伯克)中的浓度为250 $\mu\text{M}$ (~1.0mg/mL)。将100 $\mu\text{L}$ (1000 $\mu\text{g}$ ,~5个单位)弹性蛋白酶储备溶液加入到100 $\mu\text{L}$ 肽储备溶液(1.0mg/mL,~100 $\mu\text{g}$ 肽,~25 $\mu\text{mol}$ )中并且将混合物在37°C下的温度调节浴中共孵育实验的持续时间(比率酶[单位]:肽[ $\mu\text{mol}$ ]~1:5)。将肽-酶混合物的25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~17 $\mu\text{g}$ 初始肽)周期性地取出( $t=0, 30\text{min}, 1\text{h}, 2\text{h}, 4\text{h}, 8\text{h}, 24\text{h}$ ),并且通过添加等体积(25 $\mu\text{L}$ )的于1:1水/乙腈中的5%TFA( $v/v$ )立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析25 $\mu\text{L}$ 等分部分(~8 $\mu\text{g}$ 初始肽):LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5mL  $\text{min}^{-1}$ 在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI<sup>+</sup>模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA  $v/v$ )于水(0.1%TFA  $v/v$ )中的线性二元梯度以1.5mL  $\text{min}^{-1}$ 在40°C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

#### 3.4.11评价单-或双-脂化肽针对禁食状态模拟肠液(FASSIF/Pancreatin®)的蛋白水解抗性

[0176] 根据通过Galia,Nicolaides,Hörter,Löbenberg,Reppas和Dressman:Pharm.Res.(药物研究)15(1998)698-705描述的那样制备FASSIF/P(禁食状态模拟肠液+USP Pancreatin®)的新鲜悬浮液。所得制剂在蛋白水解上相当于~375个单位/mL(375kU/L)并且不经储存立即使用。最初将用于评价的肽(1.0mg,~250nmol)溶解于不含Pancreatin®的预加温的FASSIF(200 $\mu\text{L}$ ),向该FASSIF加入预加温的新鲜FASSIF/Pancreatin®(100 $\mu\text{L}$ )以引发潜在消化。在瞬息间涡旋Eppendorf反应管之后,将混合物在37°C下在恒温水浴中孵育实验的持续时间。将共孵育的肽-酶混合物的25 $\mu\text{L}$ 等分部分周期性地取出( $t=0, 5\text{m}, 10\text{m}, 15\text{m}, 30\text{m}, 1\text{h}, 2\text{h}$ ),并且通过添加10%TFA于1:1水/乙腈(1:4,pH 8)中的溶液(75 $\mu\text{L}$ )立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。将淬灭样品离心(7800RPM,3min)

以使固体沉降,并且如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析上清液溶液的30 $\mu$ L等分部分:LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI+模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40 $^{\circ}$ C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

表8:在与禁食状态模拟肠液(FASSIF/P)一起孵育之后剩余完整肽百分比(根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	Seq ID	种类	t = 0	t = 5m	t = 10m	t = 15m	t = 30 m	t = 1 h	t = 2 h
	3	单-脂化的	100%	99.6	98.3	97.6	95.7	92.1	82.3
	252	双-脂化的	100%	66.3	39.4	19.9	3.1	0.0	0.0
	263	双-脂化的	100%	93.1	85.6	76.8	57.6	35.1	7.8
	405	双-脂化的	100%	99.5	99.0	99.4	95.7	88.7	60.4
	406	双-脂化的	100%	93.9	85.7	75.9	56.1	33.2	7.7
	407	双-脂化的	100%	86.2	72.9	60.3	36.3	16.2	2.1
索马鲁肽	491	单-脂化的	100%	14.8	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

3.4.12评价单-或双-脂化肽针对用肠激酶完全酶原激活之后的禁食状态模拟肠液(FASSIF/Pancreatin®)的蛋白水解抗性

[0177] 根据通过Galia, Nicolaidis, Hörter, Löbenberg, Reppas和Dressman: 药物研究15(1998)698-705描述的那样制备FASSIF/P(禁食状态模拟肠液+USP Pancreatin®)的新鲜悬浮液。向所得制剂中加入人肠激酶(100 $\mu$ g/mL)以确保混合物的完全酶原活性的潜力,该混合物不经储存立即使用。最初将用于评价的肽(1.0mg, ~250nmol)溶解于不含Pancreatin®的预加温的FASSIF(200 $\mu$ L),向该FASSIF加入预加温的新鲜FASSIF/Pancreatin®(100 $\mu$ L)以引发潜在消化。在瞬息间涡旋Eppendorf反应管之后,将混合物在37 $^{\circ}$ C下在恒温水浴中孵育实验的持续时间。将共孵育的肽-酶混合物的25 $\mu$ L等分部分周期性地取出(t=0、5m、10m、15m、30m、1h、2h),并且通过添加10%TFA于1:1水/乙腈(1:4, pH 8)中的溶液(75 $\mu$ L)立即淬灭,以阻滞蛋白水解活性。将淬灭样品离心(7800RPM, 3min)以使固体沉降,并且如下地通过LC/MS和/或分析型RP-HPLC来分析上清液溶液的30 $\mu$ L等分部分:LC/MS方法:用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在环境温度下经30min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收和使用沃特斯3100质量检测器(ESI+模式)的电离化两者进行。根据分子量鉴别衍生自酶水解的肽片段,从而找出裂解位点。分析型RP-HPLC方法:使用10%-90%MeCN(0.1%TFA v/v)于水(0.1%TFA v/v)中的线性二元梯度以1.5mL min<sup>-1</sup>在40 $^{\circ}$ C下经10min或15min洗脱安捷伦Polaris C8-A柱(4.6 $\times$ 100mm,3微米),其中检测通过在210nm处的UV吸收进行。手动积分(AUC)实现对实验时程内的剩余完整肽的估计。

表9:在与用100 $\mu$ g/mL肠激酶激活以确保完全酶原转化的禁食状态模拟肠液 (FASSIF/P) 一起孵育之后剩余完整肽百分比 (根据RP-HPLC的指定时间点处的AUC)。

肽	SeqID	种类	t=0	t=5m	t=10m	t=15m	t=30m	t=1h	t=2h	t=4h
	3	单-脂化的	100%	96.3%	96.0%	95.5%	94.1%	93.6%	94.1%	94.6%
	252	双-脂化的	100%	42.5%	26.8%	14.6%	2.4%	0.0%	0.0%	0.0%
	263	双-脂化的	100%	94.3%	86.3%	74.4%	56.2%	29.6%	8.2%	1.4%
	269	双-脂化的	100%	78.4%	57.9%	46.2%	21.1%	3.7%	0.0%	0.0%
	405	双-脂化的	100%	99.5%	98.9%	96.8%	93.2%	86.6%	75.7%	59.4%
索马鲁肽	491	单-脂化的	100%	10.7%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%

#### 4.1 cAMP测定

[0178] 适当地针对生物学活性 (例如,一种或多种细胞受体应答的刺激),检测在此描述的脂化GLP-1类似物肽的生物活性/受体效价。通过标准方法在HEK293细胞或CHO细胞中产生表达人、小鼠、大鼠、或狗GLP-1受体 (GLP-1R)、胰高血糖素受体 (GCGR) 或葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (抑胃多肽) 受体 (GIPR) 的稳定细胞系。这些不同受体的肽活化导致下游的cAMP第二信使的累积,其可以在功能活性测定中测得。

[0179] 使用“测定缓冲液”进行cAMP测定:测定缓冲液:在含有25mM HEPES的HBSS (西格玛公司编号H8264) 中的0.1%BSA (西格玛公司编号A3059), pH 7.4并且含有0.5mM IBMX (西格玛公司编号I7018)。

[0180] 使用低蛋白结合的384孔板 (格瑞纳公司 (Greiner) 编号781280) 来进行制作在测定缓冲液中的测试样品的十一次1比5连续稀释。样品稀释度均制作一式两份。

[0181] 将表达感兴趣受体的细胞的冻结的冷冻小瓶在水浴中迅速解冻,转移到预加温的测定缓冲液中并且在240xg旋转离心5分钟。以批次依赖性优化的浓度将细胞重新悬浮在测定缓冲液中 (例如,hGCGR细胞为 $2 \times 10^5$ 个细胞/ml,hGLP-1R和hGIPR细胞为 $1 \times 10^5$ 个细胞/ml)。

[0182] 从稀释板上将5 $\mu$ L重复样品压印到黑色浅孔u型底部的384孔板 (康宁公司 (Corning) 编号3676) 上。为此,添加5 $\mu$ L细胞悬液,并且将这些板在室温下孵育30分钟。

[0183] 使用可商购的cAMP动态2HTRF试剂盒 (Cisbio, 目录号62AM4PEJ), 遵循按照制造商的建议的两步方案测定cAMP水平。简要地说;通过将抗cAMP穴状化合物 (供体荧光团) 和cAMP-d2 (受体荧光团) 各1/20稀释于提供在该试剂盒中的缀合与裂解缓冲液中而单独地将它们制成。将5 $\mu$ L抗cAMP穴状化合物添加到测定板的孔中,并且将5 $\mu$ L cAMP-d2添加到除了非特异性结合 (NSB) 孔之外的孔中,向其上添加缀合与裂解缓冲液。将这些板在室温下孵育一个小时,并且然后在易美逊 (Envision) (珀金埃尔默 (Perkin Elmer)) 上使用320nm的激发波长和620nm与665nm的发射波长进行读数。然后确定在cAMP测定中确定的合成肽的EC<sub>50</sub>值。

[0184] 在用于确定生物活性/受体效价的另外的实验中,将具有人、小鼠或大鼠GCGR或GLP-1受体的稳定重组表达的CHO细胞在如上文的测定缓冲液中培养。在1x细胞冷冻培养基-DMSO无血清 (西格玛奥德里奇公司 (Sigma Aldrich)) 中以 $1 \times 10^7$ 或 $2 \times 10^7$ /小瓶制备冷冻保存细胞母液并且在-80 $^{\circ}$ C下保存。将细胞在37 $^{\circ}$ C迅速解冻,并且然后稀释在含有血清白蛋白 (对于人、大鼠、和小鼠血清白蛋白分别为4.4%、3.2%和3.2%) 的测定缓冲液 (如上文的缓冲液) 中。将肽连续稀释在100%DMSO中,并且然后按照规定的终浓度在含有血清白蛋

白的测定缓冲液(如上文)中稀释100倍。然后将稀释的肽转移到384黑色浅孔微量滴定测定板中。将细胞添加到测定板上并且在室温孵育30分钟。孵育之后停止测定,并且按照制造商的指南使用可获自CisBio生物测定公司(CisBio Bioassays)的HTRF®动力d2cAMP测定试剂盒测量cAMP水平。将板在珀金埃尔默的ENVISION®荧光读板仪上进行读数。人和大鼠血清白蛋白购自西格玛奥德里奇公司,而小鼠血清白蛋白购自Equitech生物有限公司。

[0185] 如制造商的指南中所述将数据转化成% ΔF,并且通过4-参数逻辑拟合法进行分析以确定EC<sub>50</sub>值。所确定的EC<sub>50</sub>值取决于所测试的肽在重组细胞系中的GLP-1受体和胰高血糖素受体两者上的效价并且取决于该肽对血清白蛋白的亲合力,该亲合力决定游离肽的量。与血清白蛋白的结合增加所获得的EC<sub>50</sub>值。可基于cAMP产生随着SA浓度的变化来计算处于血浆浓度的白蛋白的游离肽的部分以及在0%血清白蛋白(SA)的EC<sub>50</sub>。为了比较在不同肽之间并且在经过不同的条件下在GLP-1R和GCGR上的活性的平衡,可使这些活性相关联,其中EC<sub>50</sub>与比较物肽的活性有关。表7-10示出这些实验的结果。

表 7: 取代的和单-脂化肽的 cAMP 活性

ID	初级测定EC <sub>50</sub>				初级测定EC <sub>50</sub>				平均值
	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	
SEQ ID NO		n1			n2				
GLP-1 (7-36) 单-									
1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08	2.3E-08	2.8	
2									
3	2.5E-08	6.4E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	2.5E-08	100	
5	8.1E-08	7.5E-12	8.1E-08	8.1E-08	5.5E-12	8.1E-08	8.1E-08	6.5	
6	2.2E-08	4.8E-12	2.2E-08	2.2E-08	5.3E-12	2.2E-08	2.2E-08	5.1	
7	1.0E-07	3.5E-10	1.0E-07	1.0E-07	4.3E-10	1.0E-07	1.0E-07	389	
8	7.8E-09	7.1E-11	2.3E-08	2.3E-08	1.1E-10	1.2E-08	2.3E-08	88	
9	2.9E-08	1.2E-09	2.9E-08	2.9E-08	1.2E-09	2.9E-08	2.9E-08	1195	
10	1.0E-07	8.7E-11	1.0E-07	1.0E-07	9.3E-11	1.0E-07	1.0E-07	90	
11	1.0E-07	3.2E-11	1.0E-07	1.0E-07	3.2E-11	1.0E-07	1.0E-07	32	
12	1.0E-08	2.1E-09	4.5E-08	4.5E-08	2.1E-09	1.3E-08	4.5E-08	2105	
13	7.6E-09	2.2E-11	6.9E-10	6.9E-10	9.6E-12	4.1E-09	6.3E-10	16	
14	3.0E-09	3.1E-09	1.5E-08	1.5E-08	1.8E-09	1.1E-09	1.9E-08	2445	
15	1.2E-07	1.2E-07	1.6E-10	1.6E-10	1.2E-07	1.2E-07	7.9E-11	119000	
16	1.0E-07	1.1E-08	1.0E-07	1.0E-07	9.4E-09	1.0E-07	1.0E-07	10120	
17	3.1E-08	2.5E-13	3.1E-08	3.1E-08	2.4E-13	3.1E-08	3.1E-08	0.2	
18	1.0E-07	4.1E-09	1.0E-07	1.0E-07	5.8E-09	1.0E-07	1.0E-07	4940	
19	1.3E-07	3.5E-09	1.3E-07	1.3E-07	3.3E-09	1.3E-07	1.3E-07	3410	
20	2.9E-07	1.5E-08	2.9E-07	2.9E-07	1.2E-08	2.9E-07	2.9E-07	13450	

21	3.4E-07	1.0E-10	3.4E-07	3.4E-07	1.1E-10	3.4E-07	1.0E-10	1.0E-10	3.4E-07	1.1E-10	3.4E-07	108
22	3.9E-07	1.2E-10	4.8E-07	4.8E-07	1.2E-10	2.4E-07	1.2E-10	1.2E-10	2.4E-07	1.2E-10	4.8E-07	118
23	5.4E-07	4.0E-09	5.4E-07	5.4E-07	4.9E-09	5.4E-07	4.0E-09	4.0E-09	5.4E-07	4.9E-09	5.4E-07	4460
24	7.4E-07	3.3E-09	7.4E-07	7.4E-07	7.9E-09	7.4E-07	3.3E-09	3.3E-09	7.4E-07	7.9E-09	7.4E-07	5595
25	1.0E-07	5.0E-10	1.0E-07	1.0E-07	5.9E-10	2.2E-08	5.0E-10	5.0E-10	2.2E-08	5.9E-10	1.0E-07	544
26	1.0E-07	9.9E-11	1.0E-07	1.0E-07	1.5E-10	3.0E-08	9.9E-11	1.5E-10	3.0E-08	1.5E-10	1.0E-07	123
27	1.0E-07	4.2E-10	1.0E-07	1.0E-07	4.8E-10	4.0E-08	4.2E-10	4.8E-10	4.0E-08	4.8E-10	1.0E-07	446
28	1.0E-07	4.6E-09	1.0E-07	1.0E-07	4.7E-09	1.0E-07	4.6E-09	4.7E-09	1.0E-07	4.7E-09	1.0E-07	4620
29	1.0E-07	7.8E-10	1.0E-07	1.0E-07	8.2E-10	1.0E-07	7.8E-10	8.2E-10	1.0E-07	8.2E-10	1.0E-07	801
30	1.0E-07	8.0E-08	1.0E-07	1.0E-07	9.7E-08	1.0E-07	8.0E-08	9.7E-08	1.0E-07	9.7E-08	1.0E-07	88550
32	9.0E-08	3.6E-11	9.0E-08	9.0E-08	1.8E-11	9.0E-08	3.6E-11	1.8E-11	9.0E-08	1.8E-11	9.0E-08	27
33	2.5E-08	6.4E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	6.4E-11	1.4E-10	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	100
34	9.3E-08	3.9E-11	9.3E-08	9.3E-08	4.8E-11	9.3E-08	3.9E-11	4.8E-11	9.3E-08	4.8E-11	9.3E-08	43
35	8.9E-08	4.9E-09	8.9E-08	8.9E-08	1.7E-09	2.7E-08	4.9E-09	1.7E-09	2.7E-08	1.7E-09	2.7E-08	3260
36	8.4E-08	6.3E-08	8.4E-08	8.4E-08	2.5E-08	2.5E-08	6.3E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	44200
37	9.2E-08	7.3E-09	9.2E-08	9.2E-08	1.7E-09	2.8E-08	7.3E-09	1.7E-09	2.8E-08	1.7E-09	2.8E-08	4500
38	2.5E-08	6.2E-11	2.5E-08	2.5E-08	8.2E-11	2.5E-08	6.2E-11	8.2E-11	2.5E-08	8.2E-11	2.5E-08	72
39	2.7E-08	3.3E-11	2.7E-08	2.7E-08	3.3E-11	2.7E-08	3.3E-11	3.3E-11	2.7E-08	3.3E-11	2.7E-08	33
40	8.5E-08	1.8E-09	8.5E-08	8.5E-08	5.7E-10	2.6E-08	1.8E-09	5.7E-10	2.6E-08	5.7E-10	2.6E-08	1173
41	9.4E-08	2.4E-10	9.4E-08	9.4E-08	5.1E-11	2.8E-08	2.4E-10	5.1E-11	2.8E-08	5.1E-11	2.8E-08	147
42	3.1E-08	6.9E-12	3.1E-08	3.1E-08	1.1E-11	3.1E-08	6.9E-12	1.1E-11	3.1E-08	1.1E-11	3.1E-08	8.7
43	3.1E-08	4.5E-13	3.1E-08	3.1E-08	7.1E-13	3.1E-08	4.5E-13	7.1E-13	3.1E-08	7.1E-13	3.1E-08	0.6
44	3.1E-08	6.5E-12	3.1E-08	3.1E-08	6.9E-12	3.1E-08	6.5E-12	6.9E-12	3.1E-08	6.9E-12	3.1E-08	6.7
45	2.6E-08	3.8E-09	2.6E-08	2.6E-08	3.3E-09	2.6E-08	3.8E-09	3.3E-09	2.6E-08	3.3E-09	2.6E-08	3555.0
46	2.6E-08	9.2E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-09	2.6E-08	9.2E-10	2.2E-09	2.6E-08	2.2E-09	2.6E-08	1555.0
47	2.5E-08	3.7E-11	2.5E-08	2.5E-08	5.0E-11	2.5E-08	3.7E-11	5.0E-11	2.5E-08	5.0E-11	2.5E-08	43.3
48	2.6E-08	3.9E-12	2.6E-08	2.6E-08	8.2E-12	2.6E-08	3.9E-12	8.2E-12	2.6E-08	8.2E-12	2.6E-08	6.1
49	2.5E-08	9.6E-11	2.5E-08	2.5E-08	1.5E-10	2.5E-08	9.6E-11	1.5E-10	2.5E-08	1.5E-10	2.5E-08	123.9
50	2.6E-08	1.7E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-10	2.6E-08	1.7E-10	2.6E-10	2.6E-08	2.6E-10	2.6E-08	215.5

51	2.6E-08	1.7E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.4E-12	2.6E-08	2.1
52	2.6E-08	1.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.5E-12	2.6E-08	2.0
53	2.6E-08	8.3E-13	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	9.0E-13	2.6E-08	0.9
54	2.6E-08	7.9E-13	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	9.3E-13	2.6E-08	0.9
55	2.5E-08	1.4E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.3E-12	2.5E-08	1.8
56	2.6E-08	2.9E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	3.5E-12	2.6E-08	3.2
57	2.5E-08	1.4E-10	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	1.7E-10	2.5E-08	153
58	2.5E-08	5.2E-09	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	4.3E-09	2.5E-08	4725
59	2.56E-08	2.43E-10	2.56E-08	2.56E-08	2.56E-08	1.79E-10	2.56E-08	211
60	2.5E-08	4.9E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	5.0E-11	2.5E-08	49
61	2.5E-08	8.5E-13	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	9.1E-13	2.5E-08	0.9
62	2.5E-08	2.0E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	1.8E-12	2.5E-08	1.9
63	2.57E-08	3.21E-12	2.57E-08	2.57E-08	2.57E-08	2.55E-12	2.57E-08	2.9
64	2.5E-08	1.4E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	1.2E-12	2.5E-08	1.3
65	2.51E-08	1.97E-11	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	1.40E-11	2.51E-08	16.9
66	2.51E-08	2.03E-10	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	9.79E-11	2.51E-08	150.5
67	2.54E-08	7.21E-11	2.54E-08	2.54E-08	2.54E-08	4.80E-11	2.54E-08	60.1
68	2.50E-08	2.21E-11	2.50E-08	2.50E-08	2.50E-08	1.55E-11	2.50E-08	18.8
69	2.55E-08	6.61E-11	2.55E-08	2.55E-08	2.55E-08	3.99E-11	2.55E-08	53.0
70	2.7E-08	7.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	9.2E-11	2.7E-08	83
71	2.7E-08	6.2E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	8.0E-12	2.7E-08	7.1
72	2.8E-08	4.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	5.2E-11	2.8E-08	49
73	2.8E-08	1.3E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-10	2.8E-08	146
74	2.8E-08	2.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.0E-12	2.8E-08	2.1
75	2.8E-08	2.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.4E-12	2.8E-08	1.7
76	2.7E-08	8.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-12	2.7E-08	7.2
77	2.8E-08	1.9E-09	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.8E-09	2.8E-08	1855
78	2.8E-08	1.8E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	9.3E-12	2.8E-08	14
79	2.8E-08	3.9E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.3E-12	2.8E-08	3.1

80	2.8E-08	3.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.7E-11	2.8E-08	2.8E-08	24
81	2.7E-08	3.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	2.0E-10	2.7E-08	2.7E-08	283
82	2.7E-08	3.0E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	2.0E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.5
83	2.8E-08	3.2E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	4.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	3.6
84	2.7E-08	7.8E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	8.1E-12	2.7E-08	2.7E-08	8.0
85	2.8E-08	6.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	101
86	2.8E-08	1.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.7E-12	2.8E-08	2.8E-08	1.5
87	2.8E-08	1.6E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-12	2.8E-08	2.8E-08	1.6
88	2.8E-08	4.3E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	5.7E-12	2.8E-08	2.8E-08	5.0
89	2.8E-08	4.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	6.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	548
90	2.8E-08	6.8E-13	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	7.9E-13	2.8E-08	2.8E-08	0.7
91	2.8E-08	2.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.7E-11	2.8E-08	2.8E-08	24
92	2.8E-08	4.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	3.9E-10	2.8E-08	2.8E-08	423
93	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27600
94	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	3.2E-10	2.8E-08	2.8E-08	228
95	2.8E-08	2.6E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.9E-10	2.8E-08	2.8E-08	224
96	2.7E-08	9.2E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	5.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	746
97	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27800
98	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	27500
99	2.5E-08	5.8E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.49E-08	4.93E-11	2.49E-08	2.49E-08	54
100	2.5E-08	1.6E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.49E-08	1.46E-11	2.49E-08	2.49E-08	15
101	2.5E-08	5.8E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.54E-08	5.12E-11	2.54E-08	2.54E-08	55
102	2.5E-08	2.4E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.52E-08	2.06E-11	2.52E-08	2.52E-08	22
103	2.5E-08	4.7E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.52E-08	4.56E-12	2.52E-08	2.52E-08	5
104	2.6E-08	5.9E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.56E-08	5.11E-12	2.56E-08	2.56E-08	5
105	2.5E-08	2.1E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.50E-08	1.48E-11	2.50E-08	2.50E-08	18
106	2.5E-08	6.5E-09	2.5E-08	2.5E-08	2.53E-08	5.79E-09	2.53E-08	2.53E-08	6145
107	2.6E-08	8.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.56E-08	7.05E-11	2.56E-08	2.56E-08	77
108	2.5E-08	3.8E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.54E-08	3.46E-12	2.54E-08	2.54E-08	4

109	2.6E-08	3.4E-11	2.6E-08	2.56E-08	3.46E-11	2.56E-08	2.56E-08	34
110	2.5E-08	6.0E-11	2.5E-08	2.50E-08	6.39E-11	2.50E-08	2.50E-08	62
111	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.50E-08	1.64E-11	2.50E-08	2.50E-08	17
112	2.5E-08	6.1E-12	2.5E-08	2.54E-08	5.07E-12	2.54E-08	2.54E-08	6
113	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.49E-08	1.74E-11	2.49E-08	2.49E-08	18
114	2.5E-08	5.5E-10	2.5E-08	2.54E-08	4.58E-10	2.54E-08	2.54E-08	503
115	2.5E-08	6.0E-12	2.5E-08	2.53E-08	5.39E-12	2.53E-08	2.53E-08	6
116	2.6E-08	9.3E-12	2.6E-08	2.56E-08	9.12E-12	2.56E-08	2.56E-08	9
117	2.5E-08	2.6E-11	2.5E-08	2.51E-08	2.44E-11	2.51E-08	2.51E-08	25
118	2.5E-08	8.1E-10	2.5E-08	2.52E-08	7.58E-10	2.52E-08	2.52E-08	783
119	2.5E-08	1.8E-11	2.5E-08	2.52E-08	1.57E-11	2.52E-08	2.52E-08	17
120	2.5E-08	4.1E-09	2.5E-08	2.53E-08	3.13E-09	2.53E-08	2.53E-08	3635
121	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
122	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.52E-08	2.52E-08	2.52E-08	2.52E-08	25200
123	2.6E-08	4.9E-09	2.6E-08	2.56E-08	4.43E-09	2.56E-08	2.56E-08	4655
124	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
125	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.49E-08	2.49E-08	2.49E-08	2.49E-08	24900
126	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.54E-08	2.54E-08	2.54E-08	2.54E-08	25400
127	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	2.51E-08	25100
128	2.8E-08	1.5E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	18.2
129	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	1.1E-11	2.7E-08	2.7E-08	11.5
130	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	1.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	14.4
131	2.9E-08	1.4E-11	2.9E-08	2.9E-08	9.9E-12	2.9E-08	2.9E-08	11.7
132	2.8E-08	1.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	7.1E-12	2.8E-08	2.8E-08	9.0
133	2.7E-08	3.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.5E-11	2.7E-08	2.7E-08	29.4
134	2.8E-08	7.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	4.9E-12	2.8E-08	2.8E-08	6.0
135	2.7E-08	5.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	4.5E-12	2.7E-08	2.7E-08	5.0
136	2.6E-08	3.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	3.0
137	2.7E-08	6.6E-12	2.7E-08	2.7E-08	3.8E-12	2.7E-08	2.7E-08	5.2

138	2.6E-08	1.9E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	17.2
139	2.6E-08	2.9E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	25.5
140	2.7E-08	5.9E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	3.9E-12	2.7E-08	4.9
141	2.7E-08	8.7E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-12	2.7E-08	6.9
142	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	7.9E-12	2.6E-08	10.1
143	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	5.2E-12	2.7E-08	8.6
144	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	9.6E-12	2.6E-08	12.6
145	2.5E-08	2.7E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	1.5E-11	2.5E-08	21.0
146	2.8E-08	9.6E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	4.2E-11	2.8E-08	69.0
147	2.7E-08	3.2E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.4E-11	2.7E-08	23.2
148	2.6E-08	1.6E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	8.7E-12	2.6E-08	12.1
149	2.8E-08	8.1E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	5.1E-11	2.8E-08	66.2
150	2.7E-08	2.8E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	2.2E-11	2.7E-08	25.4
151	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	18.2
152	2.8E-08	3.9E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	3.1E-11	2.8E-08	34.7
153	2.7E-08	7.9E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-12	2.7E-08	6.4
154	2.6E-08	2.8E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.3E-12	2.6E-08	2.5
155	2.8E-08	2.9E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.9E-10	2.8E-08	238.0
156	2.7E-08	1.1E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.0E-10	2.7E-08	105.0
157	2.6E-08	2.4E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.2E-10	2.6E-08	227.0
158	2.8E-08	1.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.6E-10	2.8E-08	148.0
159	2.7E-08	2.8E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	2.3E-10	2.7E-08	254.5
160	2.6E-08	3.9E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	3.2E-10	2.6E-08	350.5
161	2.7E-08	1.6E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	6.2E-11	2.7E-08	111.7
162	2.6E-08	5.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	5.5E-11	2.6E-08	54.0
163	2.5E-08	6.3E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	4.9E-11	2.5E-08	56.0
164	2.8E-08	2.2E-11	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	7.8E-12	2.8E-08	14.6
165	2.7E-08	1.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-12	2.7E-08	10.2
166	2.6E-08	7.2E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.7E-12	2.6E-08	4.9

167	2.9E-08	1.3E-11	2.9E-08	2.9E-08	2.9E-08	6.9E-12	2.9E-08	10.0
168	2.8E-08	5.1E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	2.6E-12	2.8E-08	3.8
169	2.7E-08	3.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.7E-12	2.7E-08	2.6
170	2.8E-08	8.0E-12	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	4.5E-12	2.8E-08	6.2
171	2.7E-08	2.5E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.2E-12	2.7E-08	1.9
172	2.6E-08	1.5E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	7.2E-13	2.6E-08	1.1
173	2.7E-08	2.1E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	9.2E-12	2.7E-08	15.1
174	2.6E-08	2.2E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.1E-11	2.6E-08	16.3
175	2.6E-08	2.3E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	17.4
176	2.7E-08	2.3E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	9.6E-12	2.7E-08	16.0
177	2.7E-08	6.4E-12	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	3.0E-12	2.7E-08	4.7
178	2.6E-08	5.0E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	2.3E-12	2.6E-08	3.6
179	2.7E-08	1.1E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	4.4E-12	2.7E-08	7.9
180	2.6E-08	3.2E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.1E-12	2.6E-08	2.2
181	2.5E-08	2.1E-12	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	8.3E-13	2.5E-08	1.5
182	2.8E-08	1.3E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	5.2E-11	2.8E-08	89.9
183	2.7E-08	6.4E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.8E-11	2.7E-08	40.9
184	2.6E-08	4.7E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.2E-11	2.6E-08	29.5
185	2.8E-08	3.8E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.2E-10	2.8E-08	251.0
186	2.7E-08	1.3E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	5.0E-11	2.7E-08	87.5
187	2.6E-08	6.4E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	3.1E-11	2.6E-08	47.4
188	2.8E-08	1.7E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	7.7E-11	2.8E-08	125.4
189	2.7E-08	3.0E-11	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	1.2E-11	2.7E-08	20.8
190	2.6E-08	9.7E-12	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	4.7E-12	2.6E-08	7.2
191	2.8E-08	2.5E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	1.1E-10	2.8E-08	182.5
192	2.7E-08	1.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	6.0E-11	2.7E-08	113.5
193	2.6E-08	3.3E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	9.5E-11	2.6E-08	213.0
194	2.8E-08	2.4E-10	2.8E-08	2.8E-08	2.8E-08	6.8E-11	2.8E-08	154.2
195	2.7E-08	1.7E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	4.6E-11	2.7E-08	107.4

196	2.6E-08	1.9E-10	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	6.3E-11	2.6E-08	124.6
197	2.7E-08	1.2E-10	2.7E-08	2.7E-08	2.7E-08	3.4E-11	2.7E-08	79.0
198	2.6E-08	4.1E-11	2.6E-08	2.6E-08	2.6E-08	1.5E-11	2.6E-08	27.9
199	2.5E-08	2.9E-11	2.5E-08	2.5E-08	2.5E-08	7.5E-12	2.5E-08	18.3

表 8: 取代的和单-脂化肽的 cAMP 活性, 续表

ID	SEQ ID NO	INS1e测定EC <sub>50</sub>		平均值	
		GLP-1R			pM GLP-1R
		n1	n2		
GLP-1(7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11	17	
单-	2				
	3	3.59E-09	3.78E-09	3685	
	6	1.04E-10	1.39E-10	122	
	17	5.10E-12	7.87E-12	6	
	33	3.59E-09	3.78E-09	3685	
	42	2.07E-10	1.67E-10	187	
	43	1.60E-11	1.05E-11	13	
	44	4.75E-10	4.35E-10	455	
	45	7.61E-08	0.00000113	94550	
	46	5.26E-08	8.34E-08	68000	
	47	7.13E-09	1.22E-08	9665	
	48	7.29E-10	8.71E-10	800	
	49	9.35E-09	1.07E-08	10025	

50	2.21E-08	4.26E-08	32350
51	2.47E-11	2.07E-11	23
52	2.14E-11	1.93E-11	20
53	6.25E-12	8.15E-12	7
54	2.67E-12	8.37E-12	6
55	1.25E-11	1.01E-11	11
56	3.52E-11	7.70E-11	56
60	1.43E-08	1.21E-08	13200
61	5.57E-12	1.35E-11	10
62	2.09E-10	8.37E-11	146
63	2.31E-11	3.92E-11	31
64	6.80E-12	1.21E-11	9
65	2.57E-09	3.74E-09	3155
66	4.56E-08	3.88E-08	42200
67	6.15E-09	1.81E-08	12125
68	2.69E-09	4.87E-09	3780
69	1.92E-08	2.50E-08	22100
71	6.04E-10	8.41E-10	723
72	4.26E-09	8.07E-09	6165
74	7.74E-11	1.27E-10	102
75	4.97E-11	6.3E-11	56
76	3.26E-10	5.31E-10	429
78	3.45E-10	3.46E-10	346
79	2.89E-10	5.27E-10	408
80	3.89E-09	1.33E-09	2610
82	1.51E-10	2.38E-10	195
83	1.37E-10	2.50E-10	194
84	4.55E-10	6.65E-10	560
86	4.53E-11	8.45E-11	65

	87	4.36E-11	6.22E-11	53
	88	2.77E-10	4.15E-10	346
	90	4.34E-11	5.86E-11	51
	91	1.93E-09	3.50E-09	2715
	99	1.10E-08	5.88E-09	8440
	100	2.33E-10	1.41E-09	822
	101	1.47E-09	6.65E-09	4060
	102	4.22E-09	2.89E-09	3555
	103	4.28E-10	5.90E-10	509
	104	3.91E-10	2.70E-10	331
	105	2.20E-10	1.72E-09	970
	107	5.23E-09	1.17E-08	8465
	108	3.80E-11	4.58E-10	248
	109	8.35E-09	4.32E-09	6335
	110	3.16E-08	2.31E-08	27350
	111	5.01E-10	1.11E-09	806
	112	2.94E-10	4.76E-10	385
	113	8.23E-10	1.26E-09	1042
	115	5.93E-10	4.94E-10	544
	116	1.61E-09	6.10E-10	1110
	117	7.65E-10	1.67E-09	1218
	119	2.71E-09	1.45E-09	2080
	132	1.29E-10	1.15E-10	122
	134	1.68E-10	7.76E-11	123
	135	9.86E-11	5.93E-11	79
	136	5.26E-11	2.15E-11	37
	137	6.37E-11	3.62E-11	50
	140	4.32E-11	1.67E-11	30
	141	4.47E-11	3.67E-11	41

143	4.51E-11	2.27E-11	34
153	5.50E-11	6.12E-11	58
154	3.23E-11	1.71E-11	25
166	2.33E-10	6.87E-10	460
168	1.89E-10	4.62E-10	325.5
169	9.31E-11	2.69E-10	181.05
170	5.48E-10	3.76E-10	462
171	8.17E-11	1.75E-10	128.35
172	3.96E-11	2.8E-11	33.8
177	2.66E-10	7.55E-10	510.5
178	3.1E-10	2.58E-10	284
179	3.36E-10	3.45E-10	340.5
180	6.78E-11	5.06E-11	59.2
181	4.53E-11	1.14E-10	79.65
184	3.51E-10	5.01E-10	426
189	1.14E-10	1.73E-10	143.5
190	3.97E-11	4.85E-11	44.1
198	1.38E-09	8.9E-10	1135
199	7.87E-10	2.13E-09	1458.5

表 9: 双-脂化激动剂的 cAMP 活性

ID	初级测定EC <sub>50</sub>			初级测定EC <sub>50</sub>			平均值 pM GLP-1R
	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	
SEQ ID NO		n1			n2		

GLP-1 (7-36)	1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08	2.8
双-	4								
	236	2.22E-08	1.65E-11	2.22E-08	2.22E-08	2.22E-08	2.68E-11	2.22E-08	21.7
	237	2.23E-08	1.95E-11	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-11	2.23E-08	20.9
	238	2.24E-08	8.75E-12	2.24E-08	2.24E-08	2.24E-08	1.32E-11	2.24E-08	11.0
	239	2.25E-08	6.30E-12	2.25E-08	2.25E-08	2.25E-08	8.45E-12	2.25E-08	7.4
	240	2.22E-08	1.09E-11	2.22E-08	2.22E-08	2.22E-08	1.71E-11	2.22E-08	14.0
	241	2.25E-08	7.55E-12	2.25E-08	2.25E-08	2.25E-08	1.16E-11	2.25E-08	9.6
	242	2.14E-08	3.58E-09	2.14E-08	2.14E-08	2.14E-08	4.11E-09	2.14E-08	3845.0
	243	2.15E-08	2.93E-09	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	3.48E-09	2.15E-08	3205.0
	244	2.16E-08	7.77E-09	2.16E-08	2.16E-08	2.16E-08	1.69E-08	2.16E-08	12335.0
	245	2.16E-08	1.23E-08	2.16E-08	2.16E-08	2.16E-08	1.02E-08	2.16E-08	11250.0
	246	2.14E-08	9.99E-10	2.14E-08	2.14E-08	2.14E-08	1.80E-09	2.14E-08	1399.5
	247	2.16E-08	1.31E-09	2.16E-08	2.16E-08	2.16E-08	2.02E-09	2.16E-08	1665.0
	248	2.24E-08	3.77E-12	2.24E-08	2.24E-08	2.24E-08	6.20E-12	2.24E-08	5.0
	249	2.21E-08	4.47E-12	2.21E-08	2.21E-08	2.21E-08	6.49E-12	2.21E-08	5.5
	250	2.16E-08	2.92E-11	2.16E-08	2.16E-08	2.16E-08	6.10E-11	2.16E-08	45.1
	251	2.13E-08	1.60E-11	2.13E-08	2.13E-08	2.13E-08	4.62E-11	2.13E-08	31.1
	252	2.27E-08	2.88E-12	2.27E-08	2.27E-08	2.27E-08	2.17E-12	2.27E-08	2.5
	253	2.23E-08	2.34E-11	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-08	1.77E-11	2.23E-08	20.6
	254	2.19E-08	2.23E-10	2.19E-08	2.19E-08	2.19E-08	1.86E-10	2.19E-08	204.5
	255	2.15E-08	5.32E-10	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	3.93E-10	2.15E-08	462.5
	256	2.22E-08	9.46E-12	2.22E-08	2.22E-08	2.22E-08	5.57E-12	2.22E-08	7.5
	257	2.28E-08	4.36E-12	2.28E-08	2.28E-08	2.28E-08	1.24E-11	2.28E-08	8.4
	258	2.23E-08	5.96E-11	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-08	1.25E-10	2.23E-08	92.3
	259	2.14E-08	3.39E-10	2.14E-08	2.14E-08	2.14E-08	2.87E-10	2.14E-08	313.0
	260	2.19E-08	3.34E-10	2.19E-08	2.19E-08	2.19E-08	4.43E-10	2.19E-08	388.5

261	2.30E-08	4.14E-10	2.30E-08	2.30E-08	2.30E-08	4.22E-10	2.30E-08	418.0
262	2.25E-08	6.73E-12	2.25E-08	2.25E-08	2.25E-08	4.14E-12	2.25E-08	5.4
263	2.15E-08	9.98E-13	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	1.45E-12	2.15E-08	1.2
264	2.26E-08	1.82E-11	2.26E-08	2.26E-08	2.26E-08	7.37E-12	2.26E-08	12.8
265	2.16E-08	3.91E-11	2.16E-08	2.16E-08	2.16E-08	2.80E-11	2.16E-08	33.6
266	2.22E-08	4.00E-10	2.22E-08	2.22E-08	2.22E-08	5.57E-10	2.22E-08	478.5
267	2.17E-08	6.28E-10	2.17E-08	2.17E-08	2.17E-08	5.10E-10	2.17E-08	569.0
268	2.22E-08	4.46E-12	2.22E-08	2.22E-08	2.22E-08	5.05E-12	2.22E-08	4.8
269	2.28E-08	4.01E-12	2.28E-08	2.28E-08	2.28E-08	5.24E-12	2.28E-08	4.6
270	2.23E-08	2.93E-11	2.23E-08	2.23E-08	2.23E-08	3.65E-11	2.23E-08	32.9
271	2.14E-08	8.91E-10	2.14E-08	2.14E-08	2.14E-08	7.50E-10	2.14E-08	820.5
272	2.19E-08	3.39E-10	2.19E-08	2.19E-08	2.19E-08	3.31E-10	2.19E-08	335.0
273	2.15E-08	7.41E-10	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	7.83E-10	2.15E-08	762.0
405	2.15E-08	4.05E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	3.66E-12	2.15E-08	3.9
406	2.15E-08	2.19E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	2.31E-12	2.15E-08	2.3
407	2.15E-08	1.96E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	2.01E-12	2.15E-08	2.0
408	2.15E-08	9.96E-12	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	7.89E-12	2.15E-08	8.9
409	2.15E-08	3.95E-11	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	3.26E-11	2.15E-08	36.1
410	2.15E-08	2.48E-10	2.15E-08	2.15E-08	2.15E-08	1.26E-10	2.15E-08	187.0

表 10: 双-脂化激动剂的 cAMP 活性, 续表

		INS1e测定EC <sub>50</sub>		平均值
		GLP-1R		pM GLP-1R
ID	SEQ ID NO	n1	n2	

GLP-1 (7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11	17
双-	4			
	236	1.20E-08	1.27E-08	12350
	237	1.43E-08	2.43E-08	19300
	238	1.50E-08	1.24E-08	13700
	239	1.47E-08	1.12E-08	12950
	240	6.86E-09	5.17E-09	6015
	241	5.84E-09	6.71E-09	6275
	246	7.13E-08	7.13E-08	71300
	247	7.21E-08	7.21E-08	72100
	248	3.37E-10	4.68E-10	403
	249	7.21E-10	4.10E-10	566
	250	3.67E-08	3.94E-08	38050
	251	6.47E-09	7.85E-09	7160
	252	1.84E-10	1.66E-10	175
	253	2.08E-09	2.14E-09	2110
	256	1.25E-09	1.34E-09	1295
	257	8.12E-10	3.42E-10	577
	262	7.00E-10	4.03E-10	552
	263	1.20E-10	1.44E-10	132
	264	9.63E-10	1.1E-09	1032
	265	1.22E-08	5.34E-09	8770
	268	1.09E-09	1.23E-09	1160
	269	2.43E-10	1.81E-10	212
	270	1.41E-09	2.02E-09	1715
	405	1.10E-10	1.21E-10	116
	406	1.01E-10	8.72E-11	94
	407	1.13E-10	9.52E-11	104

	408	3.76E-10	4.48E-10	412
	409	1.83E-10	2.49E-10	216
	410	6.98E-10	8.62E-10	780

表 11: 三-脂化激动剂的 cAMP 活性

ID	SEQ ID NO	初级测定EC <sub>50</sub>				初级测定EC <sub>50</sub>				平均值
		Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	Gluc-R	GLP-1R	GIP-R	GLP-1R		
GLP-1 (7-36)	1	2.3E-08	2.2E-12	2.3E-08	2.3E-08	3.4E-12	2.3E-08		2.8	
三-	487									
	439	1.95E-08	5.99E-11	1.95E-08	1.95E-08	1.34E-10	1.95E-08		97.0	
	440	1.97E-08	9.67E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.64E-10	1.97E-08		130.4	
	441	1.95E-08	1.10E-10	1.95E-08	1.95E-08	2.41E-10	1.95E-08		175.5	
	442	1.97E-08	6.09E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.03E-10	1.97E-08		82.0	
	443	1.94E-08	1.92E-10	1.94E-08	1.94E-08	2.54E-10	1.94E-08		223.0	
	444	1.97E-08	1.25E-10	1.97E-08	1.97E-08	1.62E-10	1.97E-08		143.5	
	445	1.95E-08	2.42E-10	1.95E-08	1.95E-08	2.77E-10	1.95E-08		259.5	
	446	1.97E-08	8.73E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.27E-10	1.97E-08		107.2	
	447	1.97E-08	1.23E-10	1.97E-08	1.97E-08	1.76E-10	1.97E-08		149.5	
	448	1.99E-08	7.88E-11	1.99E-08	1.99E-08	1.06E-10	1.99E-08		92.4	
	449	1.97E-08	2.16E-10	1.97E-08	1.97E-08	2.76E-10	1.97E-08		246.0	
	450	1.99E-08	2.80E-11	1.99E-08	1.99E-08	7.00E-11	1.99E-08		49.0	

451	1.97E-08	2.88E-11	1.97E-08	1.95E-08	1.58E-10	1.95E-08	93.4
452	1.95E-08	8.57E-11	1.95E-08	1.97E-08	7.61E-11	1.97E-08	80.9
453	1.95E-08	6.29E-11	1.95E-08	1.95E-08	1.65E-10	1.95E-08	114.0
454	1.97E-08	2.21E-11	1.97E-08	1.97E-08	6.52E-11	1.97E-08	43.7
455	1.98E-08	5.48E-11	1.98E-08	1.98E-08	1.20E-10	1.98E-08	87.4
456	1.00E-08	1.16E-10	2.00E-08	2.00E-08	2.24E-10	2.00E-08	170.0
457	1.98E-08	1.27E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.56E-10	1.98E-08	141.5
458	2.00E-08	3.63E-11	2.00E-08	2.00E-08	4.64E-11	2.00E-08	41.4
459	1.97E-08	8.95E-11	1.97E-08	1.97E-08	1.11E-10	1.97E-08	100.3
460	2.00E-08	6.74E-11	2.00E-08	2.00E-08	8.88E-11	2.00E-08	78.1
461	1.98E-08	7.45E-11	1.98E-08	1.98E-08	1.45E-10	1.98E-08	109.8
462	2.00E-08	3.76E-11	2.00E-08	2.00E-08	5.64E-11	2.00E-08	47.0
463	2.00E-08	6.95E-11	2.00E-08	2.00E-08	9.44E-11	2.00E-08	82.0
464	2.02E-08	2.54E-11	2.02E-08	2.02E-08	3.51E-11	2.02E-08	30.3
465	2.00E-08	1.01E-10	2.00E-08	2.00E-08	1.33E-10	2.00E-08	117.0
466	2.02E-08	1.72E-11	2.02E-08	2.02E-08	2.75E-11	2.02E-08	22.4
467	1.98E-08	4.93E-11	1.98E-08	1.98E-08	6.15E-11	1.98E-08	55.4
468	2.00E-08	6.24E-11	2.00E-08	2.00E-08	8.45E-11	2.00E-08	73.5
469	1.98E-08	4.18E-11	1.98E-08	1.98E-08	4.90E-11	1.98E-08	45.4
470	2.00E-08	2.60E-11	2.00E-08	2.00E-08	3.65E-11	2.00E-08	31.3
471	1.96E-08	2.77E-10	1.96E-08	1.96E-08	4.70E-10	1.96E-08	373.5
472	1.99E-08	2.97E-10	1.99E-08	1.99E-08	2.77E-10	1.99E-08	287.0
473	1.96E-08	3.99E-10	1.96E-08	1.96E-08	4.70E-10	1.96E-08	434.5
474	1.99E-08	2.79E-10	1.99E-08	1.99E-08	3.00E-10	1.99E-08	289.5
475	1.95E-08	2.28E-10	1.95E-08	1.95E-08	3.47E-10	1.95E-08	287.5
476	1.98E-08	1.74E-10	1.98E-08	1.98E-08	2.57E-10	1.98E-08	215.5
477	1.96E-08	2.26E-10	1.96E-08	1.96E-08	3.02E-10	1.96E-08	264.0
478	1.98E-08	1.03E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.34E-10	1.98E-08	118.5
479	1.98E-08	1.32E-10	1.98E-08	1.98E-08	2.39E-10	1.98E-08	185.5

480	2.00E-08	5.60E-11	2.00E-08	2.00E-08	2.00E-08	2.00E-08	5.89E-11	2.00E-08	57.5
481	1.98E-08	1.37E-10	1.98E-08	1.98E-08	1.98E-08	1.98E-08	1.49E-10	1.98E-08	143.0
482	2.00E-08	2.83E-11	2.00E-08	2.00E-08	2.00E-08	2.00E-08	4.42E-11	2.00E-08	36.3
483	1.96E-08	2.29E-10	1.96E-08	1.96E-08	1.96E-08	1.96E-08	2.58E-10	1.96E-08	243.5
484	1.99E-08	1.63E-10	1.99E-08	1.99E-08	1.99E-08	1.99E-08	1.68E-10	1.99E-08	165.5
485	1.96E-08	1.67E-10	1.96E-08	1.96E-08	1.96E-08	1.96E-08	2.24E-10	1.96E-08	195.5
486	1.99E-08	1.65E-10	1.99E-08	1.99E-08	1.99E-08	1.99E-08	2.59E-10	1.99E-08	212.0

表 12: 三-脂化激动剂的 cAMP 活性, 续表

ID	SEQ ID NO	INS1e测定EC <sub>50</sub>		平均值	
		n1	n2	GLP-1R	pM GLP-1R
GLP-1 (7-36)	1	7.00E-12	2.70E-11		17
三-	487				
	450	6.38E-09	7.24E-09		6810.00
	454	4.10E-09	6.99E-09		5545.00
	455	6.74E-09	3.08E-09		4910.00
	458	3.07E-09	3.67E-09		3370.00
	462	5.40E-09	3.73E-09		4565.00
	464	4.46E-09	3.57E-09		4015.00
	466	3.86E-09	2.55E-09		3205.00
	467	9.92E-09	7.91E-09		8915.00
	469	6.90E-09	2.89E-09		4895.00
	470	3.84E-09	3.48E-09		3660.00

	480	9.37E-09	3.69E-09	6530.00
	482	8.57E-09	3.15E-09	5860.00

表 13: 另外的比较序列

肽	Seq ID	
	488	H-(Aib) <sup>2</sup> -EGT <sup>3</sup> FTSDV <sup>10</sup> SSYLE <sup>15</sup> GQAAK <sup>20</sup> EFIAW <sup>25</sup> LVKGR <sup>30</sup>
	489	H-(Aib) <sup>2</sup> -EG-(S) <sup>5</sup> -( $\alpha$ -MeF) <sup>6</sup> -TSDV <sup>10</sup> SS-( $\alpha$ -MeF) <sup>13</sup> -LE <sup>15</sup> GQAA-( $\alpha$ -MeK) <sup>20</sup> E-( $\alpha$ -MeF) <sup>22</sup> -IA-( $\alpha$ -MeF) <sup>25</sup> -(V) <sup>26</sup> -V-( $\alpha$ -MeK) <sup>28</sup> -G-(G) <sup>30</sup> -K( $\epsilon$ -棕榈酰基)
利拉鲁肽	490	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK( $\epsilon$ - $\gamma$ E-棕榈酰基)EFIAWLVRGRG-酸
索马鲁肽	491	H-Aib <sup>2</sup> -EGTFTSDVSSYLEGQAAK( $\epsilon$ -(PEG) <sub>2</sub> -(PEG) <sub>2</sub> - $\gamma$ E-硬脂酸酯)EFIAWLVRGRG-酸

比较序列的实例见于表 13 中。另外的比较序列可见于以 WO2015/086686A2 公开的国际专利申请号 PCT/EP2014/077240 中，并且此类序列通过引用结合在此。

[0187] 本申请中所引述的所有文件、专利、期刊论文和其他材料通过引用结合在此。

[0188] 尽管本披露提供了包括附图参考的许多实施例,但应理解的是,不同变化和修改对于本领域的技术人员可以是清楚的。应理解,此类变化和修改都包括在如所附权利要求书所界定的本披露的范围内,除非它们背离该范围。

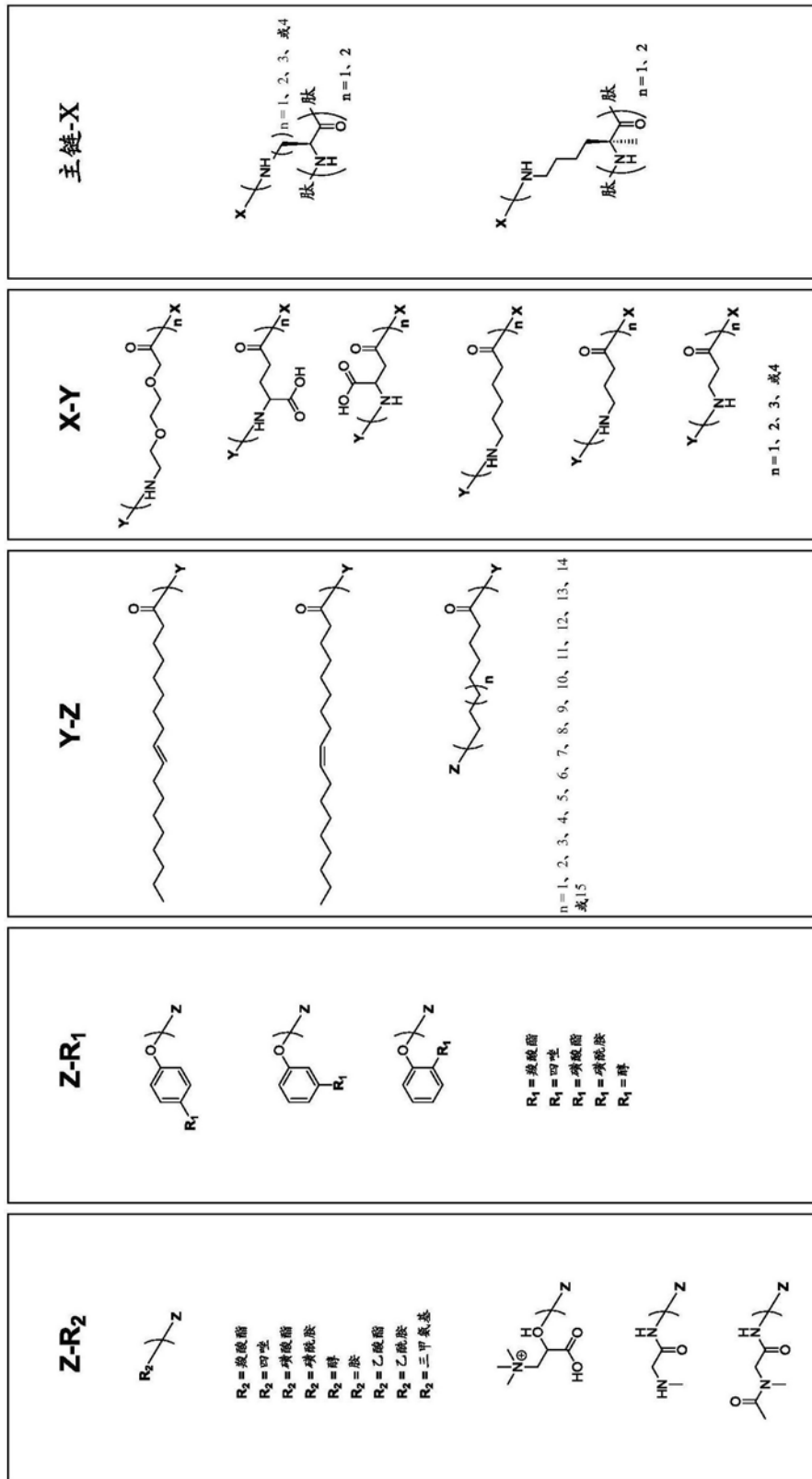


图1

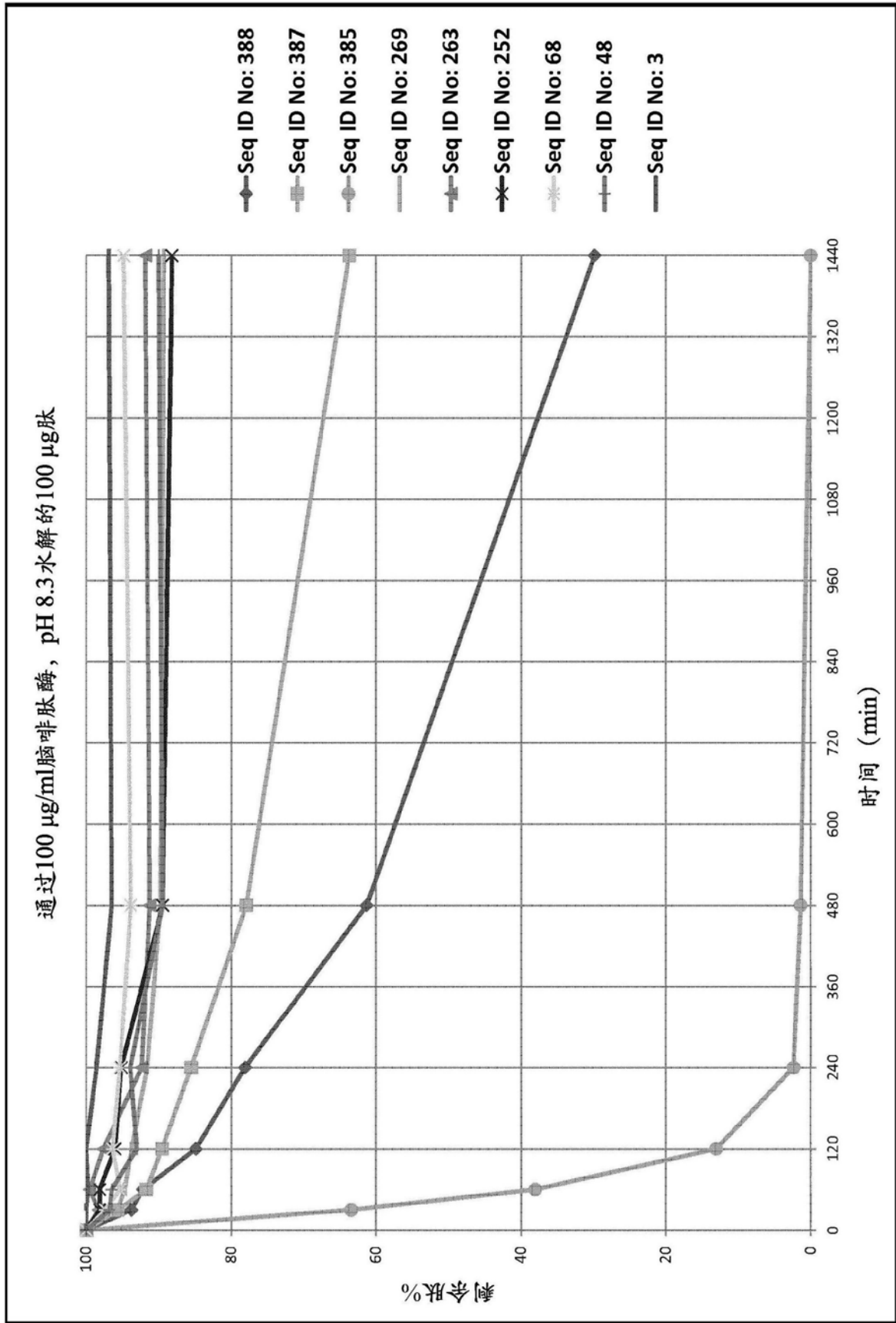


图2

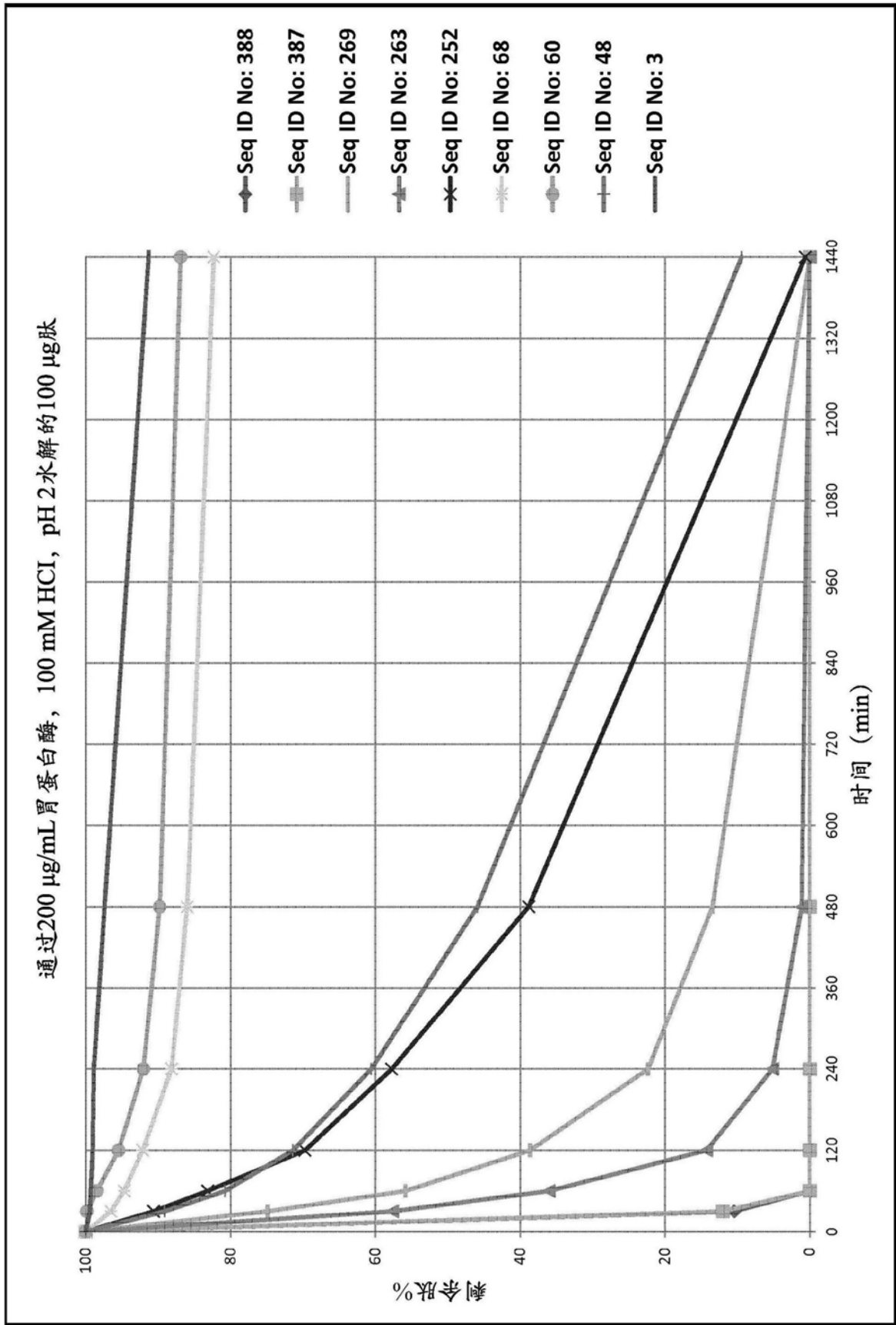


图3

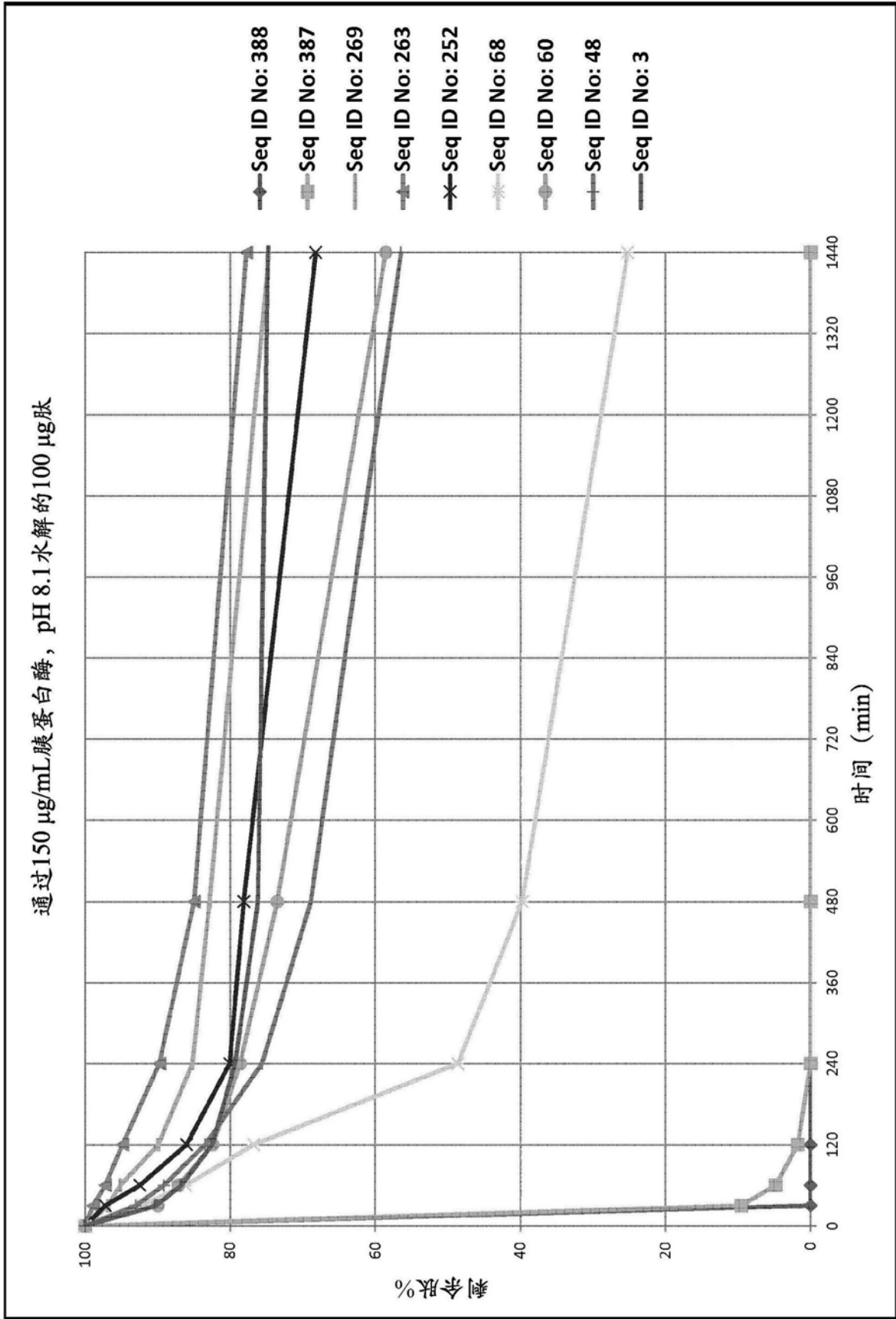


图4

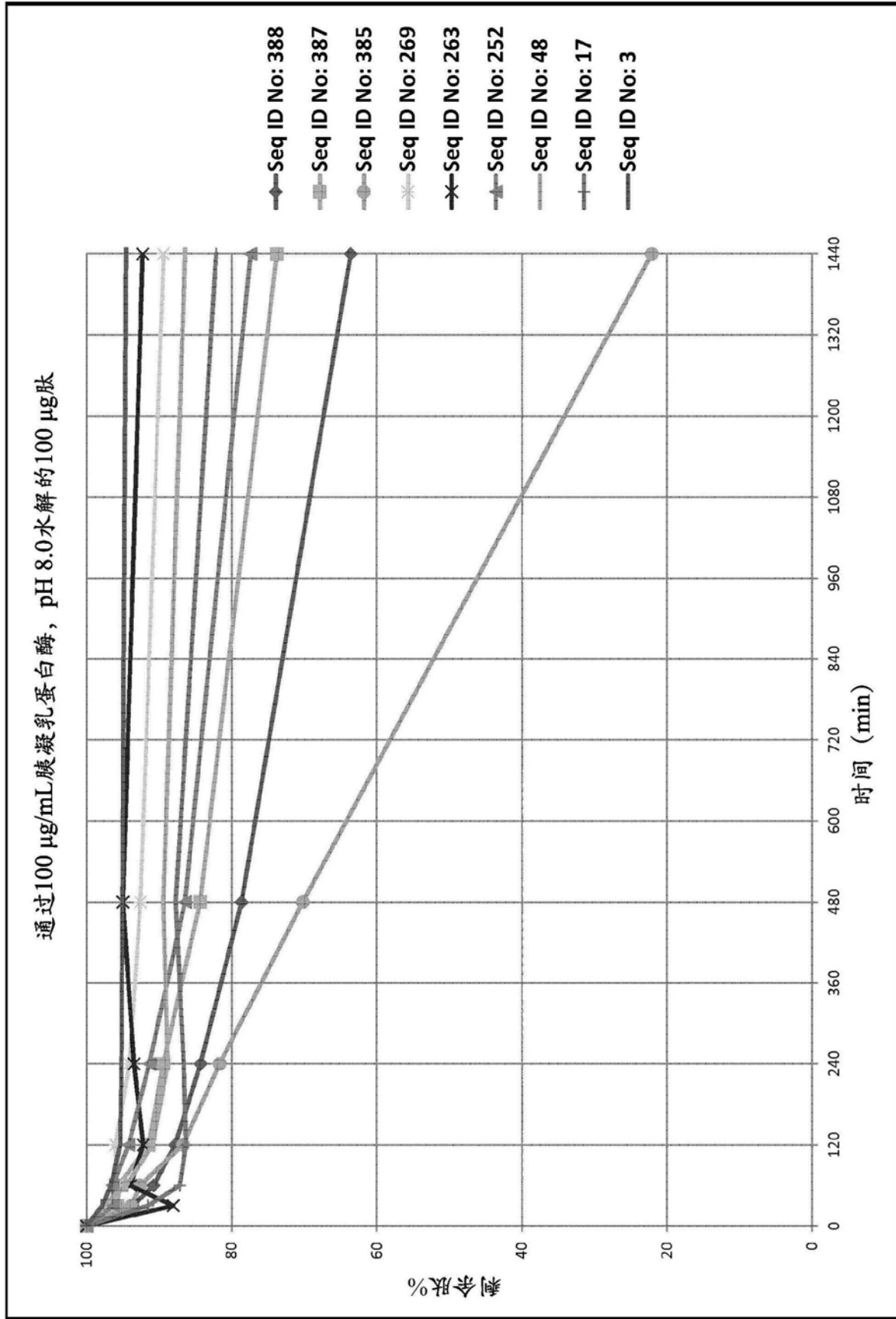


图5

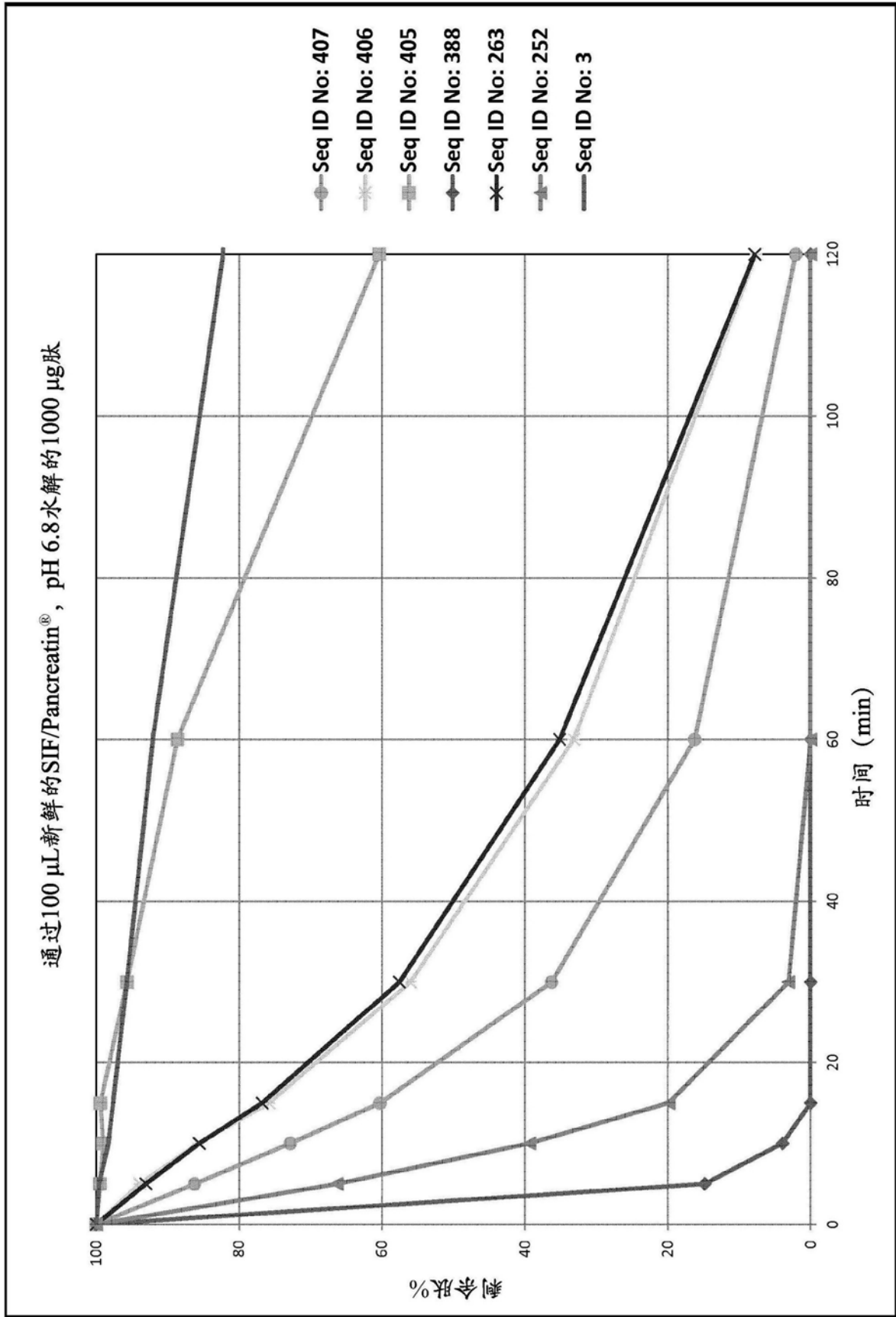


图6

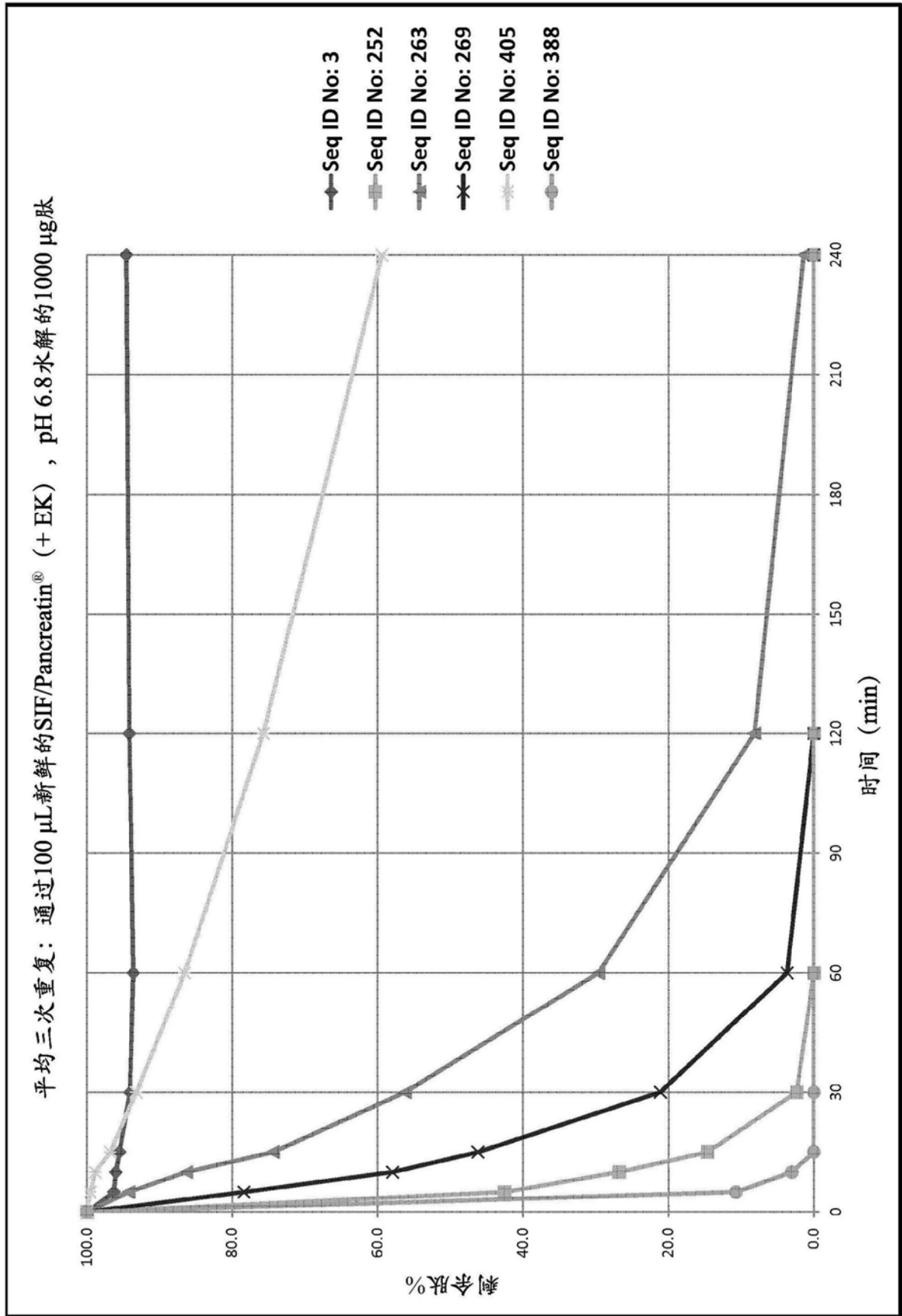


图7

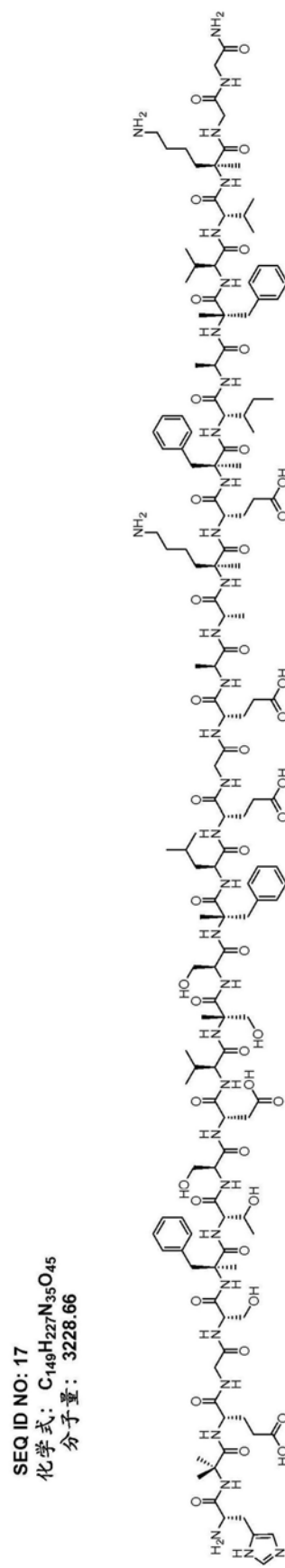
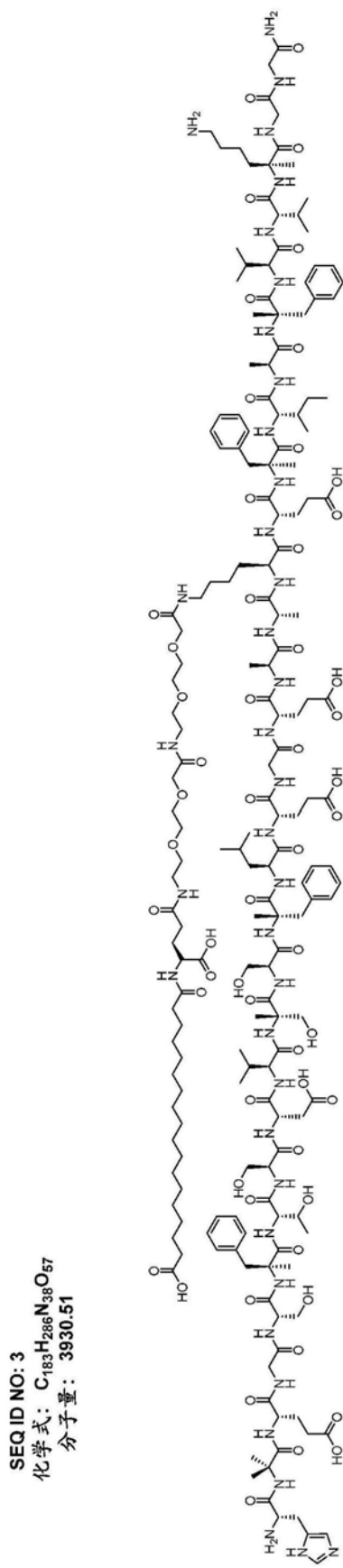
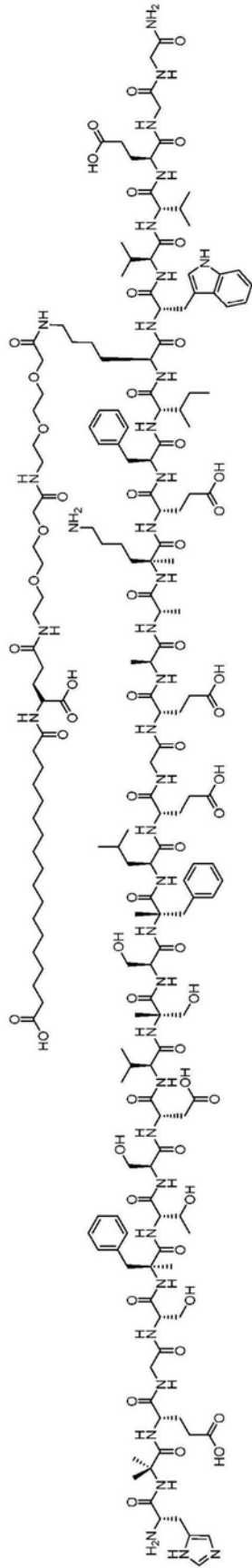


图8



SEQ ID NO: 68  
 化学式: C<sub>186</sub>H<sub>285</sub>N<sub>39</sub>O<sub>59</sub>  
 分子量: 3999.53



SEQ ID NO: 252  
 化学式: C<sub>201</sub>H<sub>324</sub>N<sub>42</sub>O<sub>67</sub>  
 分子量: 4401.03

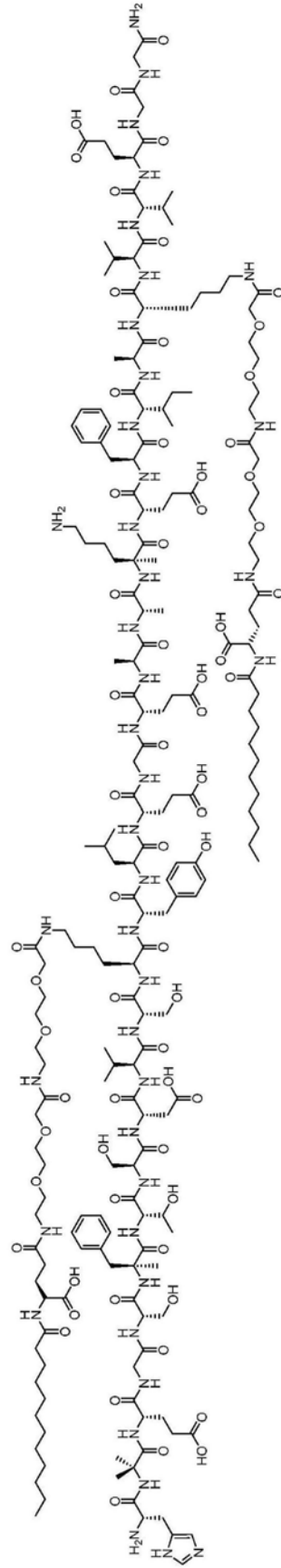
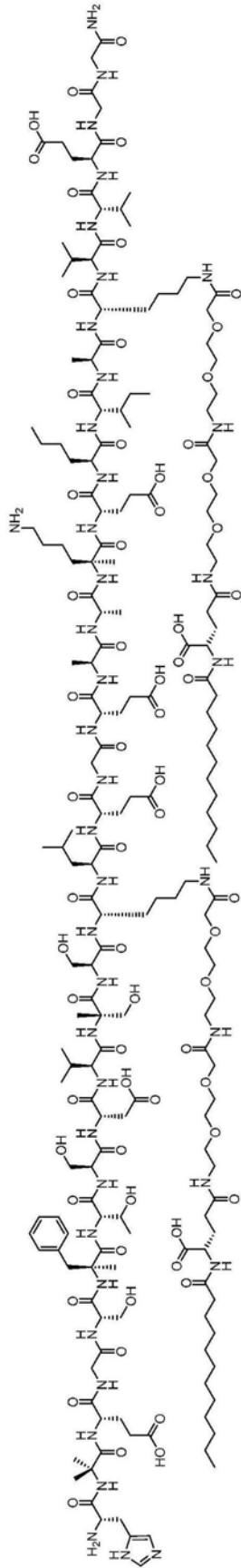


图10





SEQ ID NO: 407  
 化学式:  $C_{193}H_{324}N_{42}O_{67}$   
 分子量: 4304.94



SEQ ID NO: 408  
 化学式:  $C_{201}H_{332}N_{42}O_{67}$   
 分子量: 4409.09

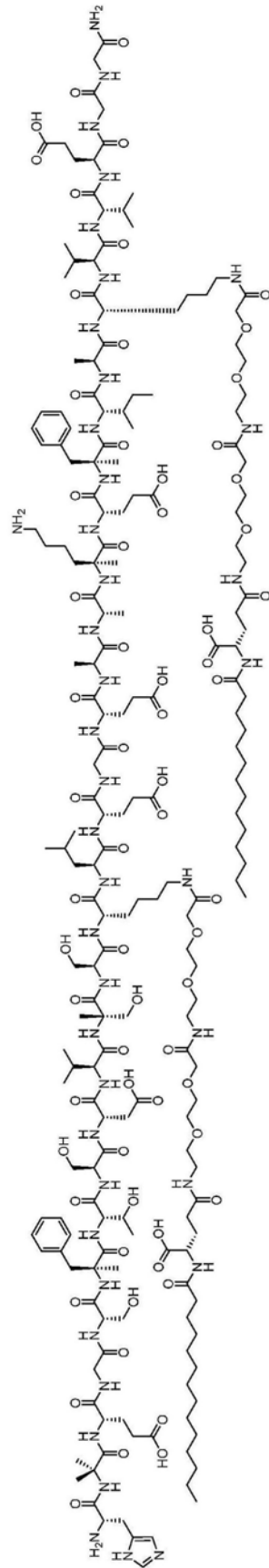


图13

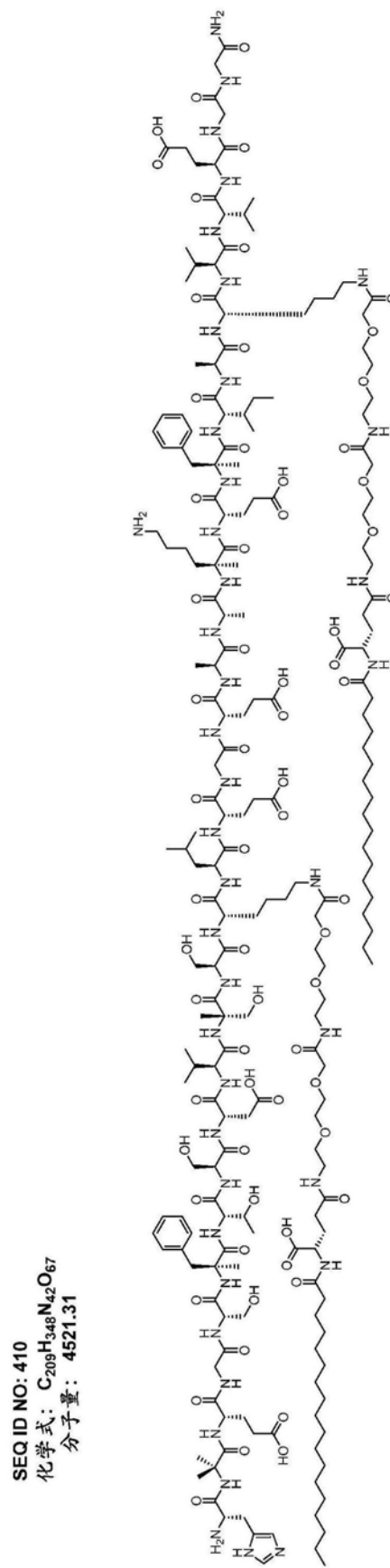
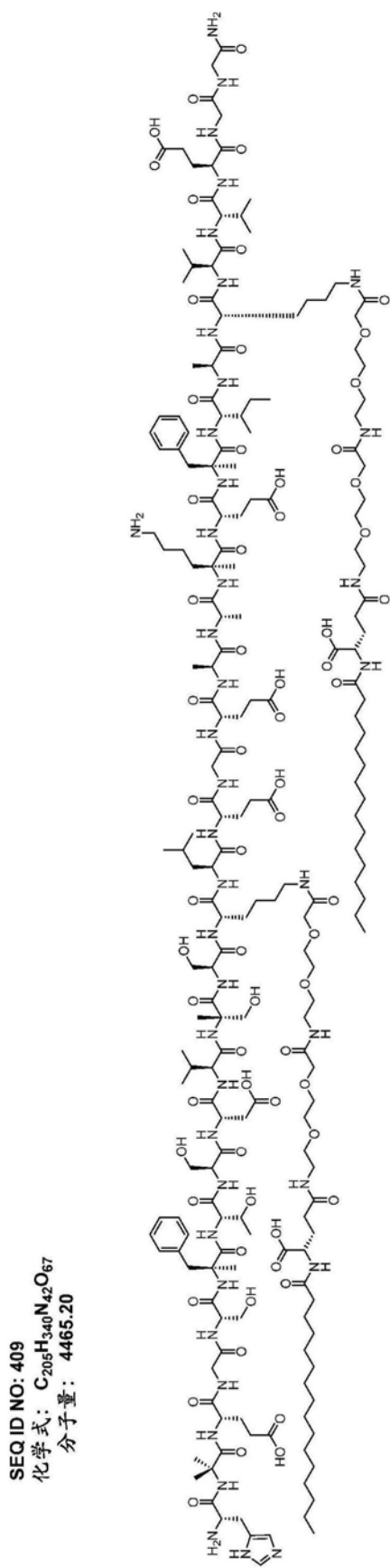


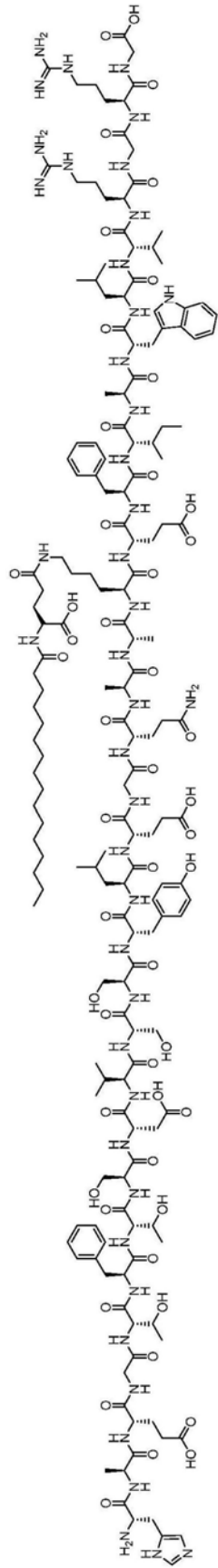
图14



SEQ ID NO: 490 (利拉鲁肽)

化学式:  $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$

分子量: 3751.26



SEQ ID NO: 491 (索马鲁肽)

化学式:  $C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$

分子量: 4113.64

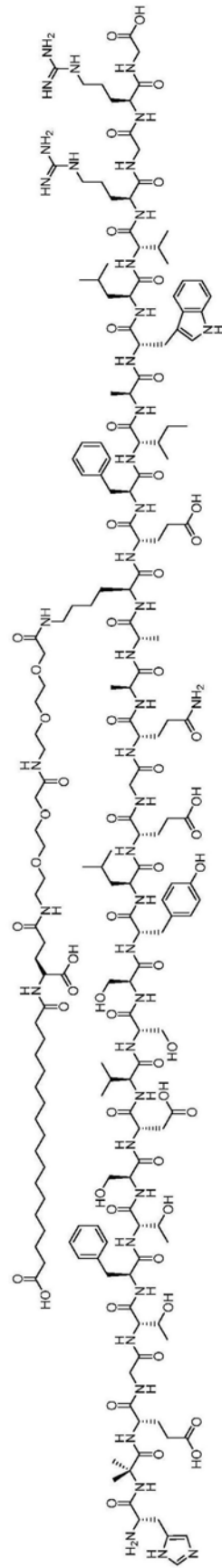


图16