



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0154105
(43) 공개일자 2022년11월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 48/00 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/7125 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/18 (2017.01) A61K 47/22 (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 48/00 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7030526

(22) 출원일자(국제) 2021년02월06일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년09월02일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/050975

(87) 국제공개번호 WO 2021/156832

국제공개일자 2021년08월12일

(30) 우선권주장

62/971,771 2020년02월07일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

주식회사 바이오오케스트라

대전광역시 유성구 과학로 125, 바이오벤처센터
116호, 216호(어은동, 한국생명공학연구원)

(72) 발명자

류진협

대전광역시 중구 계룡로 922

고한석

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구
원 벤처동 2층 216호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인충현

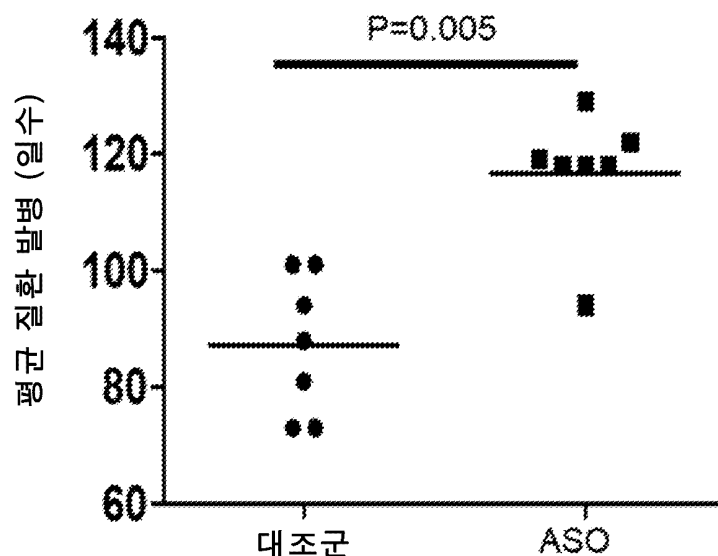
전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 근위축성 측삭 경화증(ALS) 치료를 위한 MIRNA-485 억제제의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 SIRT1 단백질 또는 SIRT1 유전자 발현, PGC-1α 단백질 및/또는 PGC-1α 유전자 발현, CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자 발현, NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자 발현, STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자 발현, 및/또는 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자 발현의 감소된 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)을 치료하기 위한 miRNA 억제제의 용도를 포함한다.

대표도 - 도3b



(52) CPC특허분류

A61K 31/7125 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/5146 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/989,487 2020년03월13일 미국(US)
63/047,147 2020년07월01일 미국(US)

(72) 발명자

김대훈

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원
벤처동 2층 216호

민현수

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원
벤처동 2층 216호

임유나

대전광역시 유성구 과학로 125 한국생명공학연구원
벤처동 2층 216호

명세서

청구범위

청구항 1

치료를 필요로 하는 대상체에서 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물(miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 대상체가 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 자가포식을 유도하고/하거나 염증을 치료 또는 예방하는, 방법

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 11

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 12

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 13

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 수준을 증가시키는, 방법.

청구항 14

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는, 방법.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 신경발생을 유도하는, 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 신경발생 유도하기가 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 증식, 분화, 이동, 및/또는 생존을 포함하는, 방법.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서, 신경발생 유도하기가 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 수를 포함하는, 방법.

청구항 18

제 15 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 신경발생 유도하기가 증가된 축삭돌기, 수상돌기, 및/또는 시냅스 발달을 포함하는, 방법.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 식세포작용을 유도하는, 방법.

청구항 20

치료를 필요로 하는 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, miRNA 억제제가 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 21

치료를 필요로 하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, miRNA 억제제가 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 22

치료를 필요로 하는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, miRNA 억제제가 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 23

치료를 필요로 하는 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를

포함하되, miRNA 억제제가 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 24

치료를 필요로 하는 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물(miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, miRNA 억제제가 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 25

치료를 필요로 하는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 비정상 수준과 연관된 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법으로서, miR-485를 억제시키는 화합물(miRNA 억제제)을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, miRNA 억제제가 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 수준을 증가시키는 방법.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 miR485-3p를 억제시키는, 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 상기 miR485-3p가 5'-gucuaacacggcucuccucucu-3' (서열번호: 1)를 포함하는, 방법.

청구항 28

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 5'-UGUAUGA-3' (서열번호: 2)를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 상기 miRNA 억제제가 길이가 약 6 내지 약 30개 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 29

제 1 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 SIRT1, PGC-1 α , CD36, NRG1, STMN2, 및/또는 NRXN1 유전자의 전사 및/또는 SIRT1, PGC-1 α , CD36, NRG1, STMN2, 및/또는 NRXN1 단백질의 발현을 증가시키는, 방법.

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 상기 뉴클레오타이드 서열의 5'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 상기 뉴클레오타이드 서열의 3'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 32

제 1 항 내지 제 26 항 및 제 29 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 5'-UGUAUGA-3' (서열번호: 2), 5'-GUGUAUGA-3' (서열번호: 3), 5'-CGUGUAUGA-3' (서열번호: 4), 5'-CCGUGUAUGA-3' (서열번호: 5), 5'-GCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 6), 5'-AGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 7), 5'-GAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 8), 5'-AGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 9), 5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 10), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 11), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 12), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 13), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 14), 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 15); 5'-UGUAUGAC-3' (서열

번호: 16), 5'-GUGUAUGAC-3' (서열번호: 17), 5'-CGUGUAUGAC-3' (서열번호: 18), 5'-CCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 19), 5'-GCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 20), 5'-AGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 21), 5'-GAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 22), 5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 23), 5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 24), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 25), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 26), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 27), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 28), 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 29), 및 AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC (서열번호: 30)으로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 갖는, 방법.

청구항 33

제 1 항 내지 제 26 항 및 제 29 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 5'-TGTATGA-3' (서열번호: 62), 5'-GTGTATGA-3' (서열번호: 63), 5'-CGTGTATGA-3' (서열번호: 64), 5'-CCGTGTATGA-3' (서열번호: 65), 5'-GCCGTGTATGA-3' (서열번호: 66), 5'-AGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 67), 5'-GAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 68), 5'-AGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 69), 5'-GAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 70), 5'-GGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 71), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 72), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 73), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 74), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 75); 5'-TGTATGAC-3' (서열번호: 76), 5'-GTGTATGAC-3' (서열번호: 77), 5'-CGTGTATGAC-3' (서열번호: 78), 5'-CCGTGTATGAC-3' (서열번호: 79), 5'-GCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 80), 5'-AGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 81), 5'-GAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 82), 5'-AGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 83), 5'-GAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 84), 5'-GGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 85), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 86), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 87), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 88), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 89), 및 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 갖는, 방법.

청구항 34

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체의 서열이 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 서열 동일성인, 방법.

청구항 35

제 34 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 90% 유사성을 갖는 서열을 갖는, 방법.

청구항 36

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 1개 치환 또는 2개 치환을 가진 상기 뉴클레오타이드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함하는, 방법.

청구항 37

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 상기 뉴클레오타이드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함하는, 방법.

청구항 38

제 37 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 상기 뉴클레오타이드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30)를 포함하는, 방법.

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제체가 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드를 포함하는, 방법.

청구항 40

제 39 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 변형된 뉴클레오타이드가 잠금 핵산 (LNA), 비잠금 핵산 (UNA), 아라비노 핵산 (ABA), 브릿징된 핵산 (BNA), 및/또는 펩티드 핵산 (PNA)인, 방법.

청구항 41

제 1 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 백본 변형을 포함하는, 방법.

청구항 42

제 41 항에 있어서, 상기 백본 변형이 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO) 및/또는 포스포로티오 에이트 (PS) 변형인, 방법.

청구항 43

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 전달 제제로 전달되는, 방법.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 상기 전달 제제가 미셀, 엑소좀, 지질 나노입자, 세포외 소포, 또는 합성 소포인, 방법.

청구항 45

제 1 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 바이러스성 벡터에 의해 전달되는, 방법.

청구항 46

제 45 항에 있어서, 상기 바이러스성 벡터가 AAV, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 또는 렌티바이러스인, 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 바이러스성 벡터가 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, 또는 이들의 임의의 조합의 혈청형을 갖는 AAV인, 방법.

청구항 48

제 1 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 전달 제제와 함께 전달되는, 방법.

청구항 49

제 48 항에 있어서, 상기 전달 제제가 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체성 화합물, 펩티드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브, 또는 접합체를 포함하는, 방법.

청구항 50

제 48 항 또는 제 49 항에 있어서, 상기 전달 제제가 하기를 포함하는 양이온성 담체 단위체를 포함하되,

[WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (화학식 I)

또는

[WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (화학식 II)

식중

WP는 수용성 생체고분자 모이어티이고;

CC는 양으로 하전된 담체 모이어티이고;

AM은 보조제 모이어티이고;

L1 및 L2는 독립적으로 임의적 링커이고,

여기서 약 1:1의 이온성 비로 핵산과 혼합된 경우, 상기 양이온성 담체 단위체가 미셀을 형성하는, 방법.

청구항 51

제 50 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 이온성 결합을 통해 상기 양이온성 담체 단위체와 상호작용하는, 방법.

청구항 52

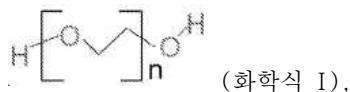
제 50 항 또는 제 51 항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(당류), 폴리(α -하이드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리글리세롤, 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린("POZ") 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 53

제 50 항 내지 제 52 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 폴리글리세롤, 또는 폴리(프로필렌 글리콜)("PPG")을 포함하는, 방법.

청구항 54

제 50 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 하기를 포함하는 방법:



식중 n은 1-1000임.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 상기 n이 적어도 약 110, 적어도 약 111, 적어도 약 112, 적어도 약 113, 적어도 약 114, 적어도 약 115, 적어도 약 116, 적어도 약 117, 적어도 약 118, 적어도 약 119, 적어도 약 120, 적어도 약 121, 적어도 약 122, 적어도 약 123, 적어도 약 124, 적어도 약 125, 적어도 약 126, 적어도 약 127, 적어도 약 128, 적어도 약 129, 적어도 약 130, 적어도 약 131, 적어도 약 132, 적어도 약 133, 적어도 약 134, 적어도 약 135, 적어도 약 136, 적어도 약 137, 적어도 약 138, 적어도 약 139, 적어도 약 140, 또는 적어도 약 141인, 방법.

청구항 56

제 54 항에 있어서, 상기 n이 약 80 내지 약 90, 약 90 내지 약 100, 약 100 내지 약 110, 약 110 내지 약 120, 약 120 내지 약 130, 약 140 내지 약 150, 약 150 내지 약 160인, 방법.

청구항 57

제 50 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수용성 중합체가 선형, 분지형, 또는 수지상인, 방법.

청구항 58

제 50 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 모이어티가 하나 이상의 염기성 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 59

제 58 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 모이어티가 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 적어도 30, 적어도 31, 적어도 32, 적어도 33, 적어도 34, 적어도 35, 적어도 36, 적어도 37, 적어도 38, 적어도 39, 적어도 40, 적어도 41, 적어도 42, 적어도 43, 적어도 44, 적어도 45, 적어도 46, 적어도 47, 적어도 48, 적어도 49, 또는 적어도 50개 염기성 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 모이어티가 약 30 내지 약 50개 염기성 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 61

제 59 항 또는 제 60 항에 있어서, 상기 염기성 아미노산이 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 62

제 50 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 모이어티가 약 40개 라이신 단량체를 포함하는, 방법.

청구항 63

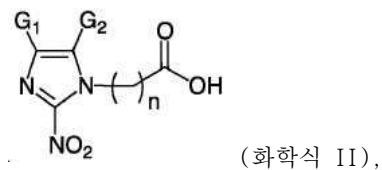
제 50 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 면역 반응, 염증성 반응, 및/또는 조직 미세환경을 조절할 수 있는, 방법.

청구항 64

제 50 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 이미다졸 유도체, 아미노산, 비타민, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 65

제 64 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 하기를 포함하는 방법:



식중 G1 및 G2의 각각은 H, 방향족 고리, 또는 1-10 알킬이거나, G1 및 G2는 함께 방향족 고리를 형성하고, 식 중 n은 1-10임.

청구항 66

제 64 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 니트로이미다졸을 포함하는, 방법.

청구항 67

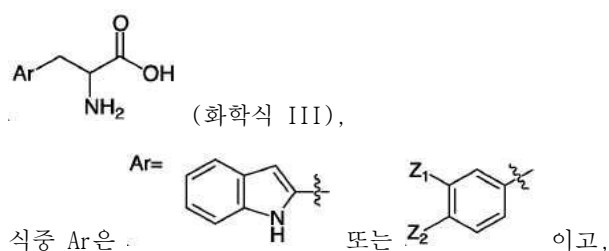
제 64 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 메트로니다졸, 티니다졸, 니모라졸, 디메트리다졸, 프레토마니드, 오르니다졸, 메가졸, 아자니다졸, 벤즈니다졸, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 68

제 50 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 69

제 68 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 하기를 포함하는 방법:



식중 Z1 및 Z2의 각각은 H 또는 OH임.

청구항 70

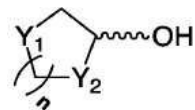
제 50 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 비타민을 포함하는, 방법.

청구항 71

제 70 항에 있어서, 상기 비타민이 환식 고리 또는 환식 헤테로 원자 고리 및 카르복실기 또는 하이드록실기를 포함하는, 방법.

청구항 72

제 70 항 또는 제 71 항에 있어서, 상기 비타민이 하기를 포함하는 방법:



(화학식 IV),

식중 Y1 및 Y2의 각각은 C, N, O, 또는 S이고, 식중 n은 1 또는 2임.

청구항 73

제 70 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비타민이 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B6, 비타민 B7, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E, 비타민 M, 비타민 H, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 74

제 70 항 내지 제 73 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비타민이 비타민 B3인, 방법.

청구항 75

제 70 항 내지 제 74 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 또는 적어도 약 20개 비타민 B3을 포함하는, 방법.

청구항 76

제 63 항에 있어서, 상기 보조제 모이어티가 약 10개 비타민 B3을 포함하는, 방법.

청구항 77

제 70 항 내지 제 76 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달 제제가 약 120 내지 약 130 PEG 단위체를 가진 약 수용성 생체고분자 모이어티, 약 30 내지 약 40개 라이신을 가진 폴리-라이신을 포함하는 양이온성 담체 모이어티, 및 약 5 내지 약 10개 비타민 B3를 가진 보조제 모이어티를 포함하는, 방법.

청구항 78

제 70 항 내지 제 77 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 전달 제제가 상기 miRNA 억제제와 회합되고 이에 의해 미셀을 형성하는, 방법.

청구항 79

제 78 항에 있어서, 상기 회합이 공유 결합, 비-공유 결합, 또는 이온성 결합인, 방법.

청구항 80

제 78 항 또는 제 79 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 단위체의 양전하 및 상기 miRNA 억제제의 음전하의 상기 양이온성 비가 약 1: 1이도록 미셀에서 상기 양이온성 담체 단위체 및 miRNA 억제제가 용액에서 혼합되는, 방법.

청구항 81

제 78 항 내지 제 80 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온성 담체 단위체가 상기 miRNA 억제제를 효소적 분해로부터 보호할 수 있는, 방법.

청구항 82

제 1 항 내지 제 81 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ALS가 산발성 ALS, 가족성 ALS 또는 둘 모두를 포함하는, 방법.

청구항 83

제 1 항 내지 제 82 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 ALS 발병을 지연시키는, 방법.

청구항 84

제 1 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 miRNA 억제제가 대상체에서 근력을 개선하는, 방법.

청구항 85

제 48 항에 있어서, 상기 전달 체제가 미셀인, 방법.

청구항 86

제 85 항에 있어서, 상기 미셀이 (i) 약 100 내지 약 200개 PEG 단위체, (ii) 아민기를 각각 가진, 약 30 내지 약 40개 라이신, (iii) 티올기를 각각 가진, 약 15 내지 약 20개 라이신, 및 (iv) 비타민 B3에 각각 결합된, 약 30 내지 약 40개 라이신을 포함하는, 방법.

청구항 87

제 85 항에 있어서, 상기 미셀이 (i) 약 120 내지 약 130개 PEG 단위체, (ii) 아민기를 각각 가진, 약 32개 라이신, (iii) 티올기를 각각 가진, 약 16개 라이신, 및 (iv) 비타민 B3에 각각 결합된, 약 32개 라이신을 포함하는, 방법.

청구항 88

제 86 항 또는 제 87 항에 있어서, 표적화 모이어티가 상기 PEG 단위체에 추가로 결합되는, 방법.

청구항 89

제 88 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티가 LAT 1 표적화 리간드인, 방법.

청구항 90

제 89 항에 있어서, 상기 표적화 모이어티가 펜닐 알라닌인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 PCT 출원은 2020년 2월 7일 출원된 미국 가출원 번호 62/971,771; 2020년 3월 13일 출원된 62/989,487; 및 2020년 7월 1일 출원된 63/047,147의 우선권을 주장하고; 이들 각각은 이들 전체가 참조로 본원에 편입된다.
- [0003] EFS-웹을 통해 전자적으로 제출된 서열 목록 참조
- [0004] 본원과 제출된 ASCII 텍스트 파일 (명칭: 4366_021PC03_Seqlisting_ST25.txt; 크기: 264,015 바이트; 및 창작일: 2021년 2월 5일)에서 전자적으로 제출된 서열의 내용은 이 전체가 참조로 본원에 편입된다.
- [0005] 개시내용의 분야
- [0006] 본 개시내용은 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료를 위한 miR-485 억제제 (예를 들면, 적어도 하나의 miR-485

결합 부위를 포함하는 뉴클레오티드 분자를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드)의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0007] 시르틀린 1 (NAD-의존적 데아세틸라제 시르투인-1로서 또한 알려짐)은 인간에서 SIRT1 유전자에 의해 인코딩되는 효소이다. 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (NAD)-의존적 히스톤 데아세틸라제의 한 계열에 속하고 다양한 기질을 탈아세틸화시킬 수 있다. Rahman, S., 등, *Cell Communication and Signaling* 9:11 (2011). 따라서, 시르틀린 1은, 유전자 발현, 대사, 및 노화의 제어를 포함하는, 광범위한 생리학적 기능에서 역할을 하는 것으로 설명되었다. 그리고, 비정상 시르틀린 활성은 특정 인간 질환 (예를 들면, 신경퇴행성 질환 예컨대 ALS)과 연관되었다.

[0008] 운동 뉴런 질환 (MND) 또는 루게릭병으로서 또한 알려진 근위축성 측삭 경화증(ALS)은 뇌 및 척수에서 신경 세포 (특히 수의근 운동을 제어하는 세포)에 영향을 미치는 진행성 신경퇴행성 질환이다. 증상은 뻣뻣한 근육, 근육 경련, 근육 크기 감소로 인한 점진적 쇠약, 및 궁극적으로 걷기, 그들의 손 사용, 말하기, 삼키기, 및 호흡 하기의 능력 상실을 포함할 수 있다. 최근 인구-기반 연구는 ALS가 전 세계적으로 100,000명당 4.1 내지 8.4명에 영향을 미치는 것을 주장하였다. 그리고, 평균적으로, ALS 진단 후 기대 수명은 약 3 내지 5년이다. ALS의 정확한 원인은 알려져 있지 않고, 현재 이용가능한 치유법은 없다. 현재 이용가능한 치료 (예를 들면, 기계 환기, 급식 튜브, 물리 및 언어 요법)은 기저 증상을 해결할 뿐이다. 그러므로, ALS 치료하기에 대한 새롭고 더욱 효과적인 접근법이 매우 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0009] 개시내용의 간단한 개요
- [0010] miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 근위축성 측삭 경화증(ALS)의 치료 방법이 본원에 제공된다.
- [0011] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준을 증가시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는다.
- [0012] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 자가포식을 유도하고/거나 염증을 치료 또는 예방한다.
- [0013] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준을 증가시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는다.
- [0014] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 수준을 증가시킨다. 일부 양태에서, 대상체는 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 감소된 수준과 연관된 ALS를 갖는다.
- [0015] 일부 양태에서, 상기 방법에서 사용될 수 있는 miR-485 억제제는 신경발생을 유도한다. 특정 양태에서, 신경발생 유도하기는 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 증식, 분화, 이동, 및/또는 생존을 포함한다. 일부 양태에서, 신경발생 유도하기는 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 수를 포함한다. 일부 양태에서, 신경발생 유도하기는 증가된 축삭돌기, 수상돌기, 및/또는 시냅스 발달을 포함한다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 식세포작용을 유도한다.
- [0016] miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법이 또한 본원에 제공되고, 여기서 miRNA 억제제는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준을 증가시킨다. miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 비정상 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법이 또한 본원에 제공되고, 여기서 miRNA 억제제는 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준을 증가시킨다. miR-485를 억제시키는 화합물 (miRNA 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 비정상 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법이 또한 본원에 제공되고, 여기서 miRNA

억제제는 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 수준을 증가시킨다.

- [0017] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 miR485-3p를 억제시킨다. 일부 양태에서, miR485-3p는 5'-GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU-3' (서열번호: 1)를 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-UGUAUGA-3' (서열번호: 2)를 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고 여기서 miRNA 억제제는 길이가 약 6 내지 약 30개 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0018] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 SIRT1 유전자의 전사 및/또는 SIRT1 단백질의 발현을 증가시킨다.
- [0019] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오타이드 서열의 5'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오타이드 서열의 3'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0020] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-UGUAUGA-3' (서열번호: 2), 5'-GUGUAUGA-3' (서열번호: 3), 5'-CGUGUAUGA-3' (서열번호: 4), 5'-CCGUGUAUGA-3' (서열번호: 5), 5'-GCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 6), 5'-AGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 7), 5'-GAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 8), 5'-AGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 9), 5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 10), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 11), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 12), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 13), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 14), 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 15), 5'-UGUAUGAC-3' (서열번호: 16), 5'-GUGUAUGAC-3' (서열번호: 17), 5'-CGUGUAUGAC-3' (서열번호: 18), 5'-CCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 19), 5'-GCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 20), 5'-AGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 21), 5'-GAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 22), 5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 23), 5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 24), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 25), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 26), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 27), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 28), 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 29), 및 AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC (서열번호: 30)로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 갖는다.
- [0021] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-TGTATGA-3' (서열번호: 62), 5'-GTGTATGA-3' (서열번호: 63), 5'-CGTGTATGA-3' (서열번호: 64), 5'-CCGTGTATGA-3' (서열번호: 65), 5'-GCCGTGTATGA-3' (서열번호: 66), 5'-AGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 67), 5'-GAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 68), 5'-AGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 69), 5'-GAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 70), 5'-GGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 71), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 72), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 73), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 74), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 75); 5'-TGTATGAC-3' (서열번호: 76), 5'-GTGTATGAC-3' (서열번호: 77), 5'-CGTGTATGAC-3' (서열번호: 78), 5'-CCGTGTATGAC-3' (서열번호: 79), 5'-GCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 80), 5'-AGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 81), 5'-GAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 82), 5'-AGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 83), 5'-GAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 84), 5'-GGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 85), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 86), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 87), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 88), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 89), 및 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 갖는다.
- [0022] 일부 양태에서, miRNA 억제제의 서열은 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 서열 동일성이다. 특정 양태에서, miRNA 억제제는 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 90% 유사성을 갖는 서열을 갖는다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 1개 치환 또는 2개 치환을 가진 뉴클레오타이드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오타이드

서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오티드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30)를 포함한다.

[0023] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드를 포함한다. 특정 양태에서, 적어도 하나의 변형된 뉴클레오티드는 잠금 핵산 (LNA), 비잠금 핵산 (UNA), 아라비노 핵산 (ABA), 브릿징된 핵산 (BNA), 및/또는 펩티드 핵산 (PNA)이다.

[0024] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 백본 변형을 포함한다. 특정 양태에서, 백본 변형은 포스포로디아미테이트 모르폴리노 올리고머 (PMO) 및/또는 포스포로티오에이트 (PS) 변형이다.

[0025] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 전달 제제로 전달된다. 특정 양태에서, 전달 제제는 미셀, 엑소솜, 지질 나노입자, 세포외 소포, 또는 합성 소포이다.

[0026] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 바이러스성 벡터에 의해 전달된다. 특정 양태에서, 바이러스성 벡터는 AAV, 아데노바이러스, 레트로바이러스, 또는 렌티바이러스이다. 일부 양태에서, 바이러스성 벡터는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, 또는 이들의 임의의 조합의 혈청형을 갖는 AAV이다.

[0027] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 전달 제제와 함께 전달된다. 특정 양태에서, 전달 제제는 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체성 화합물, 펩티드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브, 또는 접합체를 포함한다.

[0028] 일부 양태에서, 전달 제제는 하기를 포함하는 양이온성 담체 단위체를 포함하되,

[0029] [WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (화학식 I)

[0030] 또는

[0031] [WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (화학식 II)

[0032] 식중

[0033] WP는 수용성 생체고분자 모이어티이고;

[0034] CC는 양으로 하전된 담체 모이어티이고;

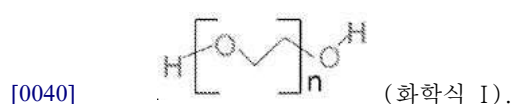
[0035] AM은 보조제 모이어티이고;

[0036] L1 및 L2는 독립적으로 임의적 링커이고,

[0037] 여기서 약 1:1의 이온성 비로 핵산과 혼합된 경우, 양이온성 담체 단위체는 미셀을 형성한다.

[0038] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 이온성 결합을 통해 양이온성 담체 단위체와 상호작용한다. 일부 양태에서, 수용성 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(당류), 폴리(α -하이드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리글리세롤, 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린 ("POZ") 폴리(N-아크릴로일모르폴린), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 다른 양태에서, 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG"), 폴리글리세롤, 또는 폴리(프로필렌 글리콜) ("PPG")을 포함한다.

[0039] 일부 양태에서, 수용성 중합체는 하기를 포함한다:



[0041] 일부 양태에서, n은 1-1000이다. 특정 양태에서, n은 적어도 약 110, 적어도 약 111, 적어도 약 112, 적어도 약 113, 적어도 약 114, 적어도 약 115, 적어도 약 116, 적어도 약 117, 적어도 약 118, 적어도 약 119, 적어도 약 120, 적어도 약 121, 적어도 약 122, 적어도 약 123, 적어도 약 124, 적어도 약 125, 적어도 약 126, 적어도 약 127, 적어도 약 128, 적어도 약 129, 적어도 약 130, 적어도 약 131, 적어도 약 132, 적어도 약 133, 적어도 약 134, 적어도 약 135, 적어도 약 136, 적어도 약 137, 적어도 약 138, 적어도 약 139, 적어도 약 140, 또는 적어도 약 141이다. 추가 양태에서, n은 약 80 내지 약 90, 약 90 내지 약 100, 약 100 내지 약 110, 약 110 내지 약 120, 약 120 내지 약 130, 약 140 내지 약 150, 약 150 내지 약 160이다.

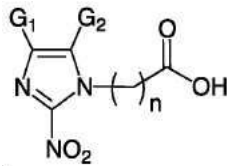
[0042] 일부 양태에서, 수용성 중합체는 선형, 분지형, 또는 수지상이다.

[0043] 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 하나 이상의 염기성 아미노산을 포함한다. 특정 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 적어도 30, 적어도 31, 적어도 32, 적어도 33, 적어도 34, 적어도 35, 적어도 36, 적어도 37, 적어도 38, 적어도 39, 적어도 40, 적어도 41, 적어도 42, 적어도 43, 적어도 44, 적어도 45, 적어도 46, 적어도 47, 적어도 48, 적어도 49, 또는 적어도 50개 염기성 아미노산을 포함한다. 특정 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 약 30 내지 약 50개 염기성 아미노산을 포함한다.

[0044] 일부 양태에서, 염기성 아미노산은 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 약 40개 라이신 단량체를 포함한다.

[0045] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 면역 반응, 염증성 반응, 및/또는 조직 미세환경을 조절할 수 있다. 특정 양태에서, 보조제 모이어티는 이미다졸 유도체, 아미노산, 비타민, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0046] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 하기를 포함한다:



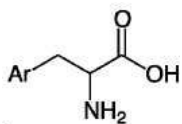
[0047] (화학식 II),

[0048] 식중 G1 및 G2의 각각은 H, 방향족 고리, 또는 1-10 알킬이거나, G1 및 G2는 함께 방향족 고리를 형성하고, 식중 n은 1-10임.

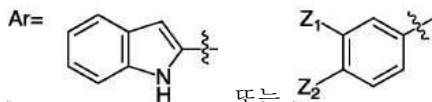
[0049] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 니트로이미다졸을 포함한다. 특정 양태에서, 보조제 모이어티는 메트로니다졸, 티니다졸, 니모라졸, 디메트리다졸, 프레토마니드, 오르니다졸, 메가졸, 아자니다졸, 벤즈니다졸, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0050] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 아미노산을 포함한다.

[0051] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 하기를 포함한다:



[0052] (화학식 III),

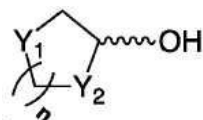


[0053] 식중 Ar은 이고,

[0054] 식중 Z1 및 Z2의 각각은 H 또는 OH임.

[0055] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 비타민을 포함한다. 특정 양태에서, 비타민은 환식 고리 또는 환식 헤테로 원자 고리 및 카르복실기 또는 하이드록실기를 포함한다.

[0056] 일부 양태에서, 비타민은 하기를 포함한다:



[0057] (화학식 IV),

[0058] 식중 Y1 및 Y2의 각각은 C, N, O, 또는 S이고, 식중 n은 1 또는 2임.

[0059] 일부 양태에서, 비타민은 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B6, 비타민 B7, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E, 비타민 M, 비타민 H, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지

는 군으로부터 선택된다. 예를 들어, 비타민은 비타민 B3일 수 있다.

- [0060] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 또는 적어도 약 20개 비타민 B3을 포함한다. 특정 양태에서, 보조제 모이어티는 약 10개 비타민 B3을 포함한다.
- [0061] 일부 양태에서, 전달 제제는 약 120 내지 약 130개 PEG 단위체를 가진 약 수용성 생체고분자 모이어티, 약 30 내지 약 40개 라이신을 가진 폴리-라이신을 포함하는 양이온성 담체 모이어티, 및 약 5 내지 약 10개 비타민 B3을 가진 보조제 모이어티를 포함한다.
- [0062] 일부 양태에서, 전달 제제는 miRNA 억제제와 회합되고, 이에 의해 미셀을 형성한다. 예를 들어, 회합은 공유 결합, 비-공유 결합, 또는 이온성 결합일 수 있다.
- [0063] 일부 양태에서, 미셀에서 양이온성 담체 단위체 및 miRNA 억제제는 양이온성 담체 단위체의 양전하 및 miRNA 억제제의 음전하의 이온성 비가 약 1: 1이도록 용액에서 혼합된다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 단위체는 miRNA 억제제를 효소적 분해로부터 보호할 수 있다.
- [0064] 일부 양태에서, 본 개시내용으로 치료될 수 있는 ALS는 산발성 ALS, 가족성 ALS 또는 양쪽을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 ALS 발병을 지연시킨다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 대상체에서 근력을 개선한다.
- [0065] 일부 양태에서, 전달 제제는 미셀이다. 일부 양태에서, 미셀은 (i) 약 100 내지 약 200개 PEG 단위체, (ii) 아민기를 각각 가진, 약 30 내지 약 40개 라이신, (iii) 티올기를 각각 가진, 약 15 내지 약 20개 라이신, 및 (iv) 비타민 B3에 각각 결합된, 약 30 내지 약 40개 라이신을 포함한다. 일부 양태에서, 미셀은 (i) 약 120 내지 약 130개 PEG 단위체, (ii) 아민기를 각각 가진, 약 32개 라이신, (iii) 티올기를 각각 가진, 약 16개 라이신, 및 (iv) 비타민 B3에 각각 결합된, 약 32개 라이신을 포함한다.
- [0066] 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 PEG 단위체에 추가로 결합된다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 LAT 1 표적화 리간드이다. 일부 양태에서, 표적화 모이어티는 펜닐 알라닌이다.

도면의 간단한 설명

- [0067] 도 1은 본 개시내용의 담체 단위체의 예시적 구성을 도시한다. 제시된 예는 양이온성 담체 모이어티를 포함하고, 이는 음이온성 페이로드, 예를 들면, 핵산 예컨대 유전자, 예를 들면, miRNA (안티미어)를 표적화하는 안티센스 올리고뉴클레오티드와 정전기적으로 상호작용할 수 있다. 일부 양태에서, AM은 WP와 CC 사이 위치될 수 있다. CC 및 AM 구성요소는 단순성을 위하여 선형 배열로 묘사된다. 하지만, 본원에 기재된 대로, 일부 양태에서, CC 및 AM은 스캐폴드 방식으로 배열될 수 있다.

도 2a 및 2b는 야생형 (WT) 및 ALS (SOD1-G93A) 마우스에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 IL-1 β 단백질 발현의 비교를 제공한다. 도 2a는 척수 조직 (요추 영역)에서 양쪽 PGC-1 α 및 IL-1 β 단백질의 발현을 도시한다. 도 2b는 골격근에서 PGC-1 α 단백질의 발현을 도시한다.

도 3a, 3b, 및 3c는 miR-485 억제제 "(1)" 또는 PBS "(2)"로 치료된 ALS 마우스에서 질환 발병 및 생존의 비교를 제공한다. 도 3a는 miR-485 억제제로 치료된 후 질환 발병을 나타내지 않는 마우스의 백분율을 제공한다. 도 3b는 miR-485 억제제로 치료된 마우스에서 질환 발병이 발생한 일수의 평균을 제공한다. 도 3c는 생존 곡선의 비교를 제공한다.

도 4는 줄 매달리기 테스트에 의해 측정된 경우에 miR-485 억제제 "(1)" 또는 PBS "(2)"로 치료된 ALS 마우스의 근력의 비교를 제공한다. 근력은 동물이 떨어지기 전에 줄 매달리기를 유지할 수 있었던 시간 (즉, 떨어질 때까지 대기시간)으로 표시된다.

도 5a 및 5b는 miR-485 억제제의 투여가 숫컷 및 암컷 랫트, 각각의 체중에 관한 관찰가능한 효과가 없음을 도시한다. 도시된 대로, 숫컷 및 암컷 랫트는 miR-485 억제제의 하기 용량 중 하나를 받았다: (i) 0 mg/kg (G1), (ii) 3.75 mg/kg (G2), (iii) 7.5 mg/kg (G3), 및 (iv) 15 mg/kg (G4). 체중은 miR-485 억제제 투여 후 0, 3, 7, 및 14 일차에 측정되었다.

도 6a 및 6b는 miR-485 억제제의 투여가 숫컷 및 암컷 랫트, 각각에서 사망률에 관한 효과가 없음을 도시한다. 도시된 대로, 숫컷 및 암컷 랫트는 miR-485 억제제의 하기 용량 중 하나를 받았다: (i) 0 mg/kg (G1), (ii) 3.75 mg/kg (G2), (iii) 7.5 mg/kg (G3), 및 (iv) 15 mg/kg (G4). 동물의 사망률은 miR-485 억제제 투여 후 0

일차부터 14 일까지 매일 측정되었다.

도 7a 및 7b는 miR-485 억제제의 투여가 숫컷 및 암컷 랫트, 각각에 투여된 때 지속하는 임상적 역효과가 없음을 도시한다. 도시된 대로, 숫컷 및 암컷 랫트는 miR-485 억제제의 하기 용량 중 하나를 받았다: (i) 0 mg/kg (G1), (ii) 3.75 mg/kg (G2), (iii) 7.5 mg/kg (G3), 및 (iv) 15 mg/kg (G4). 측정된 역효과는 하기를 포함하였다: (i) NOA (관찰가능한 이상 없음), (ii) 울혈 (꼬리), (iii) 부종 (안면), (iv) 부종 (앞다리), 및 (v) 부종 (뒷다리). 역효과는 miR-485 억제제 투여 후 0 시간, 0.5 시간, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 1 일, 3 일, 5 일, 8 일, 11 일, 및 14 일에 측정되었다.

도 8a 및 8b는 miR-485 억제제의 투여가 숫컷 및 암컷 랫트, 각각에서 관찰가능한 병리학적 이상이 없음을 도시한다. 도시된 대로, 숫컷 및 암컷 랫트는 miR-485 억제제의 하기 용량 중 하나를 받았다: (i) 0 mg/kg (G1), (ii) 3.75 mg/kg (G2), (iii) 7.5 mg/kg (G3), 및 (iv) 15 mg/kg (G4).

도 9a, 9b, 9c, 9d, 9e, 9f, 9g, 9h, 및 9i는 ALS 마우스 모델에서 정맥내 투여 후 miR-485 억제제의 치료적 효과를 도시한다. 도 9a는 실험적 설계의 도식을 제공한다. 도 9b는 대조군 동물과 비교하여 miR-485 억제제로 치료된 마우스에서 질환 발병의 비교를 제공한다. 도 9c는 상이한 시점 (즉, 출생 후 107, 114, 119, 121 및 123 일)에 PBS ("1") 또는 miR-485 억제제 ("2")로 치료된 ALS 마우스에 대하여 로타로드 대기시간 (동물이 로타로드-트레드밀에서 떨어지는데 걸린 시간)의 비교를 제공한다. 도 9d는 상이한 시점 (즉, 출생 후 107, 114, 119, 121 및 123 일)에 PBS ("1") 또는 miR-485 억제제 ("2")로 치료된 ALS 마우스에 대하여 유선 케이지에서 동물이 떨어질 때와 대기 시간의 비교를 제공한다. 도 9e 및 9f는 PBS ("1") 또는 miR-485 억제제 ("2")로 치료된 ALS 마우스에 대하여 발 미끄러짐의 횟수 (도 9e) 그리고 대의 길이를 가로지르는데 걸린 시간 (도 9f)의 비교를 제공한다. 발 미끄러짐 데이터는 출생 후 110 일에 측정되었다. 대 가로지르기 시간은 5개 상이한 시점 (즉, 출생 후 107, 114, 119, 121 및 123 일)에 측정되었다. 도 9g는 어느 한쪽 miR-485 억제제 (사각형) 또는 PBS 대조군 (원형)으로 치료된 ALS 마우스의 시간의 함수로서 평균 체중을 도시한다. 도 9h는 상이한 치료 그룹으로부터 동물에서 피크 체중의 백분율로서 체중 감소의 비교를 제공한다. 도 9i는 miR-485 억제제 (사각형) 또는 PBS 대조군 (원형)으로 치료된 ALS 동물에 대하여 생존 곡선을 제공한다.

도 10a, 10b, 10c, 및 10d는 어느 한쪽 야생형 SOD1 또는 G93A 돌연변이 (SOD1G93A) 작제물을 포함하는 SOD1 형질감염된 NSC-34 세포에 관한 miR-485 억제제의 효과를 도시한다. 도 10a는 SOD1 응집에 관한 miR-485 억제제의 효과를 도시하는 웨스턴 블랏 분석을 제공한다. 도 10b는 SOD1 응집에 관한 효과의 면역형광 분석을 제공한다. 처음 3개 열 (왼쪽에서 오른쪽으로)은 야생형 SOD1로 형질감염되고 (i) PBS 대조군 (상단 행), (ii) 50 nM의 miR-485 억제제 (중간 행), 또는 (iii) 100 nM의 miR-485 억제제 (하단 행)로 치료된 NSC-34 세포에 대한 결과를 도시한다. 마지막 3개 열 (왼쪽에서 오른쪽으로)은 SOD1G93A 작제물로 형질감염되고 (i) PBS 대조군 (상단 행), (ii) 50 nM의 miR-485 억제제 (중간 행), 또는 (iii) 100 nM의 miR-485 억제제 (하단 행)로 치료된 NSC-34 세포에 대한 결과를 도시한다. 첫번째 및 네번째 열은 GFP 발현 단독을 보여준다. 두번째 및 네번째 열은 LC3B 단독의 발현을 보여준다. 세번째 및 여섯번째 열은 GFP 및 LC3B 발현의 오버레이를 보여준다. 백색 화살표는 SOD1G93A로 형질감염되고 miR-485 억제제로 치료된 NSC-34 세포에서 SOD1G93A 응집을 나타낸다. 도 10c는 SIRT1 및 PGC-1 α 단백질 발현에 관한 miR-485 억제제의 효과의 웨스턴 블랏 분석을 제공한다. 도 10d는 절단된 카스파제 3 단백질 발현에 관한 효과의 웨스턴 블랏 분석을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 개시내용의 상세한 설명

[0069] 본 개시내용은, 적어도 하나의 miR-485 결합 부위를 포함하는 뉴클레오타이드 분자를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는, miR-485 억제제의 용도에 관한 것이고, 여기서 뉴클레오타이드 분자는 단백질을 인코딩하지 않는다. 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들은 내인성 miR-485에 결합할 수 있고, 이는 내인성 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현 수준을 억제시키고/거나 감소시킨다. 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들에 내인성 miR-485의 결합은 내인성 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현 수준을 억제시킬 수 있고/거나 감소시킬 수 있다. 비슷하게, 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들에 내인성 miR-485의 결합은 내인성 PGC-1 α 의 발현 수준을 억제시킬 수 있고/거나 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들에 내인성 miR-485의 결합은 내인성 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 발현 수준을 억제시킬 수 있고/거나 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들에 내인성 miR-485의 결합은 내인성 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 발현 수준을 억제시킬 수 있고/거나 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, miRNA 결합 부위 또는 부위들에 내인성 miR-485의 결합은 내인성 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현 수준을

억제시킬 수 있고/거나 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준 증가시키기는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준 증가시키기는 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 수준 증가시키기는 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 대상체에게 miR-485 억제제를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 수준의 증가 방법에 관한 것이다. 추가 양태에서, 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 수준 증가시키기는 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 감소된 수준과 연관된 질환 또는 병태 치료하기에서 유용할 수 있다. 본원에 개시된 경우에, 본 개시내용으로 치료될 수 있는 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다.

[0070] 본 개시내용이 더욱 상세히 기재되기 전에, 본 개시내용이 기재된 특정한 조성 또는 공정 단계로 제한되지 않고, 그 자체가, 물론, 가변할 수 있음이 이해되어야 한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자에게 명백할 바와 같이, 본원에 기재되고 예시된 각각의 개별 양태는 본 개시내용의 범위 또는 정신으로부터 이탈하지 않고 다른 여러 양태 중 임의의 것의 속성으로부터 쉽게 분리되거나 이와 조합될 수 있는 별개 구성요소 및 속성을 갖는다. 임의의 인용된 방법은 인용된 사건의 순서로 또는 논리적으로 가능한 임의의 다른 순서로 실시될 수 있다.

[0071] 본원에 제공된 표제는, 본 명세서를 전체로서 참조로 정의될 수 있는, 본 개시내용의 다양한 양태의 제한이 아니다. 또한, 본원에 사용된 전문용어가 단지 특정한 양태를 설명하기 위한 것이고, 본 개시내용의 범위가 첨부된 청구항에 의해서만 제한될 것이므로, 제한되기 위한 것이 아님이 또한 이해되어야 한다.

[0072] I. 용어

[0073] 본 개시내용이 보다 쉽게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 본원에서 사용된 대로, 본원에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고, 하기 용어들의 각각은 하기 제시된 의미를 가질 수 있다. 추가의 정의는 본원 전체에 설명된다.

[0074] 용어 "한" 또는 "하나" 독립체가 그 독립체의 하나 이상을 지칭함이 유의되어야 하고; 예를 들어, "한 뉴클레오타이드 서열"은 하나 이상의 뉴클레오타이드 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 이와 같이, 용어 "한" (또는 "하나"), "하나 이상", 및 "적어도 하나"는 본원에 교환가능하게 사용될 수 있다. 청구항이 어느 임의적 요소를 제외하도록 작성될 수 있음이 추가로 유의된다. 이와 같이, 본 진술은 청구항 요소의 인용, 또는 부정적인 제한의 사용과 관련하여 "단독으로", "오직" 및 기타 등등 같은 배타적 용어의 사용에 대하여 선행 근거의 역할을 하기 위한 것이다.

[0075] 게다가, 본원에 사용된 경우 "및/또는"은 다른 것과 함께 또는 다른 것 없이 2개의 특정된 속성 또는 구성요소의 각각의 특정 개시로서 간주되어야 한다. 따라서, 본원에 어구 예컨대 "A 및/또는 B"에서 사용된 경우 용어 "및/또는"은 "A 및 B", "A 또는 B", "A" (단독) 및 "B" (단독)를 포함하기 위한 것이다. 마찬가지로, 어구 예컨대 "A, B, 및/또는 C"에서 사용된 경우 용어 "및/또는"은 하기 양태들의 각각: A, B, 및 C; A, B 또는 C; A 또는 C; A 또는 B; B 또는 C; A 및 C; A 및 B; B 및 C; A (단독); B (단독); 및 C (단독)를 포괄하기 위한 것이다.

[0076] 양태가 본원에 언어 "포함하는"으로 기재되는 곳마다, "으로 이루어지는" 및/또는 "으로 본질적으로

이루어지는"의 관점에서 기재된 달리 유사한 양태가 또한 제공됨이 이해된다.

- [0077] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 관련되는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 예를 들어, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 및 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press는 본 개시내용에서 사용된 많은 용어의 일반 사전을 숙련자에게 제공한다.
- [0078] 단위, 접두사, 및 기호는 그들의 국제단위계 (Système International de Unités (SI)) 허용된 형태로 표시된다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다. 값의 범위가 인용되는 경우, 그 범위의 인용된 상한 및 하한 사이, 각각의 중간 정수 값, 및 이들의 각 분수가 또한 그러한 값들 사이의 각 하위범위와 함께, 구체적으로 개시되는 것이 이해되어야 한다. 임의의 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 범위에 포함되거나 제외될 수 있고, 어느 하나, 둘 다 포함되지 않거나 둘 다 포함되는 각 범위는 또한 본 개시내용 내에 포괄된다. 따라서, 본원에 인용된 범위는, 인용된 종점을 포함하는, 범위 이내 모든 값에 대하여 약칭으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 10의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 및 10으로 이루어지는 군으로부터 임의의 수, 수들의 조합, 또는 하위-범위를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0079] 값이 명시적으로 인용되는 경우, 인용된 값과 거의 동일한 정량 또는 양인 값이 또한 본 개시내용의 범위 내에 있음이 이해되어야 한다. 조합이 개시되는 경우, 그 조합의 요소들의 각 하위조합은 또한 구체적으로 개시되고 본 개시내용의 범위 내에 있다. 반대로, 상이한 요소 또는 요소들의 그룹이 개별적으로 개시되는 경우, 이들의 조합은 또한 개시된다. 개시내용의 임의의 요소가 복수의 대안을 갖는 것으로 개시되는 경우, 각 대안이 단독으로 또는 기타 대안과 임의의 조합으로 배제되는 그 개시내용의 예는 또한 이에 의해 개시되고; 개시내용의 하나 초과 요소는 그러한 배제를 가질 수 있고, 그러한 배제를 갖는 요소들의 모든 조합은 이에 의해 개시된다.
- [0080] 뉴클레오티드는 그들의 일반적으로 허용된 단일-문자 코드에 의해 지칭된다. 달리 지시되지 않는 한, 뉴클레오티드 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 5'에서 3' 배향으로 쓰여진다. 뉴클레오티드는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에 의해 권장된 그들의 일반적으로 알려진 1-문자 기호로 본원에 지칭된다. 따라서 'a'는 아데닌을 나타내고, 'c'는 시토신을 나타내고, 'g'는 구아닌을 나타내고, 't'는 티민을 나타내고, 'u'는 우라실을 나타낸다.
- [0081] 아미노산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 아미노에서 카르복시 배향으로 쓰여진다. 아미노산은 어느 한쪽 그들의 일반적으로 알려진 3 문자 기호로 또는 IUPAC-IUB 생화학 명명 위원회에 의해 권장된 1-문자 기호로 본원에 지칭된다.
- [0082] 용어 "약"은 대략, 대략적으로, 쯤, 또는 의 영역에서를 의미하기 위해 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 제시된 수치 값의 위아래 경계를 확장함으로써 그 범위를 수정한다. 일반적으로, 용어 "약"은, 예를 들면, 10 퍼센트, 위 또는 아래 (더 높거나 더 낮음)의 변동에 의해 명시된 값 위아래로 수치 값을 수정할 수 있다.
- [0083] 본원에 사용된 경우에, 용어 "아데노-연관된 바이러스" (AAV)는, 비제한적으로, AAV 유형 1, AAV 유형 2, AAV 유형 3 (유형 3A 및 3B 포함), AAV 유형 4, AAV 유형 5, AAV 유형 6, AAV 유형 7, AAV 유형 8, AAV 유형 9, AAV 유형 10, AAV 유형 11, AAV 유형 12, AAV 유형 13, AAVrh.74, 뱀 AAV, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 양 AAV, 염소 AAV, 새우 AAV, AAV 혈청형 그리고 Gao 등 (*J. Virol.* 78:6381 (2004)) 및 Moris 등 (*Virol.* 33:375 (2004))에 의해 개시된 분기군, 그리고 지금 알려지거나 나중에 발견된 임의의 기타 AAV를 포함한다. 예를 들면, FIELDS. VIROLOGY, volume 2, chapter 69 (4th ed., Lippincott-Raven Publishers), 참조. 일부 양태에서, "AAV"는 알려진 AAV의 유도체를 포함한다. 일부 양태에서, "AAV"는 변형된 또는 인공 AAV를 포함한다.
- [0084] 용어 "투여", "투여하기", 및 이의 문법적 별형은 조성물, 예컨대 본 개시내용의 miRNA 억제제를, 대상체에게 약학적으로 허용가능한 루트를 통해 도입하는 것을 지칭한다. 조성물, 예컨대 본 개시내용의 miRNA 억제제를 포함하는 미셀의 대상체로의 도입은 종양내, 구강내, 폐내, 비강내, 비경구 (정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하), 직장, 림프내, 척추강내, 안구주위 또는 국부를 포함하는 임의의 적합한 루트에 의한 것이다. 투여는 자가-투여 그리고 타인에 의한 투여를 포함한다. 투여의 적합한 루트는 조성물 또는 제제가 이의 의도된 기능을 수행하도록 한다. 예를 들어, 적합한 루트가 정맥내이면, 조성물은 조성물 또는 제제를 대상체의 정맥에 도입함으로써 투여된다.

- [0085] 본원에 사용된 경우에, 용어 "과 연관된"은 둘 이상의 실체 또는 특성 사이 밀접한 관계를 지칭한다. 가령, 본 개시내용으로 치료될 수 있는 질환 또는 병태 (예를 들면, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 수준과 연관된 질환 또는 병태)를 기재하는데 사용된 경우, 용어 "과 연관된"은 대상체가 단백질 및/또는 유전자의 비정상 발현을 나타내는 때 대상체가 질환 또는 병태를 앓는 증가된 가능성을 지칭한다. 일부 양태에서, 단백질 및/또는 유전자의 비정상 발현은 질환 또는 병태를 야기시킨다. 일부 양태에서, 비정상 발현은 질환 또는 병태를 반드시 야기시키지 않지만 이와 연관된다. 대상체가 질환 또는 병태와 연관된 단백질 및/또는 유전자의 비정상 발현을 나타내는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있는 적합한 방법의 비-제한 예는 본 개시내용에서 다른 곳에 제공된다.
- [0086] 본원에 사용된 경우에, 용어 "대략"은, 관심의 하나 이상의 값에 적용된 경우, 명시된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 특정 양태에서, 용어 "대략"은 달리 명시되지 않거나 달리 문맥에서 명백하지 않은 한 명시된 참조 값의 어느 한쪽 방향으로 (초과 또는 미만) 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 그 이하 내에 해당하는 값의 범위를 지칭한다 (그러한 수가 가능한 값의 100%를 초과할 경우 제외).
- [0087] 본원에 사용된 경우에, 용어 "보존된"은 비교되는 둘 이상의 서열의 동일 위치에서 교대되지 않은 채 발생하는 것들인 폴리뉴클레오티드 서열 또는 폴리펩티드 서열의 뉴클레오티드 또는 아미노산 잔기, 각각을 지칭한다. 비교적 보존되는 뉴클레오티드 또는 아미노산은 서열에서 다른 곳에 나타나는 뉴클레오티드 또는 아미노산보다 더욱 관련된 서열 중에서 보존되는 것들이다.
- [0088] 일부 양태에서, 둘 이상의 서열은 이들이 서로에 100% 동일하면 "완전히 보존된" 또는 "동일한"이라고 한다. 일부 양태에서, 둘 이상의 서열은 이들이 서로에 적어도 70% 동일, 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일하면 "고도로 보존된"이라고 한다. 일부 양태에서, 둘 이상의 서열은 이들이 서로에 약 70% 동일, 약 80% 동일, 약 90% 동일, 약 95%, 약 98%, 또는 약 99% 동일하면 "고도로 보존된"이라고 한다. 일부 양태에서, 둘 이상의 서열은 이들이 서로에 적어도 30% 동일, 적어도 40% 동일, 적어도 50% 동일, 적어도 60% 동일, 적어도 70% 동일, 적어도 80% 동일, 적어도 90% 동일, 또는 적어도 95% 동일하면 "보존된"이라고 한다. 일부 양태에서, 둘 이상의 서열은 이들이 서로에 약 30% 동일, 약 40% 동일, 약 50% 동일, 약 60% 동일, 약 70% 동일, 약 80% 동일, 약 90% 동일, 약 95% 동일, 약 98% 동일, 또는 약 99% 동일하면 "보존된"이라고 한다. 서열의 보존은 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 전체 길이에 적용할 수 있거나 이의 부분, 영역 또는 속성에 적용할 수 있다.
- [0089] 용어 "에서 유래된"은, 본원에 사용된 경우에, 특정된 분자 또는 유기체, 또는 특정된 분자 또는 유기체로부터 정보 (예를 들면, 아미노산 또는 핵산 서열)에서 단리되거나 상기를 사용하여 만들어지는 구성요소를 지칭한다. 예를 들어, 제2 핵산 서열에서 유래되는 핵산 서열은 제2 핵산 서열의 뉴클레오티드 서열과 동일하거나 실질적으로 유사한 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 경우에, 유래된 종은, 예를 들어, 자연 발생 돌연변이유발, 인공 지시된 돌연변이유발 또는 인공 무작위 돌연변이유발에 의해 수득될 수 있다. 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 유래하는데 사용된 돌연변이유발은 의도적으로 지시되거나 의도적으로 무작위이거나, 각각의 혼합물일 수 있다. 최초에서 유래된 상이한 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 창출하기 위한 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 돌연변이유발은 (예를 들면, 폴리머라제 불충실에 의해 야기된) 무작위 이벤트일 수 있고 유래된 뉴클레오티드 또는 폴리펩티드의 식별은, 예를 들면, 본원에 논의된 대로, 적절한 스크리닝 방법으로 이루어질 수 있다. 일부 양태에서, 제2 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열에서 유래되는 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열은 제2 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열, 각각에 대한 적어도 약 50%, 적어도 약 51%, 적어도 약 52%, 적어도 약 53%, 적어도 약 54%, 적어도 약 55%, 적어도 약 56%, 적어도 약 57%, 적어도 약 58%, 적어도 약 59%, 적어도 약 60%, 적어도 약 61%, 적어도 약 62%, 적어도 약 63%, 적어도 약 64%, 적어도 약 65%, 적어도 약 66%, 적어도 약 67%, 적어도 약 68%, 적어도 약 69%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100%의 서열 동일성을 갖고, 여기서 제1 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열은 제2 뉴클레오티드 또는 아미노산 서열의 생물학적 활성을 보유한다.
- [0090] 본원에 사용된 경우에, "코딩 영역" 또는 "코딩 서열"은 아미노산으로 번역가능한 코돈으로 이루어지는 폴리뉴클레오티드의 한 부분이다. "정지 코돈" (TAG, TGA, 또는 TAA)이 아미노산으로 전형적으로 번역되지 않아도, 코딩 영역의 부분인 것으로 간주될 수 있지만, 임의의 측접하는 서열, 예를 들어 프로모터, 리보솜 결합 부위, 전

사적 종결자, 인트론, 및 기타 등등은 코딩 영역의 부분이 아니다. 코딩 영역의 경계는, 생성된 폴리펩티드의 아미노 말단을 인코딩하는, 5' 말단에서 시작 코돈, 및 생성된 폴리펩티드의 카르복시 말단을 인코딩하는, 3' 말단에서 번역 정지 코돈에 의해 전형적으로 결정된다.

- [0091] 용어 "상보적" 및 "상보성"은 왓슨-크릭 염기-짝짓기 규칙에 의해 서로 관련되는 둘 이상의 올리고머 (즉, 핵염기 서열을 각각 포함함), 또는 올리고머와 표적 유전자 사이를 지칭한다. 예를 들어, 핵염기 서열 "T-G-A (5'→3')는 핵염기 서열 "A-C-T (3'→5')에 상보적이다. 상보성은 "부분적"일 수 있고, 여기에서 주어진 핵염기 서열의 모든 핵염기보다 적은 수가 염기 짝짓기 규칙에 따라 다른 핵염기 서열에 매칭된다. 예를 들어, 일부 양태에서, 주어진 핵염기 서열과 다른 핵염기 서열 사이 상보성은 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%일 수 있다. 따라서, 특정 양태에서, 용어 "상보적"은 표적 핵산 서열 (예를 들면, miR-485 핵산 서열)에 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 매치 또는 상보성을 지칭한다. 또는, 예시를 계속하기 위해 주어진 핵염기 서열과 다른 핵염기 서열 사이 "완전한" 또는 "완벽한" (100%) 상보성이 있을 수 있다. 일부 양태에서, 핵염기 서열 사이 상보성의 정도는 서열 사이 하이브리드화의 효율 및 강도에서 상당한 영향을 갖는다.
- [0092] 용어 "다운스트림"은 참조 뉴클레오티드 서열에 대해 3' 위치되는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 특정 양태에서, 다운스트림 뉴클레오티드 서열은 전사의 시작점을 따르는 서열에 관련한다. 예를 들어, 유전자의 번역 개시 코돈은 전사의 시작 부위의 다운스트림 위치된다.
- [0093] 용어 "부형제" 및 "담체"는 교환가능하게 사용되고 화합물, 예를 들면, 본 개시내용의 miRNA 억제제의 투여를 추가로 촉진시키기 위해 약학적 조성물에 첨가된 불활성 서브스턴스를 지칭한다.
- [0094] 용어 "발현"은, 본원에 사용된 경우에, 폴리뉴클레오티드가 유전자 산물, 예를 들면, RNA 또는 폴리펩티드를 생산하는 공정을 지칭한다. 폴리뉴클레오티드의 마이크로 RNA 결합 부위, 작은 헤어핀 RNA (shRNA), 작은 간섭 RNA (siRNA), 또는 임의의 기타 RNA 산물로의 전사를 제한 없이 포함한다. 폴리뉴클레오티드의 메신저 RNA (mRNA)로의 전사, 및 mRNA의 폴리펩티드로의 번역을, 제한 없이, 포함한다. 발현은 "유전자 산물"을 생산한다. 본원에 사용된 경우에, 유전자 산물은, 예를 들면, 핵산, 예컨대 유전자의 전사에 의해 생산된 RNA일 수 있다. 본원에 사용된 경우에, 유전자 산물은 어느 한쪽 핵산, 유전자의 전사에 의해 생산된 RNA 또는 miRNA, 또는 전사체로부터 번역되는 폴리펩티드일 수 있다. 본원에 기재된 유전자 산물은 추가로 전사후 변형, 예를 들면, 폴리아데닐화 또는 스플라이싱을 가진 핵산, 또는 번역후 변형, 예를 들면, 인산화, 메틸화, 글리코실화, 지질의 첨가, 다른 단백질 아단위체와의 회합, 또는 단백질분해 절단을 가진 폴리펩티드를 포함한다.
- [0095] 본원에 사용된 경우에, 용어 "상동성"은 중합체성 분자 사이, 예를 들면 핵산 분자 사이 전반적 관련성을 지칭한다. 일반적으로, 용어 "상동성"은 2개 분자 사이 진화적 관계를 암시한다. 따라서, 상동인 2개 분자는 공통 진화적 조상을 가질 것이다. 본 개시내용의 맥락에서, 용어 상동성은 양쪽 동일성 및 유사성을 포괄한다.
- [0096] 일부 양태에서, 중합체성 분자는 분자에서 단량체의 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%가 동일하거나 (정확하게 동일 단량체) 유사 (보존적 치환)하면 서로에 "상동"인 것으로 간주된다. 용어 "상동"은 반드시 적어도 2개 서열 (예를 들면, 폴리뉴클레오티드 서열) 사이 비교를 지칭한다.
- [0097] 본 개시내용의 맥락에서, 치환은 (이들이 아미노산 치환으로서 지칭되는 경우조차) 핵산 수준에서 실행된다, 즉, 아미노산 잔기를 대안적 아미노산 잔기로 치환하기는 제1 아미노산을 인코딩하는 코돈을 제2 아미노산을 인코딩하는 코돈으로 치환시킴으로써 실행된다.
- [0098] 본원에 사용된 경우에, 용어 "동일성"은 중합체성 분자 사이, 예를 들면, 폴리뉴클레오티드 분자 사이 전반적 단량체 보존을 지칭한다. 임의의 추가의 수식어, 예를 들면, 폴리뉴클레오티드 A 없이 용어 "동일한"은 폴리뉴클레오티드 B와 동일하고, 폴리뉴클레오티드 서열이 100% 동일함 (100% 서열 동일성)을 암시한다. 예를 들면, "70% 동일한"으로서 2개 서열 기재하기는 이들을, 예를 들면, "70% 서열 동일성"을 갖는 것으로서 기재하기와 같다.
- [0099] 2개 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열의 퍼센트 동일성의 계산은, 예를 들어, 최적 비교 목적으로 2개 서열을 정렬시킴으로써 수행될 수 있다 (예를 들면, gaps는 최적 정렬을 위하여 제1 및 제2 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열의 한쪽 또는 양쪽에 도입될 수 있고 비-동일한 서열은 비교 목적으로 무시될 수 있다). 특정

양태에서, 비교 목적으로 정렬된 서열의 길이는 참조 서열의 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 100%이다. 상응하는 아미노산 위치에 아미노산, 또는 폴리뉴클레오티드의 경우에 염기는 그 다음 비교된다.

- [0100] 제1 서열에서 한 위치가 제2 서열에서 상응하는 위치와 동일한 아미노산 또는 뉴클레오티드에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에 동일하다. 2개 서열 사이 퍼센트 동일성은, 2개 서열의 최적 정렬을 위하여 도입될 필요가 있는, 갭의 수, 및 각 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유된 동일한 위치의 수의 함수이다. 서열의 비교 그리고 2개 서열 사이 퍼센트 동일성의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 성취될 수 있다.
- [0101] 상이한 서열 (예를 들면, 폴리뉴클레오티드 서열)을 정렬하는데 사용될 수 있는 적합한 소프트웨어 프로그램은 다양한 소스로부터 이용가능하다. 퍼센트 서열 동일성을 결정하기 위한 하나의 적합한 프로그램은 미국 정부의 국립 생명공학 정보 센터 BLAST 웹 사이트 (blast.ncbi.nlm.nih.gov)에서 이용가능한 BLAST 프로그램 제품군의 부분인, b12seq이다. B12seq는 어느 한쪽 BLASTN 또는 BLASTP 알고리즘을 사용하는 2개 서열 사이 비교를 수행한다. BLASTN은 핵산 서열을 비교하는데 사용되고, 한편 BLASTP는 아미노산 서열을 비교하는데 사용된다. 다른 적합한 프로그램은, 예를 들면, EMBOSS 생물정보학 프로그램 제품군의 부분인 Needle, Stretcher, Water, 또는 Matcher이고 www.ebi.ac.uk/Tools/psa에서 유럽 생물정보학 연구소 (European Bioinformatics Institute (EBI))로부터 또한 이용가능하다.
- [0102] 서열 정렬은 당업계에서 알려진 방법 예컨대 MAFFT, Clustal (ClustalW, Clustal X 또는 Clustal Omega), MUSCLE, 등을 사용하여 실행될 수 있다.
- [0103] 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 참조 서열과 정렬하는 단일 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 표적 서열 내에서 상이한 영역은 그들의 자체 퍼센트 서열 동일성을 각각 가질 수 있다. 퍼센트 서열 동일성 값이 가장 가까운 10분의 1로 반올림됨을 유의된다. 예를 들어, 80.11, 80.12, 80.13 및 80.14는 80.1로 반내림되고 80.15, 80.16, 80.17, 80.18 및 80.19는 80.2로 반올림된다. 또한 길이 값이 항상 정수인 것이 유의된다.
- [0104] 특정 양태에서, 제2 아미노산 서열 (또는 핵산 서열)에 대한 제1 아미노산 서열 (또는 핵산 서열)의 백분율 동일성 (%ID) 또는 $\%ID = 100 \times (Y/Z)$ 로서 계산되고, 식중 Y는 (시각 검사 또는 특정한 서열 정렬 프로그램에 의해 정렬된 경우에) 제1 및 제2 서열의 정렬에서 동일한 매치로서 채점된 아미노산 잔기 (또는 핵염기)의 수이고 Z는 제2 서열에서 잔기의 총수이다. 제1 서열의 길이가 제2 서열보다 더 길면, 제2 서열에 대한 제1 서열의 퍼센트 동일성은 제1 서열에 대한 제2 서열의 퍼센트 동일성보다 더 높을 것이다.
- [0105] 당업자는 퍼센트 서열 동일성의 계산을 위한 서열 정렬의 생성이 일차 서열 데이터에 의해 독점적으로 구동된 이전 서열-서열 비교에 제한되지 않는다는 것을 이해할 것이다. 서열 정렬이 서열 데이터를 이중 소스 예컨대 구조적 데이터 (예를 들면, 결정학적 단백질 구조), 기능적 데이터 (예를 들면, 돌연변이의 위치), 또는 계통발생적 데이터로부터의 데이터와 통합함으로써 생성될 수 있음이 또한 이해될 것이다. 다중 서열 정렬을 생성하기 위해 이중 데이터를 통합하는 적합한 프로그램은 www.tcoffee.org에서 이용가능한, 그리고, 예를 들면, EBI로부터 대안적으로 이용가능한 T-Coffee이다. 퍼센트 서열 동일성을 계산하는데 사용된 최종 정렬이 어느 한쪽 자동 또는 수동으로 큐레이션될 수 있음이 또한 이해될 것이다.
- [0106] 본원에 사용된 경우에, 용어 "단리된", "정제된", "추출된", 및 이의 문법적 별형은 교환가능하게 사용되고 하나 이상의 정제 공정을 겪은 본 개시내용의 원하는 조성물, 예를 들면, 본 개시내용의 miRNA 억제제의 제조물의 상태를 지칭한다. 일부 양태에서, 본원에 사용된 경우에 단리하기 또는 정제하기는 오염물을 함유하는 샘플로부터 본 개시내용의 조성물의 (예를 들면, 분획), 예를 들면, 본 개시내용의 miRNA 억제제를 부분적으로 제거하는, 제거하기의 공정이다.
- [0107] 일부 양태에서, 단리된 조성물은 검출가능한 바람직하지 않은 활성을 갖지 않거나, 대안적으로, 바람직하지 않은 활성의 수준 또는 양은 허용가능한 수준 또는 양 이하이다. 다른 양태에서, 단리된 조성물은 허용가능한 양 및/또는 농도 및/또는 활성 이상에서, 본 개시내용의 원하는 조성물의 양 및/또는 농도를 갖는다. 다른 양태에서, 단리된 조성물은 조성물이 수득되는 시작 물질과 비교된 경우에 농축된다. 이 농축은 시작 물질과 비교된 경우에 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.9%, 적어도 약 99.99%, 적어도 약 99.999%, 적어도 약 99.9999%, 또는 99.9999% 초과만큼일 수 있다.
- [0108] 일부 양태에서, 단리된 제조물은 잔류 생물학적 산물이 실질적으로 없다. 일부 양태에서, 단리된 제조물은 임의

의 오염 생물학적 물질이 100% 없거나, 적어도 약 99% 없거나, 적어도 약 98% 없거나, 적어도 약 97% 없거나, 적어도 약 96% 없거나, 적어도 약 95% 없거나, 적어도 약 94% 없거나, 적어도 약 93% 없거나, 적어도 약 92% 없거나, 적어도 약 91% 없거나, 적어도 약 90% 없다. 잔류 생물학적 산물은 비생물적 물질 (화합물질 포함) 또는 원치않는 핵산, 단백질, 지질, 또는 대사산물을 포함할 수 있다.

[0109] 용어 "결합된"은 본원에 사용된 경우에 제2 아미노산 서열 또는 폴리뉴클레오타이드 서열, 각각에 공유적으로 또는 비-공유적으로 연결된 제1 아미노산 서열 또는 폴리뉴클레오타이드 서열을 지칭한다. 제1 아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 제2 아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드 서열에 직접적으로 연결 또는 병치될 수 있거나 대안적으로 중간 서열은 제1 서열을 제2 서열에 공유적으로 연결시킬 수 있다. 용어 "결합된"은 5'-말단 또는 3'-말단에서 제2 폴리뉴클레오타이드 서열에 제1 폴리뉴클레오타이드 서열의 융합을 의미하고, 뿐만 아니라 제2 폴리뉴클레오타이드 서열 (또는 제1 폴리뉴클레오타이드 서열, 각각)에서 임의의 2개 뉴클레오타이드에 전체 제1 폴리뉴클레오타이드 서열 (또는 제2 폴리뉴클레오타이드 서열)의 삽입을 포함한다. 제1 폴리뉴클레오타이드 서열은 포스포디에스테르 결합 또는 링커에 의해 제2 폴리뉴클레오타이드 서열에 결합될 수 있다. 링커는, 예를 들면, 폴리뉴클레오타이드일 수 있다.

[0110] "miRNA 억제제"는, 본원에 사용된 경우에, miRNA 발현, 기능, 및/또는 활성을 감소, 변경, 및/또는 조절할 수 있는 화합물을 지칭한다. miRNA 억제제는, miRNA 억제제가 표적 miRNA 서열에 하이브리드화하도록, 표적 miRNA 핵산 서열에 적어도 부분적으로 상보적인 폴리뉴클레오타이드 서열일 수 있다. 가령, 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는, miR-485 억제제가 miR-485 서열에 하이브리드화하도록, 표적 miR-485 핵산 서열에 적어도 부분적으로 상보적인 뉴클레오타이드 분자를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 추가 양태에서, miR-485 서열에 대한 miR-485의 하이브리드화는 miR-485의 발현, 기능, 및/또는 활성을 감소, 변경, 및/또는 조절한다 (예를 들면, 하이브리드화는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현에서 증가를 초래한다).

[0111] 용어 "miRNA", "miR", 및 "마이크로RNA"는 교환가능하게 사용되고 RNA-기반 유전자 조절에 관여되는 진핵생물에서 발견된 마이크로RNA 분자를 지칭한다. 본 용어는 전구체로부터 가공된 단일-가닥 RNA 분자를 지칭하는데 사용될 것이다. 일부 양태에서, 용어 "안티센스 올리고머"는 본 개시내용의 마이크로RNA 분자를 기재하는데 또한 사용될 수 있다. 본 개시내용에 관련된 miRNA의 명칭 및 그들의 서열은 본원에 제공된다. 마이크로RNA는 표적 mRNA의 탈안정화 또는 번역적 억제로 이어지는 불완전 염기 짝짓기를 통해서 표적 mRNA에 결합하고 인식하며 이에 의해 표적 유전자 발현을 하향조절한다. 반대로, miRNA 결합 부위를 포함하는 분자 (일반적으로 miRNA의 씨드 영역에 상보적인 서열을 포함하는 분자)를 통해 miRNA 표적화하기는 표적 유전자의 상향조절을 초래하는 miRNA-유도 번역적 억제를 감소 또는 억제시킬 수 있다.

[0112] 용어 "미스매치" 또는 "미스매치들"은 염기 짝짓기 규칙에 따라 표적 핵산 서열 (예를 들면, miR-485)에 매칭되지 않는 올리고머 핵염기 서열 (예를 들면, miR-485 억제제)에서 (인접 또는 분리되든) 하나 이상의 핵염기를 지칭한다. 완벽한 상보성이 종종 요구되지만, 일부 양태에서, 하나 이상 (예를 들면, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1개 미스매치들)은 표적 핵산 서열과 관련하여 발생할 수 있다. 올리고머 내에서 임의의 위치에 이형은 포함된다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 안티센스 올리고머 (예를 들면, miR-485 억제제)는 말단 근처 핵염기 서열에서의 이형, 내부에서의 이형을 포함하고, 존재하는 경우 전형적으로 5' 및/또는 3' 말단의 약 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 아단위체 이내이다. 일부 양태에서, 1, 2, 또는 3개 핵염기는 제거될 수 있고 여전히 표적내 결합하기를 제공할 수 있다.

[0113] 본원에 사용된 경우에, 용어 "조절하다", "변형하다", 및 이의 문법적 별형은, 일반적으로 특정 농도, 수준, 발현, 기능 또는 행동에 적용된 경우, 특정 농도, 수준, 발현, 기능 또는 행동을 증가시킴 또는 감소시킴, 예를 들면, 직접적으로 또는 간접적으로 촉진시킴/자극시킴/상향조절시킴 또는 방해함/억제시킴/하향조절시킴으로써 변경시키는 능력, 예컨대, 예를 들면, 길항제 또는 작용제로서 작용하는 능력을 지칭한다. 일부 경우에, 조절자는 대조군에 비해, 또는 일반적으로 예상되는 활성의 평균 수준에 비해 또는 대조군 활성 수준에 비해 특정 농도, 수준, 활성 또는 기능을 증가 및/또는 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miRNA 억제제, 예를 들면, miR-485 억제제는 miR-485 발현, 기능, 및/또는 활성을 조절 (예를 들면, 감소, 변경, 또는 폐지)할 수 있고, 이에 의해, SIRT1 단백질 또는 유전자 발현 및/또는 활성을 조절할 수 있다.

[0114] "핵산", "핵산 분자", "뉴클레오타이드 서열", "폴리뉴클레오타이드", 및 이의 문법적 별형은 교환가능하게 사용되고 리보뉴클레오타이드 (아데노신, 구아노신, 우리딘 또는 시티딘; "RNA 분자") 또는 데옥시리보뉴클레오타이드 (데옥시아데노신, 데옥시구아노신, 데옥시티미딘, 또는 데옥시시티딘; "DNA 분자")의 포스포이트 에스테르 중합체 성 형태, 또는 이들의 임의의 포스포에스테르 유사체, 예컨대 포스포로티오에이트 및 티오에스테르를, 어느 한

쪽 단일 가닥 형태, 또는 이중-가닥 나선으로 지칭한다. 단일 가닥 핵산 서열은 단일-가닥 DNA (ssDNA) 또는 단일-가닥 RNA (ssRNA)를 지칭한다. 이중 가닥 DNA-DNA, DNA-RNA 및 RNA-RNA 나선은 가능하다. 용어 핵산 분자, 및 특히 DNA 또는 RNA 분자는 분자의 일차 및 이차 구조만을 지칭하고, 임의의 특정한 삼차 형태로 제한하지 않는다. 따라서, 이 용어는, 특히, 선형 또는 원형 DNA 분자 (예를 들면, 제한 단편), 플라스미드, 초나선 DNA 및 염색체에서 발견된 이중-가닥 DNA를 포함한다. 특정한 이중-가닥 DNA 분자의 구조 논의에서, 서열은 DNA의 비-전사된 가닥 (즉, mRNA에 상동인 서열을 갖는 가닥)을 따라 5'에서 3' 방향으로 서열만을 제공하는 정상 관례에 따라 본원에 기재될 수 있다. "제조합 DNA 분자"는 분자성 생물학적 조작을 겪은 DNA 분자이다. DNA는, 비제한적으로, cDNA, 게놈성 DNA, 플라스미드 DNA, 합성 DNA, 및 절반-합성 DNA를 포함한다. 본 개시내용의 "핵산 조성물"은 하나 이상의 핵산을 본원에 기재된 경우에 포함한다.

[0115] 용어 "약학적으로 허용가능한 담체", "약학적으로 허용가능한 부형제", 및 이의 문법적 이형은 인간을 포함하는 동물에 사용을 위하여 미국 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 미국 약전에서 열거된 제제 중 임의의 것, 뿐만 아니라 대상체에 조성물의 투여를 금지하고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 폐기하지 않는 정도로 바람직하지 않은 생리학적 효과의 생산을 야기시키지 않는 임의의 담체 또는 희석제를 포괄한다. 약학적 조성물을 제조하는데 유용하고 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 바람직한 부형제 및 담체가 포함된다.

[0116] 본원에 사용된 경우에, 용어 "약학적 조성물"은, 하나 이상의 다른 화학적 구성요소, 예컨대 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제와 혼합되거나 섞인, 또는 상기에 현탁된, 본원에 기재된 화합물 중 하나 이상, 예컨대, 예를 들면, 본 개시내용의 miRNA 억제제를 지칭한다. 약학적 조성물의 하나의 목적은 대상체에게 본 개시내용의 miRNA 억제제를 포함하는 제조물의 투여를 용이하게 하는 것이다.

[0117] 용어 "폴리뉴클레오티드"는, 본원에 사용된 경우에, 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드, 이들의 유사체, 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭한다.

[0118] 일부 양태에서, 본 용어는 분자의 일차 구조를 지칭한다. 따라서, 본 용어는 삼중-, 이중- 및 단일-가닥 데옥시리보핵산 ("DNA"), 뿐만 아니라 삼중-, 이중- 및 단일-가닥 리보핵산 ("RNA")을 포함한다. 폴리뉴클레오티드의 예를 들어 알킬화에 의해, 및/또는 캡핑에 의해 변형된, 그리고 미변형된 형태를 또한 포함한다.

[0119] 일부 양태에서, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 폴리데옥시리보뉴클레오티드 (2-데옥시-D-리보스 함유), 스플라이싱된 스플라이싱되지 않은, tRNA, rRNA, shRNA, siRNA, miRNA 및 mRNA를 포함하는, 폴리리보뉴클레오티드 (D-리보스 함유), 퓨린 또는 피리미딘 염기의 N- 또는 C-글리코시드인 임의의 다른 유형의 폴리뉴클레오티드, 및 노르무클레오티드 백본을 함유하는 기타 중합체, 예를 들어, 폴리아미드 (예를 들면, 펩티드 핵산 "PNA") 및 폴리모르폴리노 중합체, 그리고 중합체가 염기 짝짓기 및 염기 스택킹을 허용하는, 예컨대 DNA 및 RNA에서 발견되는 구성으로 핵염기를 함유함을 제공하는 기타 합성 서열-특이적 핵산 중합체를 포함한다.

[0120] 본 개시내용의 일부 양태에서, 폴리뉴클레오티드는, 예를 들면, 올리고뉴클레오티드, 예컨대 안티센스 올리고뉴클레오티드일 수 있다. 일부 양태에서, 올리고뉴클레오티드는 RNA이다. 일부 양태에서, RNA는 합성 RNA이다. 일부 양태에서, 합성 RNA는 적어도 하나의 비천연 핵염기를 포함한다. 일부 양태에서, 특정 부류의 모든 핵염기는 비천연 핵염기로 대체되었다 (예를 들면, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드에서 모든 우리딘은 비천연 핵염기, 예를 들면, 5-메톡시우리딘으로 대체될 수 있다).

[0121] 용어 "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"은, 예를 들면, SIRT1 유전자에 의해 인코딩되는 임의의 길이의 아미노산의 중합체를 지칭하기 위해 본원에 교환가능하게 사용된다. 중합체는 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 본 용어는 또한 자연적으로 또는 개입; 예를 들어, 디설피드 결합 형성, 글리코실화, 지질화, 아세틸화, 인산화, 또는 임의의 다른 조작 또는 변형, 예컨대 표지화 구성요소와의 접합에 의해 변형된 아미노산 중합체를 포괄한다. 예를 들어, 아미노산의 하나 이상의 유사체 (예를 들어, 비천연 아미노산 예컨대 호모시스테인, 오르니틴, p-아세틸페닐알라닌, D-아미노산, 및 크레아틴 포함)를 함유하는 폴리펩티드, 뿐만 아니라 당업계에 알려진 다른 변형이 본 정의 내에 또한 포함된다. 용어 "폴리펩티드"는, 본원에 사용된 경우에, 임의의 크기, 구조, 또는 기능의 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드를 지칭한다.

[0122] 폴리펩티드는 유전자 산물, 자연 발생 폴리펩티드, 합성 폴리펩티드, 동족체, 동원체, 이원체, 단편 및 기타 등가물, 변이체, 및 진술한 것들의 유사체를 포함한다.

[0123] 폴리펩티드는 단일 폴리펩티드일 수 있거나 다분자성 복합체 예컨대 이량체, 삼량체 또는 사량체일 수 있다. 이들은 단일쇄 또는 다중쇄 폴리펩티드를 또한 포함할 수 있다. 가장 흔한 디설피드 연결은 다중쇄 폴리펩티드에서 발견된다. 용어 폴리펩티드는 하나 이상의 아미노산 잔기가 상응하는 자연 발생 아미노산의 인공 화학적 유

사체인 아미노산 중합체에 또한 적용할 수 있다. 일부 양태에서, "펩티드"는 약 50개 아미노산 길이 이하, 예를 들면, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 또는 약 50개 아미노산 길이일 수 있다.

[0124] 용어 "예방하다", "예방하기", 및 이의 이형은 본원에 사용된 경우에, 질환, 장애 및/또는 병태의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시킴; 특정한 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 속성, 또는 임상 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시킴; 특정한 질환, 장애, 및/또는 병태의 하나 이상의 증상, 속성, 또는 징후의 발병을 부분적으로 또는 완전히 지연시킴; 특정한 질환, 장애, 및/또는 병태로부터의 진행을 부분적으로 또는 완전히 지연시킴; 및/또는 질환, 장애, 및/또는 병태와 관련된 병리 발달의 위험을 감소시킴을 지칭한다. 일부 양태에서, 결과 예방하기는 예방성 치료를 통해서 달성된다.

[0125] 본원에 사용된 경우에, 용어 "프로모터" 및 "프로모터 서열"은 교환가능하고 코딩 서열 또는 기능적 RNA의 발현을 제어할 수 있는 DNA 서열을 지칭한다. 일반적으로, 코딩 서열은 프로모터 서열에 대해 3' 위치된다. 프로모터는 천연 유전자로부터 그들의 전체가 유래될 수 있거나, 자연에서 발견된 상이한 프로모터에서 유래된 상이한 요소로 구성될 수 있거나, 심지어 합성 DNA 세그먼트를 포함할 수 있다. 상이한 프로모터가 상이한 조직 또는 세포 유형에서, 또는 상이한 발달의 스테이지에서, 또는 상이한 환경적 또는 생리학적 조건에 반응하여 유전자의 발현을 지시할 수 있음이 당업자에 의해 이해된다. 대부분의 시간에 대부분의 세포 유형에서 유전자가 발현되도록 하는 프로모터는 일반적으로 "구성적 프로모터"로서 지칭된다. 특정 세포 유형에서 유전자가 발현되도록 하는 프로모터는 일반적으로 "세포-특이적 프로모터" 또는 "조직-특이적 프로모터"로서 지칭된다. 발달 또는 세포 분화의 특정 스테이지에서 유전자가 발현되도록 하는 프로모터는 일반적으로 "발달적으로-특이적 프로모터" 또는 "세포 분화-특이적 프로모터"로서 지칭된다. 프로모터를 유도하는 제제, 생물학적 분자, 화학물질, 리간드, 광, 또는 기타 등등으로 세포를 노출 또는 처리한 후 유도되고 유전자가 발현되도록 하는 프로모터는 일반적으로 "유도성 프로모터" 또는 "조절가능한 프로모터"로서 지칭된다. 대부분의 경우에 조절 서열의 정확한 경계가 완전히 정의되지 않았으므로, 상이한 길이의 DNA 단편이 동일한 프로모터 활성을 가질 수 있음이 추가로 인식된다.

[0126] 프로모터 서열은 전사 개시 부위에 의해 이의 3' 말단에서 전형적으로 결합되고 업스트림 (5' 방향) 연장하여 배경 위 검출가능한 수준에서 전사를 개시하는데 필요한 염기 또는 요소의 최소 수를 포함한다. 프로모터 서열 내에서 (예를 들어, 뉴클레아제 S1과의 맵핑에 의해 편리하게 정의된) 전사 개시 부위, 뿐만 아니라 RNA 폴리머라제의 결합을 담당하는 단백질 결합 도메인 (공통 서열)이 발견될 것이다. 일부 양태에서, 본 개시내용과 사용될 수 있는 프로모터는 조직 특이적 프로모터를 포함한다.

[0127] 본원에 사용된 경우에, "예방성"은 질환 또는 병태의 발병을 예방하기 위해, 또는 질환 또는 병태와 연관된 증상을 예방 또는 지연시키기 위해 사용된 치료적 또는 작용 과정을 지칭한다.

[0128] 본원에 사용된 경우에, "예방"은 건강을 유지하고 질환 또는 병태의 발병을 예방하기 위해, 질환 또는 병태와 연관된 증상을 예방 또는 지연시키기 위해 취해진 조치를 지칭한다.

[0129] 본원에 사용된 경우에, 용어 "유전자 조절 영역" 또는 "조절 영역"은 코딩 영역의 업스트림 (5' 비-코딩 서열), 이내에, 다운스트림 (3' 비-코딩 서열) 위치된 뉴클레오타이드 서열을 지칭하고, 이는 연관된 코딩 영역의 전사, RNA 처리, 안정성, 또는 번역에 영향을 미친다. 조절 영역은 프로모터, 번역 리더 서열, 인트론, 폴리아데닐화 인식 서열, RNA 처리 부위, 효과기 결합 부위, 또는 스텝-루프 구조를 포함할 수 있다. 코딩 영역이 진행 세포에서 발현을 위하여 의도되면, 폴리아데닐화 신호 및 전사 종결 서열은 보통 코딩 서열에 대해 3' 위치될 것이다.

[0130] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 (예를 들면, 하나 이상의 miR-485 결합 부위를 포함하는 RNA를 인코딩하는 폴리뉴클레오타이드)는 하나 이상의 코딩 영역과 작동가능하게 연관된 프로모터 및/또는 기타 발현 (예를 들면, 전사) 대조군 요소를 포함할 수 있다. 작동가능한 회합에서 유전자 산물을 위한 코딩 영역은 유전자 산물의 발현을 조절 영역(들)의 영향 또는 제어 하에 배치하는 방식으로 하나 이상의 조절 영역과 연관된다. 예를 들어, 코딩 영역 및 프로모터는 프로모터 기능의 유도가 코딩 영역에 의해 인코딩된 유전자 산물을 인코딩하는 mRNA의 전사를 초래하면, 그리고 프로모터와 코딩 영역 사이 연결의 성격이 유전자 산물의 발현을 지시하는 프로모터의 능력을 방해하지 않거나 전사될 DNA 템플레이트의 능력을 방해하지 않으면 "작동가능하게 연관된"다. 프로모터 외에, 다른 발현 제어 요소, 예를 들어 인핸서, 오퍼레이터, 리프레서, 및 전사 종결 신호는 유전자 산물 발현을 지시하기 위해 코딩 영역과 작동가능하게 또한 연관될 수 있다.

- [0131] 본원에 사용된 경우에, 용어 "유사성"은 중합체성 분자 사이, 예를 들면 폴리뉴클레오티드 분자 (예를 들면 miRNA 분자) 사이 전반적 관련성을 지칭한다. 서로에 대한 중합체성 분자의 퍼센트 유사성의 계산은, 퍼센트 유사성의 계산이 당업계에서 이해되는 대로 보존적 치환을 고려하는 것을 제외하고, 퍼센트 동일성의 계산과 동일한 방식으로 수행될 수 있다. 유사성의 백분율이 사용된 비교 척도, 즉, 예를 들면, 그들의 진화적 근접성, 전하, 부피, 유연성, 극성, 소수성, 방향성, 등전점, 항원성, 또는 이들의 조합에 따라 핵산이 비교되는 여부에 의존적임이 이해된다.
- [0132] 용어 "대상체", "환자", "개체", 및 "숙주", 및 이들의 유형은 본원에 교환가능하게 사용되고 제한 없이, 인간, 가정 동물 (예를 들면, 개, 고양이 및 기타 등등), 농장 동물 (예를 들면, 소, 양, 돼지, 말 및 기타 등등), 및 진단, 치료, 또는 요법이 요구되는 실험실 동물 (예를 들면, 원숭이, 랫트, 마우스, 토끼, 기니 피그 및 기타 등등)을 포함하는 임의의 포유류 대상체, 특히 인간을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 양쪽 인간 요법 및 수의학적 응용에 적용가능하다.
- [0133] 본원에 사용된 경우에, 어구 "치료를 필요로 하는 대상체"는, 예를 들면, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현 수준을 증가시키기 위해 본 개시내용의 miRNA 억제제 (예를 들면, miR-485 억제제)의 투여로부터 이익을 얻을 대상체, 예컨대 포유류 대상체를 포함한다.
- [0134] 본원에 사용된 경우에, 용어 "치료적으로 유효량"은 치료를 필요로 하는 대상체에서 원하는 치료적 효과, 약리학 및/또는 생리학적 효과를 생산하는데 충분한 본 개시내용의 miRNA 억제제를 포함하는 시약 또는 약학적 화합물의 양이다. 치료적으로 유효량은 예방이 요법으로 간주될 수 있기 때문에 "예방성으로 유효량"일 수 있다.
- [0135] 용어 "치료하다", "치료", 또는 "치료하기"는, 본원에 사용된 경우에, 예를 들면, 질환 또는 병태의 중증도에서의 감소; 질환 과정의 지속기간에서의 감소; 질환 또는 병태 (예를 들면, 당뇨병)와 연관된 하나 이상의 증상의 호전 또는 제거; 질환 또는 병태를 반드시 치유하지 않고, 질환 또는 병태를 가진 대상체에게 유익한 효과의 제공을 지칭한다. 본 용어는 또한 이들의 질환 또는 병태 또는 이들의 증상의 예방 또는 방지를 포함한다.
- [0136] 용어 "업스트림"은 참조 뉴클레오티드 서열에 대해 5' 위치되는 뉴클레오티드 서열을 지칭한다.
- [0137] "벡터"는 숙주 세포에 핵산의 클로닝 및/또는 전달을 위한 임의의 비히클을 지칭한다. 벡터는 또 다른 핵산 세그먼트가 부착된 세그먼트의 복제를 일으키기 위해 부착될 수 있는 레플리콘일 수 있다. "레플리콘"은 생체내 자율 복제 단위체로서 기능하는, 즉, 이의 자체 제어 하에서 복제할 수 있는 임의의 유전적 요소 (예를 들면, 플라스미드, 파지, 코스미드, 염색체, 바이러스)를 지칭한다. 용어 "벡터"는 시험관내, 생체외 또는 생체내 세포에 핵산을 도입하기 위하여 양쪽 바이러스성 및 비바이러스성 비히클을 포함한다. 예를 들어, 플라스미드, 변형된 진핵 바이러스, 또는 변형된 박테리아성 바이러스를 포함하는 다수의 벡터는 알려지고 당업계에서 사용된다. 적합한 벡터에 폴리뉴클레오티드의 삽입은 상보적 응집 말단을 갖는 선정된 벡터에 적절한 폴리뉴클레오티드 단편을 결합시킴으로써 성취될 수 있다.
- [0138] 벡터는 벡터를 편입한 세포의 선택 또는 식별을 제공하는 선택가능한 마커 또는 리포터를 인코딩하도록 조작될 수 있다. 선택가능한 마커 또는 리포터의 발현은 벡터에서 함유된 기타 코딩 영역을 편입 및 발현시키는 숙주 세포의 식별 및/또는 선택을 허용한다. 당업계에서 알려지고 사용된 선택가능한 마커 유전자의 예는 암피실린, 스트렙토마이신, 겐타마이신, 카나마이신, 하이그로마이신, 바이알라포스 제초제, 술폰아미드, 및 기타 등등에 내성을 제공하는 유전자; 및 표현형 마커로서 사용되는 유전자, 즉, 안토시아닌 조절 유전자, 이소펜타닐 트랜스퍼라제 유전자, 및 기타 등등을 포함한다. 당업계에서 알려지고 사용된 리포터의 예는 루시페라제 (Luc), 녹색 형광성 단백질 (GFP), 클로람페니콜 아세틸트랜스퍼라제 (CAT), β -갈락토시다제 (LacZ), β -글루쿠로니다제 (Gus), 및 기타 등등을 포함한다. 선택가능한 마커는 리포터인 것으로 또한 간주될 수 있다.

[0139] II. 사용 방법

- [0140] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 하나 이상의 유전자의 발현 및/또는 활성을 조절함으로써 (예를 들면, 신경퇴행성 질환, 예를 들면, ALS를 앓는 대상체에서) 치료적 효과를 발휘할 수 있다. 본원에 기재된 경우에, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *SIRT1*, *CD36*, *PGC1*, *NRXN1*, *STMN2*, *NRG1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 발현 및/또는 활성을 조절할 수 있다. 어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 그러한 조절을 통해서, miR-485 억제제는, 비제한적으로, 단백질 항상성 (예를 들면, SIRT1), 미토콘드리아와 연관된 것들 (예를 들면, PGC1 α), 신경염증 (예를 들면, CD36 및 SIRT1), 신경발생/시냅스생성 (예를 들면, SIRT1, PGC1 α , STMN2, NRG1, 및 NRXN1)을 포함하는, 많은 생물학적 과정에 영향을 줄 수 있다.

[0141] *SIRT1* 조절

[0142] 일부 양태에서, 본 개시내용은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 *SIRT1* 단백질 및/또는 *SIRT1* 유전자의 발현의 증가 방법을 제공한다. 특정 양태에서, miR-485 활성 억제하기는 대상체에서 *SIRT1* 단백질 및/또는 *SIRT1* 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0143] NAD-의존적 데아세틸라제 시르투인-1로서 또한 알려진, 시르투인 1 (*SIRT1*)은 인간에서 *SIRT1* 유전자에 의해 인코딩되는 단백질이다. *SIRT1* 유전자는 인간에서 염색체 10에 위치된다 (GenBank 수탁 번호 NC_000010.11의 뉴클레오타이드 67,884,656 내지 67,918,390, 더하기 가닥 배향). *SIRT1* 유전자, 및 이의 인코딩된 단백질의 동의어는 알려지고 "조절 단백질 SIR2 동족체 1", "침묵 교배-유형 정보 조절 2 동족체 1", "SIR2", "SIR2-유사 단백질 1", "SIR2L1", "SIR2알파", "시르투인 유형 1", "hSIRT1", 또는 "hSIR2"를 포함한다.

[0144] 대안적 스플라이싱에서 비롯하는, 인간 *SIRT1* 단백질의 적어도 2개 알려진 아이소폼이 있다. *SIRT1* 아이소폼 1 (UniProt 식별자: Q96EB6-1)은 747개 아미노산으로 이루어지고 정규 서열 (서열번호: 31)로서 선정되었다. *SIRT1* 아이소폼 2 ("델타-엑손8로서 또한 알려진) (UniProt 식별자: Q96EB6-2)는 561개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 454-639: 누락 (서열번호: 32). 하기 표 1은 2개 *SIRT1* 아이소폼에 대하여 서열을 제공한다.

표 1. *SIRT1* 단백질 아이소폼

아이소폼 1 (UniProt: Q96EB6-1) (서열번호: 31)	MADEAALALQPGGSPSAAGADREAASSPAGEPLRKRPRRDGPGGLERSPGEPGGAAPEREV PAAARGCPGAAAAALWREAEAEAAAAGGGEQAQATAAAGEGDNPGGLQGSPREPPLADNL YDEDDDDDEGEEEEAAAAAIGYRDNLFLFGDEIITNGFHSCESEEDDRASHASSSDWTFRP RIGPYTFVQQLMIGTDPRTILKDLLPETIPPELDDMTLWQIVINILSEPPKRRKKRDI NTIEDAVKLLQECKKIIVLTGAGVSVSCGIPDFRSRDGIYARLAVDFPDLDPQAMFDIE YFRKDPFPFFKFAKEIYPGQFQPSLCHKFIASDKEGKLLRNYTQNIIDTLEQVAGIQRII QCHGSEFATASCLICKYKVDCEAVRGDIFNQVVPKPCPCPADEPLAIMEKPEIVFFGENLPE QFHRAMKYDKDEVLLIVIGSSSLKVRFPVALIPSSIPHEVPQILINREPLPHLHFDVLLG DCDVIINELCHRLGGEYAKLCCNFKLSEITEKPPRTQKELAYLSELPTPLHVSSEDSSS PERTSPDSSSVIVITLLDQAASNDLDSVSESGKCMEEKPQEVQTSRNVESIAEQMENPDL KNVGSSTGEKNERTSVAGTVRKCPNVRVAKEQISRRLDGNQYLFPLPNRYIFHGAEVYSD SEDDVLSSSSCGSNSSDGTQCSPLSEEPMEDESEIEEFYNGLEDEPDVPERAGGAGFGTD GDDQEAINEAISVKQEVTDMMNYPNSKS
아이소폼 2 (UniProt: Q96EB6-2) (서열번호: 32)	MADEAALALQPGGSPSAAGADREAASSPAGEPLRKRPRRDGPGGLERSPGEPGGAAPEREV PAAARGCPGAAAAALWREAEAEAAAAGGGEQAQATAAAGEGDNPGGLQGSPREPPLADNL YDEDDDDDEGEEEEAAAAAIGYRDNLFLFGDEIITNGFHSCESEEDDRASHASSSDWTFRP RIGPYTFVQQLMIGTDPRTILKDLLPETIPPELDDMTLWQIVINILSEPPKRRKKRDI NTIEDAVKLLQECKKIIVLTGAGVSVSCGIPDFRSRDGIYARLAVDFPDLDPQAMFDIE YFRKDPFPFFKFAKEIYPGQFQPSLCHKFIASDKEGKLLRNYTQNIIDTLEQVAGIQRII QCHGSEFATASCLICKYKVDCEAVRGDIFNQVVPKPCPCPADEPLAIMEKPEIVFFGENLPE QFHRAMKYDKDEVLLIVIGSSSLKVRFPVALIPSNQYLFPLPNRYIFHGAEVYSDSEDDVL SSSSCGSNSSDGTQCSPLSEEPMEDESEIEEFYNGLEDEPDVPERAGGAGFGTDGDDQEA INEAISVKQEVTDMMNYPNSKS

[0145]

[0146] 본원에 사용된 경우에, 용어 "*SIRT1*"은 세포에 의해 자연적으로 발현되는 *SIRT1*의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *SIRT1* 아이소폼 1의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *SIRT1* 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 양쪽 *SIRT1* 아이소폼 1 및 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 양쪽 아이소폼 1 및 아이소폼 2는 본원에 "*SIRT1*"로서 집합적으로 지칭된다.

[0147] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 *SIRT1* 단백질 및/또는 *SIRT1* 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 *SIRT1* 단백질 및/또는 *SIRT1* 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0148] 어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485, 예를 들면, miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 *SIRT1* 단백질 및/또는 *SIRT1* 유전자의 발현을 증가시킨다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다.

[0149] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 miR-485-3p 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100%

만큼 miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킨다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 miR-485-5p 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100% 만큼 miR-485-5p의 발현 및/또는 활성을 감소시킨다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 miR-485-3p 및 miR-485-5p 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 약 100% 만큼 양쪽 miR-485-3p 및 miR-485-5p의 발현 및/또는 활성을 감소시킨다. 일부 양태에서, miR-485-3p 및/또는 miR-485-5p의 발현은 miR-485 억제제의 투여 후 완전히 억제된다.

[0150] 본원에 기재된 경우에, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 경우 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 특정 양태에서, 본 방법은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 miR-485 억제제는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 수준을 증가시킨다.

[0151] *CD36 조절*

[0152] 본원에 기재된 경우에, 출원인은 인간 CD36 3'-UTR이 miR-485-3p를 위한 표적 부위를 포함하는 것 그리고 miR-485-3p의 결합이 CD36 발현을 감소시킬 수 있다는 것을 확인하였다 (예를 들면, 실시예 7 및 8, 참조). 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현의 증가 방법을 제공한다. 특정 양태에서, miR-485 활성 억제하기는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0153] 클러스터 결정인자 36 (CD36)은 혈소판 당단백질 4로서 또한 알려지고, 인간에서 *CD36* 유전자에 의해 인코딩되는 단백질이다. *CD36* 유전자는 염색체 7 (GenBank 수탁 번호 NC_000007.14의 뉴클레오타이드 80,602,656 내지 80,679,277, 더하기 가닥 배향)에 위치된다. *CD36* 유전자, 및 이의 인코딩된 단백질의 동의어는 알려지고 "혈소판 당단백질 IV", "지방산 트랜스로카제", "스캐빈저 수용체 클래스 B 구성원 3", "당단백질 88", "당단백질 IIIb", "당단백질 IV", "트롬보스폰딘 수용체", "GPIIIB", "PAS IV", "GP3B", "GPIV", "FAT", "GP4", "BDPLT10", "SCARB3", "CHDS7", "PASIV", 또는 "PAS-4"를 포함한다.

[0154] 대안적 스플라이싱에서 비롯하는, 인간 CD36 단백질의 적어도 4개 알려진 아이소폼이 있다. CD36 아이소폼 1 (UniProt 식별자: P16671-1)은 472개 아미노산으로 이루어지고 정규 서열 (서열번호: 36)로서 선정되었다. CD36 아이소폼 2 ("ex8-del"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: P16671-2)는 288개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 274-288: SIYAVFESDVNLKGI → ETCVHFTSSFSVCKS; 및 289-472: 누락 (서열번호: 37). CD36 아이소폼 3 ("ex6-7-del"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: P16671-3)은 433개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 234-272: 누락 (서열번호: 38). CD36 아이소폼 4 ("ex4-del"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: P16671-4)는 412개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 144-203: 누락 (서열번호: 39). 하기 표 2는 4개 CD36 아이소폼에 대하여 서열을 제공한다.

표 2. CD36 단백질 아이소폼

아이소폼 1 (UniProt:P16671-1) (서열번호: 36)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTE VYRQFWIFDVQNPQEVMMNSSNIQVKQRPYTYRVRFLAKENVTDQDAEDNTVSFLQPNGA IFEPSSLVSGTEADNFTVLNLAVAAASHIYQNFQVMILNSLINKSKSSMFQVRTLRELLW GYRDFFLSLVPYPVTTTGLFYFYNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYRGRNLSYWE SHCDMINGTDAASFPPFVEKSOVLQFFSSDICRSIYAVFESDVNLKGPVYRFLVPSKAF ASPVENPDNYCFCTEKIISKNCSTSYGVLDISKCKEGRFPVYISLPHFLYASPDVSEPIDGL NPNEEHRTYLDIEPITGFTLQFAKRLQVNLVLPSEKIQVLKLNLRNYIVPILWLNETG TIGDEKANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVMFVAFMISYCACRSKTIK
아이소폼 2 (UniProt:P16671-2) (서열번호: 37)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTE VYRQFWIFDVQNPQEVMMNSSNIQVKQRPYTYRVRFLAKENVTDQDAEDNTVSFLQPNGA IFEPSSLVSGTEADNFTVLNLAVAAASHIYQNFQVMILNSLINKSKSSMFQVRTLRELLW GYRDFFLSLVPYPVTTTGLFYFYNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYRGRNLSYWE SHCDMINGTDAASFPPFVEKSOVLQFFSSDICRETCHFTSSFSVCKS
아이소폼 3 (UniProt:P16671-3) (서열번호: 38)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTE VYRQFWIFDVQNPQEVMMNSSNIQVKQRPYTYRVRFLAKENVTDQDAEDNTVSFLQPNGA IFEPSSLVSGTEADNFTVLNLAVAAASHIYQNFQVMILNSLINKSKSSMFQVRTLRELLW GYRDFFLSLVPYPVTTTGLFYFYNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYRGRNLSYWE ESDVNLKGPVYRFLVPSKAFASPVENPDNYCFCTEKIISKNCSTSYGVLDISKCKEGRPV YISLPHFLYASPDVSEPIDGLNPNEEHRTYLDIEPITGFTLQFAKRLQVNLVLPSEKI QVLKLNLRNYIVPILWLNETGTIGDEKANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVMFVAF MISYCACRSKTIK
아이소폼 4 (UniProt:P16671-4) (서열번호: 39)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTE VYRQFWIFDVQNPQEVMMNSSNIQVKQRPYTYRVRFLAKENVTDQDAEDNTVSFLQPNGA IFEPSSLVSGTEADNFTVLNLAVAYNNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYRGRNLSYWE SHCDMINGTDAASFPPFVEKSOVLQFFSSDICRSIYAVFESDVNLKGPVYRFLVPSKAF ASPVENPDNYCFCTEKIISKNCSTSYGVLDISKCKEGRFPVYISLPHFLYASPDVSEPIDGL NPNEEHRTYLDIEPITGFTLQFAKRLQVNLVLPSEKIQVLKLNLRNYIVPILWLNETG TIGDEKANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVMFVAFMISYCACRSKTIK

[0155]

[0156]

본원에 사용된 경우에, 용어 "CD36"은 세포에 의해 자연적으로 발현되는 CD36의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 CD36 아이소폼 1의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 CD36 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 CD36 아이소폼 3의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 CD36 아이소폼 4의 발현을 증가시킬 수 있다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 양쪽 CD36 아이소폼 1 및 아이소폼 2, 및/또는 아이소폼 3 및 아이소폼 4, 및/또는 아이소폼 1 및 아이소폼 4, 및/또는 아이소폼 2 및 아이소폼 3의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 모든 CD36 아이소폼의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 아이소폼 1, 아이소폼 2, 아이소폼 3, 및 아이소폼 4는 본원에 "CD36"으로서 집합적으로 지칭된다.

[0157]

일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0158]

어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킨다. miR-485의 2개 알려진 성숙한 형태: miR-485-3p 및 miR-485-5p가 있다. 본원에 개시된 경우에, 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 miR-485-5p의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 양쪽 miR-485-3p 및 miR-485-5p의 발현 및/또는 활성을 감소시킬 수 있다.

[0159]

본원에 기재된 경우에, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 특정 양태에서, 본 방법은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 miR-485 억제제는 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 수준을 증가시킨다.

[0160] *PGC1* 조절

[0161] 본원에 제공된 본 개시내용은 본 개시내용의 miR-485 억제제가, 예를 들면, 본원에 개시된 질환 또는 장애를 앓는 대상체에서 PGC-1 α 의 발현을 추가로 조절할 수 있음을 입증한다 (예를 들면, 실시예 3, 참조). 그러므로, 일부 양태에서, 본 개시내용은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 발현의 증가 방법을 제공한다. 특정 양태에서, miR-485 활성 억제하기는 대상체에서 PGC-1 α 단백질 및/또는 PGC-1 α 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0162] PPARG 보조활성자 1 알파 또는 리간드 효과 조절자-6으로서 또한 알려진, 피옥시좀 증식자-활성화된 수용체 감마 보조활성자 1-알파 (PGC1- α)는 인간에서 *PPARGC1A* 유전자에 의해 인코딩되는 단백질이다. *PGC1- α* 유전자는 인간에서 염색체 4 (GenBank 수탁 번호 NC_000004.12의 뉴클레오타이드 23,792,021 내지 24,472,905, 더하기 가닥 배향)에 위치된다. *PGC1- α* 유전자, 및 이의 인코딩된 단백질의 동의어는 알려지고 "PPARGC1A", "LEM6", "PGC1", "PGC1A", "PGC-1v", "PPARGC1", "PGC1알파", 또는 "PGC-1(알파)"을 포함한다.

[0163] 대안적 스플라이싱에서 비롯하는, 인간 PGC1- α 단백질의 적어도 9개 알려진 아이소폼이 있다. PGC1- α 아이소폼 1 (UniProt 식별자: Q9UBK2-1)은 798개 아미노산으로 이루어지고 정규 서열 (서열번호: 40)로서 선정되었다. PGC1- α 아이소폼 2 ("아이소폼 NT-7a"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-2)는 271개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 269-271: DPK $\rightarrow$ LFL; 272-798: 누락 (서열번호: 41). PGC1- α 아이소폼 3 ("아이소폼 B5"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-3)은 803개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-18: MAWDMCNQDSESVDIE $\rightarrow$ MDETSRLEEDWKKVLQREAGWQ (서열번호: 42). PGC1- α 아이소폼 4 ("아이소폼 B4"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-4)는 786개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-18: MAWDMCNQDSESVDIE $\rightarrow$ MDEGYF (서열번호: 43). PGC1- α 아이소폼 5 ("아이소폼 B4-8a"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-5)는 289개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-18: MAWDMCNQDSESVDIE $\rightarrow$ MDEGYF; 294-301: LTPPTTPP $\rightarrow$ VKTNLISK; 302-798: 누락 (서열번호: 44). PGC1- α 아이소폼 6 ("아이소폼 B5-NT"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-6)은 276개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-18: MAWDMCNQDSESVDIE $\rightarrow$ MDETSRLEEDWKKVLQREAGWQ; 269-271: DPK $\rightarrow$ LFL; 272-798: 누락 (서열번호: 45). PGC1- α 아이소폼 7 ("B4-3ext"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-7)은 138개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-18: MAWDMCNQDSESVDIE $\rightarrow$ MDEGYF; 144-150: LKKLLLA $\rightarrow$ VRTLPTV; 151-798: 누락 (서열번호: 46). PGC1- α 아이소폼 8 ("아이소폼 8a"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-8)은 301개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 294-301: LTPPTTPP $\rightarrow$ VKTNLISK; 302-798: 누락 (서열번호: 47). PGC1- α 아이소폼 9 ("아이소폼 9" 또는 "L-PGC-1알파"로서 또한 알려짐) (UniProt 식별자: Q9UBK2-9)는 671개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 1-127: 누락 (서열번호: 48). 하기 표 3은 9개 PGC1- α 아이소폼에 대하여 서열을 제공한다.

표 3. PGC1- α 단백질 아이소폼

아이소폼 1 (UniProt: Q9UBK2-1) (서열번호: 40)	MAWDMCNQDSESVMWSDIECAALVGEDQPLCPDLFELDLSELVDNLDLTDSTFLGGLKWCSD QSEIIISNQYNNPNSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEEDGLPSFDALTDGDTVTD NEASPSMPDGTTPPQEAEEPSLLKKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNP AIVKTENSWNSNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKK KSHQTQSQSQHLQAKPTTSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGLTPPTTP PHKANQDNPFRAFPKLKSSCKTVVPPPSKKPRYSSESGTQGNNSSTKKGPEQSELYAQLSK SSVLTGGHEERKTKRPSLRFLFGDHDYQCSINSKTEILINISQELQDSRQLENKDVSSDWQ GQICSSSTDSDQCYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIIRAELENKHFGHPSQAVFDDEADK TGELRDSDFSNQFSLPMFINSGLAMDGLFDDSEDESDKLSYPWDGTQSYSLFNVSPSC SSFNSPCRDVSPPKSLFSQRPQMRSRSRFSRHRSCSRSPYSRSRSRSPGSRSSSRSC YYESSHYRHRTHRNSPLYVRSRSPYSRRPRYDSYEEYQHERLKREYRREYEKRESE RAKQREQRQKFAIEERRVIYVGKIRPDTTRELDRDFEVFGEIEECTVNLRDDGDSYGF ITYRYTCDFAALENGYTLRRSNETDFELYFCGRKQFFKSNYADLDSNSDDFDPASTKSKY DSLDFDSLLEAQRSLRR
아이소폼 2 (UniProt: Q9UBK2-2) (서열번호: 41)	MAWDMCNQDSESVMWSDIECAALVGEDQPLCPDLFELDLSELVDNLDLTDSTFLGGLKWCSD QSEIIISNQYNNPNSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEEDGLPSFDALTDGDTVTD NEASPSMPDGTTPPQEAEEPSLLKKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNP AIVKTENSWNSNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKK KSHQTQSQSQHLQAKPTTSLPLTPESPENLFL
아이소폼 3 (UniProt: Q9UBK2-3) (서열번호: 42)	MDETSRLEEDWKKVLQREAGWQCAALVGEDQPLCPDLFELDLSELVDNLDLTDSTFLGGL KWCSDQSEIIISNQYNNPNSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEEDGLPSFDALTDG DVTTDNEASPSMPDGTTPPQEAEEPSLLKKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRI RTNP AIVKTENSWNSNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDK CTSKKSHTSQSQSQHLQAKPTTSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGLT PPTTPPHKANQDNPFRAFPKLKSSCKTVVPPPSKKPRYSSESGTQGNNSSTKKGPEQSELY AQLSKSSVLTGGHEERKTKRPSLRFLFGDHDYQCSINSKTEILINISQELQDSRQLENKDV SSDWQGQICSSSTDSDQCYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIIRAELENKHFGHPSQAVFD DEADKTGELRDSDFSNQFSLPMFINSGLAMDGLFDDSEDESDKLSYPWDGTQSYSLFN VSPSCSSFNSPCRDVSPPKSLFSQRPQMRSRSRFSRHRSCSRSPYSRSRSRSPGSRSS SRSCSYYESSHYRHRTHRNSPLYVRSRSPYSRRPRYDSYEEYQHERLKREYRREYE KRESERAKQREQRQKFAIEERRVIYVGKIRPDTTRELDRDFEVFGEIEECTVNLRDDG SYGFITYRYTCDFAALENGYTLRRSNETDFELYFCGRKQFFKSNYADLDSNSDDFDPAS TKSKYDSLDFDSLLEAQRSLRR
아이소폼 4 (UniProt: Q9UBK2-4) (서열번호: 43)	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLFELDLSELVDNLDLTDSTFLGGLKWCSDQSEIIISNQYNN PNSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEEDGLPSFDALTDGDTVTDNEASPSMPDGT PPPQEAEEPSLLKKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNP AIVKTENSWNSN KAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKSHTSQSQSQHLQ AKPTTSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGLTPPTTPPHKANQDNPFRA SPKLKSSCKTVVPPPSKKPRYSSESGTQGNNSSTKKGPEQSELYAQLSKSSVLTGGHEERK TKRPSLRFLFGDHDYQCSINSKTEILINISQELQDSRQLENKDVSSDWQGQICSSSTDSDQ CYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIIRAELENKHFGHPSQAVFDDEADKTGELRDSDFSN QFSLPMFINSGLAMDGLFDDSEDESDKLSYPWDGTQSYSLFNVSPSCSSFNSPCRDVS PPKSLFSQRPQMRSRSRFSRHRSCSRSPYSRSRSRSPGSRSSSRSCSYYESSHYRHR THRNSPLYVRSRSPYSRRPRYDSYEEYQHERLKREYRREYEKRESERAKQREQRQKFA IEERRVIYVGKIRPDTTRELDRDFEVFGEIEECTVNLRDDGDSYGFITYRYTCDFAAL ENGYTLRRSNETDFELYFCGRKQFFKSNYADLDSNSDDFDPASTKSKYDSLDFDSLLEA QRSLRR
아이소폼 5 (UniProt: Q9UBK2-5) (서열번호: 44)	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLFELDLSELVDNLDLTDSTFLGGLKWCSDQSEIIISNQYNN PNSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEEDGLPSFDALTDGDTVTDNEASPSMPDGT PPPQEAEEPSLLKKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNP AIVKTENSWNSN

[0164]

Q9UBK2-5) (서열번호: 44)	AKSICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSRDCKTSKKKSHTQSQSQHLQ AKPTTLLSLPLTPESFNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGVKTNLISK
아이소폼 6 (UniProt: Q9UBK2-6) (서열번호: 45)	MDETSFRLEEDWKKVLQREAGWQCAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLDTDSFLGGL KWCSDQSEIISNQYNNEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEGLPSFDALTDG DVTTDNEASPSSMPDGTTPPQEAEEPSSLKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHR IRTNPAIVKTENSWNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSRDCK CTSKKKSHTQSQSQHLQAKPTTLLSLPLTPESPNLFL
아이소폼 7 (UniProt: Q9UBK2-7) (서열번호: 46)	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYNNE PSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEGLPSFDALTDGVDVTTDNEASPSSMPDGT PPPQEAEEPSSLVRLTPV
아이소폼 8 (UniProt: Q9UBK2-8) (서열번호: 47)	MAWDMCNQDSESFVWSIDIECAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSD QSEIISNQYNNEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEGLPSFDALTDGVDVT NEASPSSMPDGTTPPQEAEEPSSLKLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNP AIVKTENSWNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSRDCKTSKK KSHTQSQSQHLQAKPTTLLSLPLTPESFNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGVKTNLIS K
아이소폼 9 (UniProt: Q9UBK2-9) (서열번호: 48)	MPDGTTPPQEAEEPSSLKLLAPANTQLSYNECSGLSTONHANHNHRIRTNPAIVKTEN SWNKAISICQQQKQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSRDCKTSKKKSHTQSQ SQHLQAKPTTLLSLPLTPESFNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGLTPPTTPPHKANQD NPPFRASPKLKSSCKTVVPPSSKKPRYSSESGTQGNSTKKGPEQSELYAQLSKSSVLTGG HEERTKTRPSLRFLFGDHDYQCSINSKTEILINISQELQDSRQLENKDVS8SDWQGCISST D8DQCYLRETFLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIARLKNHFGHPQAVFDDADKTGELRDS DFSNEQFSKLFMFINSGLAMDGLFDDSEDESCKLSYPWDGTQSYSLFNV8SPSCSSFN8PC RDSV8P8K8LF8Q8P8Q8R8S8R8S8F8R8R8SC8R8SPY8R8R8SP8R8SS8R8SCYYE8SH YRHRTHRNSPLYVR8R8R8SPY8R8R8PRY8SYE8YQHERLKR8EYR8REY8KRE8E8RAK8Q8R8 QRQKAIE8RRVIVVGKIRPDTRTEL8R8R8FEV8F8IE8ECTV8N8R8D8G8SY8FITY8Y8T8C8 AFAAL8NGY8TL8R8NET8DFELY8FC8GR8K8Q8F8K8NY8AD8L8S8N8D8F8D8P8A8T8K8Y8D8L8D8F8S LLKEA8QR8SL8R8

[0165]

[0166]

본원에 사용된 경우에, 용어 "PGC1- α "는 세포에 의해 자연적으로 발현되는 PGC1- α 의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 1의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 1의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 3의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 4의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 5의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 6의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 7의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 8의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 9의 발현을 증가시킬 수 있다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 PGC1- α 아이소폼 1, 아이소폼 2, 아이소폼 3, 아이소폼 4, 아이소폼 5, 아이소폼 6, 아이소폼 7, 아이소폼 8, 및 아이소폼 9의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 양쪽 아이소폼 1 및 아이소폼 2는 본원에 "PGC1- α "로서 집합적으로 지칭된다.

[0167]

일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 PGC1- α 단백질 및/또는 PGC1- α 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 PGC1- α 단백질 및/또는 PGC1- α 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0168]

어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 PGC1- α 단백질 및/또는 PGC1- α 유전자의 발현을 증가시킨다. miR-485의 2개 알려진 성

노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: (i) 213-233: QPGFTGARCTENVPMKVQNQE → PNEFTGDRQCQNYVMASFY; 및 (ii) 424-640: 누락 (서열번호: 101).

[0174] 하기 표 4는 알려진 아이소폼을 포함하는 NRG1 단백질에 대하여 아미노산 서열을 제공한다.

표 4. NRG1 단백질 서열

아이소폼 1 (UniProt: Q02297-1) (서열번호: 91)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQEKAEEYQ KRVLTITGICIAALLVVGIMCVVAYCKTKKQKRLHDLRQSLRSENNMMNIANGPHHFN PPFENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHWSNGHT ESILSESHSVIVMSSVENSRRHSSPTGGPRGRLNGTGGPRECNSFLRHARETPDSYRDSFH SERVVSAMTTPARMSFVDFHTPSSPKSPPEMSPFVSMTVSMPSMAVSPFMEERPLLL VTFFRLREKKFDHHPQQFSSFHNNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQEYEPAQEPVK LANSRRAKRTKPNGHIANRLEVDSENTSSQSSNSESETEDETVGDETPFLGIQNLAA ATPAFLADSRTPNAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
아이소폼 2 (UniProt: Q02297-2) (서열번호: 92)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQEKLGLIEF IEAEELYQKRVLTITGICIAALLVVGIMCVVAYCKTKKQKRLHDLRQSLRSENNMMNI ANGPHHFNPPFENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTPS HWSNGHTESILSESHSVIVMSSVENSRRHSSPTGGPRGRLNGTGGPRECNSFLRHARETP DSYRDSFHSESVAMTTPARMSFVDFHTPSSPKSPPEMSPFVSMTVSMPSMAVSPFM EERPLLLVTFFRLREKKFDHHPQQFSSFHNNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQEY PAQEPVKLANSSRRAKRTKPNGHIANRLEVDSENTSSQSSNSESETEDETVGDETPFLGIQ NFLAASLEATPAFLADSRTPNAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
아이소폼 3 (UniProt: Q02297-3) (서열번호: 93)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQEKAEEYQ KRVLTITGICIAALLVVGIMCVVAYCKTKKQKRLHDLRQSLRSENNMMNIANGPHHFN PPFENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHWSNGHT ESILSESHSVIVMSSVENSRRHSSPTGGPRGRLNGTGGPRECNSFLRHARETPDSYRDSFH SERHNLIAELARNKAHRKCMQIQLSATHLRSSSIPHLGFI
아이소폼 4 (UniProt: Q02297-4) (서열번호: 94)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQESAQMSLL VIAAKTT
아이소폼 6 (UniProt: Q02297-6) (서열번호: 95)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCPNEFTGDRQCQNYVMASFYKHLGIEFMEA EELYQKRVLTITGICIAALLVVGIMCVVAYCKTKKQKRLHDLRQSLRSENNMMNIANG PHHFNPPFENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHSW SNGHTESILSESHSVIVMSSVENSRRHSSPTGGPRGRLNGTGGPRECNSFLRHARETPDSY RDSPHSERVVSAMTTPARMSFVDFHTPSSPKSPPEMSPFVSMTVSMPSMAVSPFMEE RPLLLVTFFRLREKKFDHHPQQFSSFHNNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQEYEP EPVKLANSSRRAKRTKPNGHIANRLEVDSENTSSQSSNSESETEDETVGDETPFLGIQNL AASLEATPAFLADSRTPNAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
아이소폼 7 (UniProt: Q02297-7)	MSEKKEGRGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKQESAAGSKLVLCETS SEYSSLRFFKWFKNELNRKNKPQNIKIQKKPGKSELINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSESPRISVSSTEGANTSSSTSTSTGTSHLV KCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSSRYLCKCPNEFTGDRQCQNYVMASFYKAEELYQKRV LTITGICIAALLVVGIMCVVAYCKTKKQKRLHDLRQSLRSENNMMNIANGPHHFNPPF ENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHWSNGHTESI

[0175]

Q02297-7) (서열번호: 96)	LSESHSVIVMSSSVENSRHSSPTGGPRGLNGTGGPRECNISFLRHARETPDSYRDSPHSER YVSAAMTTFARMSPVDFHTPSSPKSPPEMSPFVSSMTVMSPMAVSFFMEEERPLLLVTP PRLREKKFDDHHPQQFSSSFHHNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQEYEPAQEPVKKLAN SRAKRTKPNGHIANRLEVDNSTSSQSSNSESETEDERVGEDTPTFLGIQNPLAASLEATP AFRLADSRTPNPAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
아이소폼 8 (UniProt: Q02297-8) (서열번호: 97)	MSEKKEGRGKGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPRLKEMKQESAAGSKLVLCRETS SEYSSLRFFKWFKNGNELNRKNKPNQNIKIQRKPGKSELNRINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSEPIRISVSTEGANTSSSTSTSTTGTSHLV KCAEKEKTFVCVNGGECFMVKDLNPNRYLCKCPNEFTGDRCONYVMASFYSTSTPFLSLP E
아이소폼 9 (UniProt: Q02297-9) (서열번호: 98)	MWRWRAPRRSRGPRGPRAQRPGSAARSFPPLPLPLLLLLLGTAAAPGAAAGNEAAPAGAS VCYSSPSPSVGSQVELAQRAAVVIEGKVHPQRRQQGALDRKAAAAAGEAGAWGGDREPPAA GPRALGPFAEEPLLAANGTVPSWPTAIVPSAGEPGEEAPYLKVVHQVAVKAGGLKDSL TLVRLGTWGHFAFPSCGRLKEDSRYIFFMEPDANSTSRAPAAFRASFPFLETGRNLKKEV SRVLCRKLPPRLKEMKQESAAGSKLVLCRETSSEYSSLRFFKWFKNGNELNRKNKPNQ IKIQKPGKSELNRINKASLADSGEYMCKVISKLGNDASANITIVESNATSTSTTGTSHL VKCAEKEKTFVCVNGGECFMVKDLNPNRYLCKCPNEFTGDRCONYVMASFYSTSTPFLSL PE
아이소폼 10 (UniProt: Q02297-10) (서열번호: 99)	MEIYSPDMSEVAERSSSPSTQLSADPSLDGLPAEDMPEPQTDGRTPLGLVGLAVPCCA CLEAERLRGCINSEKICIVPILACLVLCLCIAGLKWVFDKIFEYDSDPHLDPGGLGQD PIISLDATAAASAVWVSSSEAYTSPVSRQSSSEVQVTVQGDKAIVSFSPSAAPTNRNIFA FSFLPSTAPSFSPSPTRNPEVVRTPKSATQPTTETNLQTAFLKSTSTSTTGTSHLVKCAEK EKTFCVNGGECFMVKDLNPNRYLCKCPNEFTGDRCONYVMASFYSTSTPFLSLPE
아이소폼 11 (UniProt: Q02297-11) (서열번호: 100)	MGKGRAGRVTGTALPRLKEMKQESAAGSKLVLCRETSSEYSSLRFFKWFKNGNELNRKN KPNQIKIQKPGKSELNRINKASLADSGEYMCKVISKLGNDASANITIVESNATSTSTGT TSHLVKCAEKEKTFVCVNGGECFMVKDLNPNRYLCKCPNEFTGDRCONYVMASFYKHLGI EFMEAEELYQKRVLTITIGICIALLVVGIMCVVAYCKTKKQRKKLHDLRLQSLRSENNMM NIANGPHHPNPPENVQLVNVQYVSKNVISSSEHIVERAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQT PSHSWSNGHTESILSESHSVIVMSSSVENSRHSSPTGGPRGLNGTGGPRECNISFLRHARE TPDSYRDSPHSERVYVSAAMTTFARMSPVDFHTPSSPKSPPEMSPFVSSMTVMSPMAVSF FMEERPLLLVTPPRLREKKFDDHHPQQFSSSFHHNPAHDSNSLPASPLRIVEDEEYETTQ EYEPAQEPVKKLANSSRAKRTKPNGHIANRLEVDNSTSSQSSNSESETEDERVGEDTPTFL IQNPLAASLEATPAFRLADSRTPNPAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
아이소폼 12 (UniProt: Q02297-12) (서열번호: 101)	MSEKKEGRGKGKGGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPRLKEMKQESAAGSKLVLCRETS SEYSSLRFFKWFKNGNELNRKNKPNQNIKIQRKPGKSELNRINKASLADSGEYMCKVISKLG DSASANITIVESNEIITGMPASTEGAYVSSSEPIRISVSTEGANTSSSTSTSTTGTSHLV KCAEKEKTFVCVNGGECFMVKDLNPNRYLCKCPNEFTGDRCONYVMASFYKAEELYQKRV LTITIGICIALLVVGIMCVVAYCKTKKQRKKLHDLRLQSLRSENNMMNIANGPHHPNPP ENVQLVNVQYVSKNVISSSEHIVERAETSFSSTSHYTSTAHHSTTVTQTFSHSWSNGHTES ILSESHSVIVMSSSVENSRHSSPTGGPRGLNGTGGPRECNISFLRHARETPDSYRDSPHSER

[0176]

[0177]

본원에 사용된 경우에, 용어 "NRG1"은 세포에 의해 자연적으로 발현되는 NRG1의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 1 (즉, 정규 서열)의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 3의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 4의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 6의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 7의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 8의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 9의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 10의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 11의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 12의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRG1 아이소폼 1, NRG1 아이소폼 2, NRG1 아이소폼 3, NRG1 아이소폼 4, NRG1 아이소폼 6, NRG1 아이소폼 7, NRG1 아이소폼 8, NRG1 아이소폼 9, NRG1 아이소폼 10, NRG1 아이소폼 11, 및 NRG1 아이소폼 12의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, NRG1의 상기-기재된 아이소폼은 본원에 "NRG1"로서 집합적으로 지칭된다.

[0178]

일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어

도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0179] 어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485, 예를 들면, miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0180] 본원에 기재된 경우에, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 특정 양태에서, 본 방법은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 miR-485 억제제는 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 수준을 증가시킨다.

[0181] *STMN2* 조절

[0182] 본원에 제공된 본 개시내용은 본 개시내용의 miR-485 억제제가, 예를 들면, 본원에 개시된 질환 또는 장애 (예를 들면, ALS, 참조)를 앓는 대상체에서 *STMN2*의 발현을 추가로 조절할 수 있음을 입증한다. 그러므로, 일부 양태에서, 본 개시내용은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 *STMN2* 단백질 및/또는 *STMN2* 유전자의 발현의 증가 방법을 제공한다. 특정 양태에서, miR-485 활성 억제하기는 대상체에서 *STMN2* 단백질 및/또는 *STMN2* 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0183] 스타스민-2는 인단백질의 스타스민 계열의 구성원이고 인간에서 *STMN2* 유전자에 의해 인코딩된다. 스타스민 단백질은 미세소관 역학 및 신호 전달에서 기능한다. 인코딩된 단백질은 뉴런성 성장에서 조절 역할을 하고 골형성에 관여되는 것으로 또한 생각된다. *STMN2* 유전자는 인간에서 염색체 8 (NC_000008.11의 뉴클레오티드 79,611,117 내지 79,666,162)에 위치된다. *STMN2* 유전자, 및 이의 인코딩된 단백질의 동의어는 알려지고 "SCG10" 및 "SCGN10"을 포함한다.

[0184] 대안적 스플라이싱에서 비롯하는, 인간 *STMN2* 단백질의 적어도 2개 알려진 아이소폼이 있다. *STMN2* 아이소폼 1 (UniProt 식별자: Q93045-1)은 길이가 179개 아미노산이고 정규 서열 (서열번호: 102)로서 선정되었다. *STMN2* 아이소폼 2 (UniProt 식별자: Q93045-2)는 길이가 187개 아미노산이고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 161-179: ERHAAEVRNKKELQVELSG → LVKFISSELKESIESQFLELQREGEKQ (서열번호: 103).

[0185] 하기 표 5는 *STMN2* 단백질에 대하여 아미노산 서열을 제공한다.

표 5. *STMN2* 단백질 서열

아이소폼 1 (UniProt: Q93045-1) (서열번호: 102)	MAKTAMAYKERMKELSMLSLICSCFYPEPRNINIYTYDDMEVKQINKRASGQAFELILKP PSPISEAPRTLASPKKKDLSEELIQQKLEAAEERRKSQEAQVLKQLAEKREHEREVLQFA LEENNNFSKMAEEKLILKMEQIKENREANLAAIIRLQEKERHAAEVRNKKELQVELSG
아이소폼 2 (UniProt: Q93045-2) (서열번호: 103)	MAKTAMAYKERMKELSMLSLICSCFYPEPRNINIYTYDDMEVKQINKRASGQAFELILKP PSPISEAPRTLASPKKKDLSEELIQQKLEAAEERRKSQEAQVLKQLAEKREHEREVLQFA LEENNNFSKMAEEKLILKMEQIKENREANLAAIIRLQEKLVKFISSELKESIESQFLEL QREGEKQ

[0186]

[0187] 본원에 사용된 경우에, 용어 "*STMN2*"는 세포에 의해 자연적으로 발현되는 *STMN2*의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *STMN2* 아이소폼 1 (즉, 정규 서열)의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *STMN2* 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 *STMN2* 아이소폼 1 및 *STMN2* 아이소폼 2의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, *STMN2*의 상기-기재된 아이소폼은 본원에 "*STMN2*"로서 집합적으로 지칭된다.

[0188] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응

하는 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0189] 어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485, 예를 들면, miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0190] 본원에 기재된 경우에, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 특정 양태에서, 본 방법은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 miR-485 억제제는 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 수준을 증가시킨다.

[0191] NRXN1 조절

[0192] 본원에 제공된 본 개시내용은 본 개시내용의 miR-485 억제제가, 예를 들면, 본원에 개시된 질환 또는 장애 (예를 들면, ALS, 참조)를 앓는 대상체에서 NRXN1의 발현을 추가로 조절할 수 있음을 입증한다. 그러므로, 일부 양태에서, 본 개시내용은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현의 증가 방법을 제공한다. 특정 양태에서, miR-485 활성 억제하기는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현을 증가시킨다.

[0193] 뉴렉신 1은 단백질의 뉴렉신 계열의 구성원이고 인간에서 NRXN1 유전자에 의해 인코딩된다. 뉴렉신은 척추동물 신경계에서 세포 부착 분자 및 수용체로 기능하는 단백질의 한 계열이다. 이들은, 신경전달물질이 적절하게 방출되도록 하기 위해, 칼슘 채널 및 소포 세포외배출의 커플링 기전을 통해서 통신에 연루된다. NRXN1 유전자는 인간에서 염색체 2 (NC_000002.12의 뉴클레오타이드 49,918,503 내지 51,032,536)에 위치된다. NRXN1 유전자, 및 이의 인코딩된 단백질의 동의어는 알려지고 "뉴렉신 1 알파", "뉴렉신 1 베타", "PTHSL2", "SCZD17", 및 "Hs.22998"을 포함한다.

[0194] 대안적 프로모터 활용에서 비롯하는 인간 NRXN1 단백질의 2개 주요 아이소폼이 있다: NRXN1-알파 및 NRXN1-베타.

[0195] NRXN1-알파 단백질 경우에, 대안적 스플라이싱에서 비롯하는 적어도 4개 알려진 아이소폼이 있다. NRXN1 아이소폼 1a (UniProt 식별자: Q9ULB1-1)는 1,477개 아미노산 길이이고 정규 서열 (서열번호: 104)로서 선정되었다. NRXN1 아이소폼 2a (UniProt 식별자: Q9ULB1-2)는 1,496개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: (i) 379-386: 누락; (ii) 1239-1239: A → AGNNDNERLAIRQRIPYRLGRVDEWLLDK; 및 (iii) 1373-1375: 누락 (서열번호: 105). NRXN1 아이소폼 3a (UniProt 식별자: Q9ULB1-3)은 1,547개 아미노산 길이이고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: (i) 258-258: E → EIKFGLQCVLPVLLHDNDQGYCCINTAKPLTEK; (ii) 386-386: M → MVNKLHCS; 및 (iii) 1239-1239: A → AGNNDNERLAIRQRIPYRLGRVDEWLLDK (서열번호: 106). NRXN1 아이소폼 4 (UniProt 식별자: Q9ULB1-4)는 길이가 139개 아미노산이고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: (i) 1-1335: 누락; (ii) 1336-1344: GKPPTKEPI → MDMRWHCEN; 및 (iii) 1373-1375: 누락 (서열번호: 107).

[0196] NRXN1-베타 단백질 경우에, 대안적 스플라이싱에서 비롯하는 적어도 2개 알려진 아이소폼이 있다. NRXN1 아이소폼 1b (UniProt 식별자: P58400-2)는 길이가 472개 아미노산이고 정규 서열 (서열번호: 108)로서 선정되었다. NRXN1 아이소폼 3b (UniProt 식별자: P58400-1)는 442개 아미노산으로 이루어지고 다음과 같이 정규 서열과 상이하다: 205-234: 누락 (서열번호: 109).

[0197] 하기 표 6 및 7은 NRXN1 단백질에 대하여 아미노산 서열을 제공한다.

표 6. NRXN1-알파 단백질 서열

아이소폼 1a (UniProt 식별자: Q9ULB1-1) (서열번호: 104)	MGTALLQRGCGFLCLSLLLGCAELGSGLEFPGAEGQWTRFPKWNACCESEMSFQLKT RSARGVLVLYFDDEGFCDFLELILTRGGRLQLSFSIFCAEPATLLADTFVNDGAWHSVRIR RQFRNTTLFLIDQVEAKWVEVKSKRRDMTVFSGLFVGGLPELRAAALKLTLASVREREFF KGWIRDVVRVNSSQVLPVDSGEVKLDDEPPNSGGGSPCEAGEEGGVCLNGGVCSSVDDQ AVCDCSRTGFRGKDCSQEDNNVEGLAHLMMGDQGKSKGKEEYIATFKGSEYFCYDLSQNP IQSSSDIEITLSFKTLQRNGLMLHTGKSADYVNLALKNGAVSLVINLGSAGFEALVEPVNG KFENDNAHWDVKVTRNLRQHSIGHAMVTISVDGILTTTGYTQEDYTMGLSDDDFFYVGGSP STADLPSSPVSNNFMGCLKEVYKNNVDRLRLSLAKQGDPMKIHGVAFAKCNVATLD PITFETPESFISLEPKWNAKKTGSISFDFTTEPNGLILFSGHGKPRHQKDAKHPQMIKVDF FAIEMLDGHLVLLDLMGSGGTIKIKALLKKVNDGEWYHVDQFQDGRSGTISVNTLRTPTA PGESEILDLDDELYLGGLPENKAGLVFPTEVWTALLNYGYVGCIRDLFIDGQSKDIRQMA EVQSTAGVKPSCSKETAKPCLSNPCKNNGMCRDGNWNRVYVDCSGTGYLGRSCEREATVLS YDGSFMFMKIQLPVVMHTEAEDVSLRFRSQRAYGILMATTSRDSADTLRLLELDAGRVKLT VNDLCIRINCNSKGPETLFAGYNLNDNEWHTVRVVRGKSLKLTVDQDQAMTGQAGDHT RLEFHNIEGTIITERRYLSSVPSNFIGHLQSLTFNGMAYIDLCKNGDIDYCELNARFGFR NIIADPVTFFTKSSYVALATLQAYTSMHLFFQFKTTSLDGLILYNSGDGNDFFIVVELVKG YLHYVFDLNGANLIKSSNKPLNDNQWHNVMISRDTSNLHTVKIDTKITQTITAGARNL DLKSDLYIGGVAKETYSKLPKLVHAKGEGFQGLASVDLNGRLPDLISDALFCNGQIERGC EGPSTTCQEDSCSNQGVCLQQWDGFSQDCSMTSFSGLPLCNDPGTTYIFSKGGGQITYKWP PNDRPSTRADRLAIGFSTVQKEAVLVRVDSSSGLGDYLELHIHQGKIGVKFNVTDDIAI EESNAIINDGKYHVVRFRSGGNATLQVDSWPFVIERYPAGRQLTIFNSQATIIIGGKEQG QPFQGLSGLLYNGLKVLNMAAENDANIAIVGNVRLVGEVPSMTTESTATAMQSEMSTS IMETTTTLATSTARRGKPTKEPISQTTDDILVASAECPSDDEDIDPCEPSSGGLANPTR AGGREPYPGSAEVIRESSSTTGMVVGIVAAAAALCILILLYAMYKYRNRDEGSYHVDESRN YISNSAQSNAGAVVKEKQPSAKSSNKNKNKDKKEYV
아이소폼 2a (UniProt 식별자: Q9ULB1-2) (서열번호: 105)	MGTALLQRGCGFLCLSLLLGCAELGSGLEFPGAEGQWTRFPKWNACCESEMSFQLKT RSARGVLVLYFDDEGFCDFLELILTRGGRLQLSFSIFCAEPATLLADTFVNDGAWHSVRIR RQFRNTTLFLIDQVEAKWVEVKSKRRDMTVFSGLFVGGLPELRAAALKLTLASVREREFF KGWIRDVVRVNSSQVLPVDSGEVKLDDEPPNSGGGSPCEAGEEGGVCLNGGVCSSVDDQ AVCDCSRTGFRGKDCSQEDNNVEGLAHLMMGDQGKSKGKEEYIATFKGSEYFCYDLSQNP IQSSSDIEITLSFKTLQRNGLMLHTGKSADYVNLALKNGAVSLVINLGSAGFEALVEPVNG KFENDNAHWDVKVTRNLRQVTISVDGILTTTGYTQEDYTMGLSDDDFFYVGGSPSTADLP SSPVSNNFMGCLKEVYKNNVDRLRLSLAKQGDPMKIHGVAFAKCNVATLDPTTFETPE SFISLFPKWNKKTGSISFDFTTEPNGLILFSGHGKPRHQKDAKHPQMIKVDFFAIEMLDG HLVLLDLMGSGGTIKIKALLKKVNDGEWYHVDQFQDGRSGTISVNTLRTPTAPGESEILD LDDELYLGGLPENKAGLVFPTEVWTALLNYGYVGCIRDLFIDGQSKDIRQMAEVQSTAGV KPSCSKETAKPCLSNPCKNNGMCRDGNWNRVYVDCSGTGYLGRSCEREATVLSYDGSFMFMK IQLPVVMHTEAEDVSLRFRSQRAYGILMATTSRDSADTLRLLELDAGRVKLTVNLDLCIRIN CNSKSGPETLFAGYNLNDNEWHTVRVVRGKSLKLTVDQDQAMTGQAGDHTRLEFHNIE GTIITERRYLSSVPSNFIGHLQSLTFNGMAYIDLCKNGDIDYCELNARFGFRNIIADPVT FFTKSSYVALATLQAYTSMHLFFQFKTTSLDGLILYNSGDGNDFFIVVELVKGYLHYVFDL NGANLIKSSNKPLNDNQWHNVMISRDTSNLHTVKIDTKITQTITAGARNLCLKSDLYI GGVAKETYSKLPKLVHAKGEGFQGLASVDLNGRLPDLISDALFCNGQIERGCEGPSTTCQ EDSCSNQGVCLQQWDGFSQDCSMTSFSGLPLCNDPGTTYIFSKGGGQITYKWP PNDRPSTRADRLAIGFSTVQKEAVLVRVDSSSGLGDYLELHIHQGKIGVKFNVTDDIAIEESNAI INDGKYHVVRFRSGGNATLQVDSWPFVIERYPAGNNDNERLAIRQIRIPYRLGRVVDWLLD KGRQLTIFNSQATIIIGGKEQGQPFQGLSGLLYNGLKVLNMAAENDANIAIVGNVRLV GEVPSMTTESTATAMQSEMSTSIMETTTTLATSTARRGKPTKEPISQTTDDILVASAEC PSDDEDIDPCEPSSANPTRAGGREPYPGSAEVIRESSSTTGMVVGIVAAAAALCILILLYA MYKYRNRDEGSYHVDESRNYISNSAQSNAGAVVKEKQPSAKSSNKNKNKDKKEYV
아이소폼 3a (UniProt	MGTALLQRGCGFLCLSLLLGCAELGSGLEFPGAEGQWTRFPKWNACCESEMSFQLKT RSARGVLVLYFDDEGFCDFLELILTRGGRLQLSFSIFCAEPATLLADTFVNDGAWHSVRIR RQFRNTTLFLIDQVEAKWVEVKSKRRDMTVFSGLFVGGLPELRAAALKLTLASVREREFF KGWIRDVVRVNSSQVLPVDSGEVKLDDEPPNSGGGSPCEAGEEGGVCLNGGVCSSVDDQ AVCDCSRTGFRGKDCSQEIKFGLQCVLPVLLHDNDQGRYCCINTAKPLTEKDNNEGLAH

[0198]

식별자: Q9ULB1-3) (서열번호: 106)	LMMGDDQKSKGKEEYIATFKGSEYFCYDLSONPIQSSSDEITLSFKTLQRNGLMLHTGKS ADYVNLALKNGAVSLVINLGSAGFEALVEPVNGKFNDNAWHDVKVTRNLQRHSGIGHAMV NKLHCSVTIISVDGILTTTGYTQEDYTMLGSDDDFFYVGGSPSTADLPSSPVSNFMGCLKE VVYKNDVRLELSRLAKQSDPKMKIHGVVAFKCNVATLDPTTETPESFISLPKWNKK TGSISGDFRTTEPNGLILFSGHKPRHQKDAKHPQMIKVDFFAIEMLDGHLYLLDMDGSGT IKIKALLKKVNDGEWYHVDQFQDGRSGTISVNTLRTPYTAPGESEILDLDDELVLGGLPE NKAGLVFPTEVWTALLNYGYVGCIRDLFIDGQSKDIRQMAEVQSTAGVKPSCSKETAKPC LSNPCKNNGMCRDGNRYVDCDSGTGYLGRSCEREATVLSYDGSFMFKIQLPVVMHTEAE DVSRLFRSQRAYGILMATTSRDSADTLRLLELDAGRVLKTVNLDCIRINCNSKGPETLFA GYNLNDNEWHTVVRVRRGKSLKLTVDQDQAMTGMAGDHTRLEFHNIEGTGIITERRYLSS VPSNFIGHLQSLTFNGMAYIDLCKNGDIDYCELNARFGFRNIADPVTFTKSSYVALAT LQAYTSMHLFFQFKTSLDGLILYNSGDGNDFIIVVELVKGYLHYVFDLGNGANLIKSSN KPLNDNQWHNVMSIRDTSNLHTVKIDTKITQTITAGARNLDLKSPLYIGGVAKETKSLP KLIVHAKGEGFQGLASVDLNGRLPDLISDALFCNGQIERGCEPSTTCQEDSCSNQGVCLQ QWDGFSKDCSMTSFGPLCNDPGTTYIFSKGGGQITYKWPFPNDRPSTRADRLAIGFSTVQ KEAVLVRVDSSSGLGDYLELHIHQKIGVKFNVGTDDIAIEESNAIINDGKYHVVRFTRS GGNATLQVDSWFPVIERYPAGNNDNERLAIAQRIPYRLGRVVDWLLDKGRQLTIFNSQA TIIIGGKEQGQPFQGLSGLYNGLVNMAAENDANIAIVGNVRLVGEVPSMTTESTA TAMQSEMSTSIMETTTTLATSTARRGKPTKEPISQTTDDILVASAECPSDDEDIDPCEP SSGGGLANPFRAGGREPYPGSAEVIRESSSTTGMVVGIVAAAALCILILLYAMYKYRNRDE GSYHVDESRYNISNSAQSNAGVVKQKQPSAKSSNKNKNKDKKEYYV
아이소폼 4a (UniProt 식별자: Q9ULB1-4) (서열번호: 107)	MDMRWHCENSQTTDDILVASAECPSDDEDIDPCEPSSANPFRAGGREPYPGSAEVIRESS STTGMVVGIVAAAALCILILLYAMYKYRNRDEGSYHVDESRYNISNSAQSNAGVVKQKQ PSAKSSNKNKNKDKKEYYV

표 7. NRXN1-베타 단백질 서열

아이소폼 1b (UniProt 식별자: P58400-2) (서열번호: 108)	MYQRMRLRCGAELGSPGGGGGGGGGGAGGRLALLWIVPLTSLGGLGVANGASSLGAHHIH HFHGSKKHHSVPPIAIYRSPASLRGGHAGTTYIFSKGGGQITYKWPFPNDRPSTRADRLAIG FSTVQKEAVLVRVDSSSGLGDYLELHIHQKIGVKFNVGTDDIAIEESNAIINDGKYHV RFTRSGGNATLQVDSWFPVIERYPAGNNDNERLAIAQRIPYRLGRVVDWLLDKGRQLTI FNSQATIIIGGKEQGQPFQGLSGLYNGLVNMAAENDANIAIVGNVRLVGEVPSMT TESTATAMQSEMSTSIMETTTTLATSTARRGKPTKEPISQTTDDILVASAECPSDDEDI DPCEPSSGGGLANPFRAGGREPYPGSAEVIRESSSTTGMVVGIVAAAALCILILLYAMYKY RNRDEGSYHVDESRYNISNSAQSNAGVVKQKQPSAKSSNKNKNKDKKEYYV
아이소폼 3b (UniProt 식별자: P58400-1) (서열번호: 109)	MYQRMRLRCGAELGSPGGGGGGGGGGAGGRLALLWIVPLTSLGGLGVANGASSLGAHHIH HFHGSKKHHSVPPIAIYRSPASLRGGHAGTTYIFSKGGGQITYKWPFPNDRPSTRADRLAIG FSTVQKEAVLVRVDSSSGLGDYLELHIHQKIGVKFNVGTDDIAIEESNAIINDGKYHV RFTRSGGNATLQVDSWFPVIERYPAGRQLTIFNSQATIIIGGKEQGQPFQGLSGLYNGLV KVLNMAAENDANIAIVGNVRLVGEVPSMTTESTATAMQSEMSTSIMETTTTLATSTARR GKPTKEPISQTTDDILVASAECPSDDEDIDPCEPSSGGGLANPFRAGGREPYPGSAEVIR ESSSTTGMVVGIVAAAALCILILLYAMYKYRNRDEGSYHVDESRYNISNSAQSNAGVVK QKQPSAKSSNKNKNKDKKEYYV

본원에 사용된 경우에, 용어 "NRXN1"은 세포에 의해 자연적으로 발현되는 NRXN1의 임의의 변이체 또는 아이소폼을 포함한다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 1a의 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 2a 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 3a 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 4a 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 1b 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 3b 발현을 증가시킬 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 NRXN1 아이소폼 1a, NRXN1 아이소폼 2a, NRXN1 아이소폼 3a, NRXN1 아이소폼 4a, NRXN1 아이소폼 1b, 및 NRXN1 아이소폼 3b의 발현을 증가시킬 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, NRXN1의 상기-기재된 아이소폼은 본원에 "NRXN1"로서 집합적으로 지칭된다.

일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 만큼 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현을 증가시킨다.

- [0203] 어느 하나의 이론에 얽매이지 않고, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 miR-485, 예를 들면, miR-485-3p의 발현 및/또는 활성을 감소시킴으로써 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현을 증가시킨다.
- [0204] 본원에 기재된 경우에, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 발현을 증가시킬 수 있다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 치료를 필요로 하는 대상체에서 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 특정 양태에서, 본 방법은 miR-485 활성을 억제시키는 화합물 (즉, miR-485 억제제)을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 miR-485 억제제는 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 수준을 증가시킨다.
- [0205] 본 개시내용으로부터 명백할 바와 같이, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 임의의 질환 또는 병태는 본 개시내용으로 치료될 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 CD36 단백질의 및/또는 CD36 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 임의의 질환 또는 병태 치료하기에 유용할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 PGC1- α 단백질 및/또는 PGC1- α 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 또한 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 또한 사용될 수 있다.
- [0206] 일부 양태에서, 그러한 단백질 및/또는 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 일부 양태에서, 그러한 단백질 및/또는 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태는 하기로부터 선택된 질환 또는 병태가 아니다: 알츠하이머병, 파킨슨병, 자폐 스펙트럼 장애, 정신 지체, 발작, 뇌졸중, 척수 부상, 또는 이들의 임의의 조합.
- [0207] 일부 양태에서, 본 개시내용으로 치료될 수 있는 ALS는 산발성 ALS, 가족성 ALS, 또는 양쪽을 포함한다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "산발성" ALS는 ALS 발생의 임의의 가족력과 연관되지 않는 ALS를 지칭한다. ALS 진단의 대략적으로 약 90% 이상은 산발성 ALS에 대한 것이다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "가족성" ALS는 가족 내에서 1회 초과 발생하는 ALS를 지칭하여, 질환에 대한 유전적 요소를 시사한다. 일부 양태에서, 본 개시내용으로 치료될 수 있는 ALS는 원발성 측삭 경화증(PLS)을 포함한다. PLS는 팔과 다리의 상부 운동 뉴런에 영향을 줄 수 있다. 하지만, 명백한 PLS가 있는 사람의 75% 초과는 증상 발병의 4년 이내에 더 낮은 운동 뉴런 징후를 나타내어, PLS의 확실한 진단이 그 때까지 내려질 수 없음을 의미한다. PLS는, 진행 속도가 더 느리고, 기능 저하가 더 적고, 호흡 능력에 영향을 미치지 않고, 체중 감소가 덜 심각하기 때문에, 고전적 ALS보다 예후가 좋다. 일부 양태에서, ALS는 진행성 근위축증 (PMA)을 포함한다. PMA는 팔과 다리의 하부 운동 뉴런에 영향을 줄 수 있다. PMA가 고전적 ALS보다 평균적으로 더 긴 생존과 연관되어도, 시간이 지남에 따라 여전히 다른 척수 영역으로 진행하여, 결국 호흡 부전 및 사망으로 이어진다. 상부 운동 뉴런 징후는 PMA의 과정에서 늦게 나타날 수 있으며, 이 경우 진단은 고전적 ALS로 변화될 수 있다.
- [0208] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 PGC1- α 단백질 및/또는 PGC1- α 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 NRG1 단백질 및/또는 NRG1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 STMN2 단백질 및/또는 STMN2 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 NRXN1 단백질 및/또는 NRXN1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 그러한 증상의 비-제한 예는 하기 기재된다.
- [0209] 본원에 기재된 경우에, SIRT1, CD36, PGC1- α , NRG1, STMN2, 및/또는 NRXN1의 비정상적 발현과 연관된 질환 또

는 장애는 근위축성 측삭 경화증(ALS)이다. 따라서, 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 ALS와 연관된 하나 이상의 증상을 개선할 수 있다. 증상의 비-제한 예는 걷거나 정상적인 일상 활동을 하는데 어려움; 걸려 넘어짐; 팔다리의 쇠약; 분명하지 않은 말투; 삼키는 문제; 근육 경련 및 경련; 부적절한 울음, 웃음, 또는 하품; 치매; 인지 및 행동 변화; 그리고 이들의 조합을 포함한다.

[0210] 일부 양태에서, 대상체에게 miR-485 억제제 투여하기는 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체의 하나 이상의 사지의 체력을 증가시킬 수 있다. 가령, 일부 양태에서, 연장된 기간 동안 물체 (예를 들면, 매달린 줄 또는 장대)를 잡는 대상체의 능력은 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 상응하는 값)와 비교하여 증가된다. 일부 양태에서, 대상체가 물체 (예를 들면, 매달린 줄 또는 장대)를 잡을 수 있는 기간은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상 만큼 증가된다.

[0211] 일부 양태에서, 대상체에게 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 상응하는 개별 대상체에서 질환 발병)와 비교하여 질환 발병을 지연시킬 수 있다. 일부 양태에서, ALS의 질환 발병은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상 만큼 지연된다. 일부 양태에서, ALS의 질환 발병은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않은 대상체)와 비교하여 적어도 약 10일, 적어도 약 20일, 적어도 약 30일, 적어도 약 40일, 적어도 약 50일, 적어도 약 60일, 적어도 약 70일, 적어도 약 80일, 적어도 약 90일, 적어도 약 100일, 적어도 약 150일, 적어도 약 200일, 적어도 약 250일, 적어도 약 1년, 적어도 약 2년, 적어도 약 3년, 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년 또는 그 이상 만큼 지연된다.

[0212] 일부 양태에서, 대상체에게 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 인지 증상)와 비교하여 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 하나 이상의 인지 증상을 개선할 수 있다.

[0213] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 만큼 대상체에서 ALS의 하나 이상의 증상 (예를 들면, 넘어짐, 손으로 물건을 잡기 어려움, 불명확한 말, 삼키는 문제, 근육 경련, 자세 악화, 머리를 들기 힘든 시간, 근육 경직, 또는 이들의 임의의 조합)의 발생 또는 발생의 위험을 감소시킨다.

[0214] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 식세포작용적 활성)와 비교하여 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 (예를 들면, CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킴으로써) 스캐빈저 세포 (예를 들면, 아교 세포)의 식세포작용적 활성을 증가시킨다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 뉴런의 수지상 척추 밀도를 증가시킨다.

[0215] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 신경 발생)와 비교하여 (예를 들면, CD36 단백질 및/또는 CD36 유전자의 발현을 증가시킴으로써) (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 신경발생을 증가시킨다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "신경발생"은 뉴런이 창출되는 공정을 지칭한다. 신경발생은 신경 줄기 및 전구 세포의 증식, 이들 세포의 새로운 신경 세포 유형으로의 분화, 뿐만 아니라 새로운 세포의 이동 및 생존을 포괄한다. 본 용어는 정상 발달 동안, 주로 출생전 및 주산기 발달 동안 발생하는 때 신경발생, 뿐만 아니라 질환, 손상 또는 치료적 개입 이후 발생하는 신경 세포 재생을 포함하기 위한 것이다. 성인 신경발생은 또한 "신경" 또는 "신경" 재생으로 명명된다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-

485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 신경발생을 증가시킨다.

[0216] 일부 양태에서, 신경발생 증가하기 및/또는 유도하기는 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 증식, 분화, 이동, 및/또는 생존과 연관된다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 대상체에서 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증식을 증가시킬 수 있다. 특정 양태에서, 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증식은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 증가된다. 일부 양태에서, 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 생존은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 증가된다.

[0217] 일부 양태에서, 신경발생 증가하기 및/또는 유도하기는 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 증가된 수와 연관된다. 특정 양태에서, 신경 줄기 세포 및/또는 전구 세포의 수는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 증가된다.

[0218] 일부 양태에서, 신경발생 증가하기 및/또는 유도하기는 증가된 축삭돌기, 수상돌기, 및/또는 시냅스 발달과 연관된다. 특정 양태에서, 축삭돌기, 수상돌기, 및/또는 시냅스 발달은 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 증가된다.

[0219] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 신경염증)와 비교하여 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 (예를 들면, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현을 증가시킴으로써) 신경염증을 감소시킨다. 특정 양태에서, miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 만큼 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 신경염증을 감소시킨다. 일부 양태에서, 감소된 신경염증은 염증성 매개체의 감소된 양을 생산하는 아교 세포를 포함한다. 따라서, 특정 양태에서, (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에게 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 만큼 아교 세포에 의해 생산된 염증성 매개체의 양을 감소시킨다. 일부 양태에서, 아교 세포에 의해 생산된 염증성 매개체는 TNF- α 를 포함한다. 일부 양태에서, 염증성 매개체는 IL-1 β 를 포함한다. 일부 양태에서, 아교 세포에 의해 생산된 염증성 매개체는 양쪽 TNF- α 및 IL-1 β 를 포함한다.

[0220] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 (예를 들면, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 발현을 증가시킴으로써) 자가포식을 증가시킨다. 본원에 사용된 경우에, 용어 "자가포식"은 세포 항상성을 유지하기 위해 수명이 긴 단백질, 단백질 응집체, 뿐만 아니라 손상된 세포소기관의 분해를 담당하는 세포성 스트레스 반응 및 생존 경로를 지칭한다. 일부 양태에서, (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에게 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적

어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 자가포식을 증가시킨다.

[0221] 당업계에서 알려지고 본원에 기재된 대로, ALS 환자는 특정 운동 및/또는 비-운동 증상을 나타낸다. 가령, ALS와 연관된 운동 증상의 비-제한 예는 근육 쇠약 (예를 들면, 다리의 쇠약, 펜이나 컵 잡기 어려움, 머리 위로 팔 들기 어려움, 손이나 손가락으로 미세한 운동을 할 때 서투름, 호흡 곤란), 근육 위축, 근섬유다발수축 (즉, 근육의 짧은, 자발적, 통제되지 않은 경련), 강직 (즉, 근육의 장기간, 통제할 수 없는 수축, 긴장 및 경직으로 이어짐), 구음 장애 (즉, 입과 안면 근육을 움직일 수 없기 때문에, 느리고 불명확한 언어), 연하 곤란 (즉, 삼키지 못함), 및 이들의 조합을 포함한다. ALS와 연관된 비-운동 증상의 비-제한 예는 인지 장애, 감정 실금 (PBA) (즉, 사회적 상황에서 부적절해 보이는 웃음 또는 울음의 비자발적이고 통제할 수 없는 에피소드), 또는 양쪽을 포함한다.

[0222] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 상응하는 운동 증상)와 비교하여 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 하나 이상의 운동 증상을 개선한다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 하나 이상의 운동 증상을 개선한다.

[0223] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, 투여하기에 앞서 대상체에서 상응하는 비-운동 증상)와 비교하여 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 하나 이상의 비-운동 증상을 개선한다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제 투여하기는 참조 (예를 들면, miR-485 억제제의 투여를 받지 않았던 대상체)와 비교하여 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 100%, 적어도 약 150%, 적어도 약 200%, 적어도 약 250%, 또는 적어도 약 300% 또는 그 이상만큼 (예를 들면, ALS를 앓는) 대상체에서 하나 이상의 비-운동 증상을 개선한다.

[0224] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 당업계에서 알려진 임의의 적합한 루트에 의해 투여될 수 있다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 팔호로, 근육내로, 피하로, 안과, 정맥내로, 복강내로, 피내로, 안와내로, 뇌내로, 두개내로, 뇌실내로, 척수내로, 뇌실내, 척수강내로, 인트라시스테말리, 낭내로, 종양내로, 또는 이들의 조합으로 투여된다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 뇌실내로 (ICV) 투여된다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 정맥내로 투여된다.

[0225] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 하나 이상의 추가의 치료적 제제와 조합으로 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 추가의 치료적 제제 및 miR-485 억제제는 동시에 투여된다. 특정 양태에서, 추가의 치료적 제제 및 miR-485 억제제는 순차적으로 투여된다.

[0226] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제의 투여는 임의의 역효과를 초래하지 않는다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 체중에 불리하게 영향을 주지 않는다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 대상체에게 투여된 때 증가된 사망률을 초래하지 않거나 병리학적 이상을 야기시키지 않는다.

[0227] **III. 본 개시내용에 유용한 miRNA-485 억제제**

[0228] miR-485 활성을 억제시킬 수 있는 화합물 (miR-485 억제제)이 본원에 개시된다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 적어도 하나의 miR-485 결합 부위를 포함하는 뉴클레오티드 분자를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드 분자는 단백질을 인코딩하지 않는다. 본원에 기재된 경우에, 일부 양태에서, miR-485 결합 부위는 표적 miRNA 핵산 서열 (즉, miR-485)에 적어도 부분적으로 상보적이어서, miR-485 억제제는 miR-485 핵산 서열에 하이브리드화한다.

[0229] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR 억제제의 miR-485 결합 부위는 miR-485의 핵산 서열에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서

열 상보성을 갖는다. 특정 양태에서, miR-485 결합 부위는 miR-485의 핵산 서열에 완전히 상보적이다.

[0230] miR-485 헤어핀 전구체는 양쪽 miR-485-5p 및 miR-485-3p를 생성할 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 "miR-485"는 달리 특정되지 않는 한 양쪽 miR-485-5p 및 miR-485-3p를 포괄한다. 인간 성숙한 miR-485-3p는 서열 5'-GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU-3' (서열번호: 1; miRBase 수탁 번호 MIMAT0002176)를 갖는다. miR-485-3p 5'-UCAUACA-3' (서열번호: 49)의 5' 말단 하위서열은 씨드 서열이다. 인간 성숙한 miR-485-5p는 서열 5'-AGAGGCGGCCGUGAUGAAUUC-3' (서열번호: 33; miRBase 수탁 번호 MIMAT0002175)를 갖는다. miR-485-5p 5'-GAGGCUG-3' (서열번호: 50)의 5' 말단 하위서열은 씨드 서열이다.

[0231] 당업자에게 명백할 바와 같이, 인간 성숙한 miR-485-3p는 다른 종의 것에 상당한 서열 유사성을 갖는다. 가령, 마우스 성숙한 miR-485-3p는 5'- 및 3'- 말단의 각각에서 단일 아미노산에 의해 인간 성숙한 miR-485-3p와 상이하다 (즉, 5'-말단에서 인여 "A" 및 3'-말단에서 누락 "C"를 갖는다). 마우스 성숙한 miR-485-3p는 하기 서열: 5'-AGUCAUACACGGCUCUCCUCUC-3' (서열번호: 34; miRBase 수탁 번호 MIMAT0003129; 밑줄친 부분은 인간 성숙한 miR-485-3p와 중복에 해당함)을 갖는다. 마우스 성숙한 miR-485-5p에 대한 서열은 인간의 것과 동일하다: 5'-agaggcuggccgugaugaauuc-3' (서열번호: 33; miRBase 수탁 번호 MIMAT0003128). 서열에서의 유사성 때문에, 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 하나 이상의 종으로부터 miR-485-3p 및/또는 miR-485-5p를 결합시킬 수 있다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 양쪽 인간 및 마우스로부터 miR-485-3p 및/또는 miR-485-5p에 결합할 수 있다.

[0232] 일부 양태에서, miR-485 결합 부위는 miR-485-3p의 서열 (또는 이의 하위서열)에 상보적 (예를 들면, 완전히 상보적)인 단일-가닥 폴리뉴클레오티드 서열이다. 일부 양태에서, miR-485-3p 하위서열은 씨드 서열을 포함한다. 따라서, 특정 양태에서, miR-485 결합 부위는 서열번호: 49에서 제시된 핵산 서열에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 상보성을 갖는다. 특정 양태에서, miR-485 결합 부위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 미스매치들을 제외하고 miR-485-3p에 상보적이다. 추가 양태에서, miR-485 결합 부위는 서열번호: 1에서 제시된 핵산 서열에 완전히 상보적이다.

[0233] 일부 양태에서, miR-485 결합 부위는 miR-485-5p의 서열 (또는 이의 하위서열)에 상보적 (예를 들면, 완전히 상보적)인 단일-가닥 폴리뉴클레오티드 서열이다. 일부 양태에서, miR-485-5p 하위서열은 씨드 서열을 포함한다. 특정 양태에서, miR-485 결합 부위는 서열번호: 50에서 제시된 핵산 서열에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 서열 상보성을 갖는다. 특정 양태에서, miR-485 결합 부위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 미스매치들을 제외하고 miR-485-5p에 상보적이다. 추가 양태에서, miR-485 결합 부위는 서열번호: 35에서 제시된 핵산 서열에 완전히 상보적이다.

[0234] miRNA의 씨드 영역은 표적 mRNA와 단단한 이중체를 형성한다. 대부분의 miRNA는 표적 mRNA의 3' 미번역된 영역(UTR)과 불완전하게 염기-짝짓기하고, miRNA의 5' 근위 "씨드" 영역은 대부분의 짝짓기 특이성을 제공한다. 임의의 이론에 얽매이지 않고, (씨드 서열을 포괄하는) 처음 9개 miRNA 뉴클레오티드가 더 큰 특이성을 제공하는 반면 이 영역의 miRNA 리보뉴클레오티드 3'가 더 낮은 서열 특이성을 허용하고 따라서 더 높은 정도의 미스매치된 염기 짝짓기를 용인한다고 믿어지고, 위치 2-7이 가장 중요하다. 따라서, 본 개시내용의 특이적 양태에서, miR-485 결합 부위는 miR-485의 씨드 서열의 전체 길이에 걸쳐 완전히 상보적 (즉, 100% 상보적)인 하위서열을 포함한다.

[0235] 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 miRNA 서열 및 miRNA 결합 서열은, 비제한적으로, 본원에 제공된 서열 목록에서 서열들의 전부 또는 한 부분, 뿐만 아니라 miRNA 전구체 서열, 또는 이들 miRNA의 하나 이상의 보체를 포함한다. 이름으로 특정 miRNA 또는 miRNA 결합 부위를 포함하는 본 개시내용의 임의의 양태는 서열이 특정된 miRNA 서열 또는 이의 상보적 서열의 성숙한 서열에 적어도 약 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 71%, 적어도 약 72%, 적어도 약 73%, 적어도 약 74%, 적어도 약 75%, 적어도 약 76%, 적어도 약 77%, 적어도 약 78%, 적어도 약 79%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87%, 적어도 약 88%, 적어도 약 89%, 적어도 약 90%, 적어도 약 91%, 적어도 약 92%, 적어도 약 93%, 적어도 약 94%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일한 miRNA 또는 이의 상보적 서

열을 포함하도록 또한 고려된다.

- [0236] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miRNA 결합 서열은, 변형된 서열이 miR-485에 여전히 특이적으로 결합할 수 있는 한, 본원에 제공된 서열 목록에서 그들 서열의 5', 3', 또는 양쪽 5' 및 3' 말단에서 추가의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miRNA 결합 서열은, 변형된 서열이 miR-485에 여전히 특이적으로 결합할 수 있는 한, 제공된 서열 목록에서 그들 서열에 관하여 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 이상 뉴클레오타이드에서 상이할 수 있다.
- [0237] miRNA 결합 분자 또는 miRNA에 관하여 본원에 논의된 임의의 방법 및 조성물이 합성 miRNA 결합 분자에 관하여 구현될 수 있음이 또한 구체적으로 고려된다. 본 개시내용에서 RNA 서열에 관련된 본 개시내용이 상응하는 DNA 서열에 동일하게 적용가능함이 또한 이해된다.
- [0238] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miRNA-485 억제제는 뉴클레오타이드 서열의 5'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 양태에서, miRNA-485 억제제는 뉴클레오타이드 서열의 3'에서 적어도 1 뉴클레오타이드, 적어도 2 뉴클레오타이드, 적어도 3 뉴클레오타이드, 적어도 4 뉴클레오타이드, 적어도 5 뉴클레오타이드, 적어도 6 뉴클레오타이드, 적어도 7 뉴클레오타이드, 적어도 8 뉴클레오타이드, 적어도 9 뉴클레오타이드, 적어도 10 뉴클레오타이드, 적어도 11 뉴클레오타이드, 적어도 12 뉴클레오타이드, 적어도 13 뉴클레오타이드, 적어도 14 뉴클레오타이드, 적어도 15 뉴클레오타이드, 적어도 16 뉴클레오타이드, 적어도 17 뉴클레오타이드, 적어도 18 뉴클레오타이드, 적어도 19 뉴클레오타이드, 또는 적어도 20개 뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0239] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 약 6 내지 약 30개 뉴클레오타이드이다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 7개 뉴클레오타이드이다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 8개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 9개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 길이가 10개 뉴클레오타이드이다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 11개 뉴클레오타이드이다. 추가 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 12개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 13개 뉴클레오타이드이다. 특정 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 14개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 길이가 15개 뉴클레오타이드이다. 추가 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 16개 뉴클레오타이드이다. 특정 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 길이가 17개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 18개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 19개 뉴클레오타이드이다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 20개 뉴클레오타이드이다. 추가 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 길이가 21개 뉴클레오타이드이다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 길이가 22개 뉴클레오타이드이다.
- [0240] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 서열번호: 2 내지 30으로부터 선택된 서열에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 약 100% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 서열번호: 2 내지 30으로 이루어지는 군으로부터 선택된 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 여기서 뉴클레오타이드 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 미스매치들을 임의로 포함할 수 있다.
- [0241] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-UGUAUGA-3' (서열번호: 2), 5'-GUGUAUGA-3' (서열번호: 3), 5'-CGUGUAUGA-3' (서열번호: 4), 5'-CCGUGUAUGA-3' (서열번호: 5), 5'-GCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 6), 5'-AGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 7), 5'-GAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 8), 5'-AGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 9), 5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 10), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 11), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 12), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 13), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 14), 또는 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3' (서열번호: 15)를 포함한다.
- [0242] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-UGUAUGAC-3' (서열번호: 16), 5'-GUGUAUGAC-3' (서열번호: 17), 5'-CGUGUAUGAC-3' (서열번호: 18), 5'-CCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 19), 5'-GCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 20), 5'-AGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 21), 5'-GAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 22), 5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호:

23), 5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 24), 5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 25), 5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 26), 5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 27), 5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 28), 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 29), 또는 AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC (서열번호: 30)를 갖는다.

[0243] 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-TGTATGA-3' (서열번호: 62), 5'-GTGTATGA-3' (서열번호: 63), 5'-CGTGTATGA-3' (서열번호: 64), 5'-CCGTGTATGA-3' (서열번호: 65), 5'-GCCGTGTATGA-3' (서열번호: 66), 5'-AGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 67), 5'-GAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 68), 5'-AGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 69), 5'-GAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 70), 5'-GGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 71), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 72), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 73), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 74), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3' (서열번호: 75); 5'-TGTATGAC-3' (서열번호: 76), 5'-GTGTATGAC-3' (서열번호: 77), 5'-CGTGTATGAC-3' (서열번호: 78), 5'-CCGTGTATGAC-3' (서열번호: 79), 5'-GCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 80), 5'-AGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 81), 5'-GAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 82), 5'-AGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 83), 5'-GAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 84), 5'-GGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 85), 5'-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 86), 5'-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 87), 5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 88), 5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 89); 및 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)로 이루어지는 군으로부터 선택된 서열을 갖는다.

[0244] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miRNA 억제제 (즉, miR-485 억제제)는 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95% 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)에 적어도 90% 유사성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 일부 양태에서, miRNA 억제제는 1개 치환 또는 2개 치환을 가진 뉴클레오티드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함한다. 특정 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오티드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30) 또는 5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3' (서열번호: 90)를 포함한다. 특정 양태에서, miRNA 억제제는 뉴클레오티드 서열 5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 30)를 포함한다.

[0245] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 본원에 개시된 서열, 예를 들면, 서열번호: 2 내지 30 중 어느 하나, 그리고 N 말단에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4 또는 적어도 5개 추가의 핵산, C 말단에서 적어도 1, 적어도 2, 적어도 3, 적어도 4, 또는 적어도 5개 추가의 핵산, 또는 양쪽을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 본원에 개시된 서열, 예를 들면, 서열번호: 2 내지 30 중 어느 하나, 그리고 N 말단에서 1개 추가의 핵산 및/또는 C 말단에서 1개 추가의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 본원에 개시된 서열, 예를 들면, 서열번호: 2 내지 30 중 어느 하나, 그리고 N 말단에서 1 또는 2개 추가의 핵산 및/또는 C 말단에서 1 또는 2개 추가의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 본원에 개시된 서열, 예를 들면, 서열번호: 2 내지 30 중 어느 하나, 그리고 N 말단에서 1 내지 3개 추가의 핵산 및/또는 C 말단에서 1 내지 3개 추가의 핵산을 포함한다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3' (서열번호: 29)를 포함한다.

[0246] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는 1개 miR-485 결합 부위를 포함한다. 추가 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 적어도 2개 miR-485 결합 부위를 포함한다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 3개 miR-485 결합 부위를 포함한다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 4개 miR-485 결합 부위를 포함한다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 5개 miR-485 결합 부위를 포함한다. 특정 양태에서, miR-485 억제제는 6개 이상의 miR-485 결합 부위를 포함한다. 일부 양태에서, 모든 miR-485 결합 부위는 동일하다. 일부 양태에서, 모든 miR-485 결합 부위는 상이하다. 일부 양태에서, miR-485 결합 부위 중 적어도 하나는 상이하다. 일부 양태에서, 모든 miR-485 결합 부위는 miR-485-3p 결합 부위이다. 다른 양태에서, 모든 miR-485 결합 부위는 miR-485-5p 결합 부위이다. 추가 양태에서, miR-485 억제제는 적어도 하나의 miR-485-3p 결합 부위 및 적어도 하나의 miR-485-5p 결합 부위를 포함한다.

[0247] *III.a. 화학적으로 변형된 폴리뉴클레오티드*

[0248] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 적어도 하나의 화학적으로 변형된 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오티드를 포함하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드가 화학적으로 변형되는 경

우 폴리뉴클레오티드는 "변형된 폴리뉴클레오티드"로서 지칭될 수 있다.

- [0249] "뉴클레오타이드"는 유기 염기 (예를 들면, 퓨린 또는 피리미딘) 또는 이의 유도체 (본원에 "핵염기"로서 또한 지칭됨)와 조합으로 당 분자 (예를 들면, 펜토스 또는 리보스) 또는 이의 유도체를 함유하는 화합물을 지칭한다. "뉴클레오타이드"는 포스페이트 기를 포함하는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 변형된 뉴클레오타이드는 하나 이상의 변형된 또는 비-천연 뉴클레오타이드를 포함하기 위해 임의의 유용한 방법으로, 예컨대, 예를 들어, 화학적으로, 효소적으로, 또는 재조합으로 합성될 수 있다.
- [0250] 폴리뉴클레오타이드는 결합된 뉴클레오타이드의 한 영역 또는 영역들을 포함할 수 있다. 그러한 영역은 가변 백본 연결을 가질 수 있다. 연결은 표준 포스포디에스테르 연결일 수 있고, 이 경우에 폴리뉴클레오타이드는 뉴클레오타이드의 영역을 포함할 것이다.
- [0251] 본원에 개시된 변형된 폴리뉴클레오타이드는 다양한 별개 변형을 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 변형된 폴리뉴클레오타이드는 1, 2개, 또는 그 이상의 (임의로 상이한) 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 변형을 함유한다. 일부 양태에서, 변형된 폴리뉴클레오타이드는, 미변형된 폴리뉴클레오타이드에 비교된 경우, 하나 이상의 바람직한 특성, 예를 들면, 개선된 열적 또는 화학적 안정성, 감소된 면역원성, 감소된 분해, 표적 마이크로RNA에 대한 증가된 결합, 다른 마이크로RNA 또는 다른 분자에 대한 감소된 비-특이적 결합을 나타낼 수 있다.
- [0252] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 화학적으로 변형된다. 본원에 사용된 경우에, 폴리뉴클레오타이드에 관하여, 용어 "화학적 변형" 또는, 적절한 경우, "화학적으로 변형된"은, 비제한적으로, 이의 핵염기, 당, 백본, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 그들의 위치, 패턴, 퍼센트 또는 집단 중 하나 이상에서 아데노신 (A), 구아노신 (G), 우라실 (U), 티미딘 (T) 또는 시티딘 (C) 리보- 또는 데옥시리보뉴클레오타이드에 관한 변형을 지칭한다.
- [0253] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 동일한 뉴클레오타이드 유형의 전부 또는 임의의 것의 균일한 화학적 변형 또는 동일한 뉴클레오타이드 유형의 전부 또는 임의의 것에서 동일한 시작 변형의 하향 적정에 의해 생산된 변형의 집단, 또는 무작위 편입만을 가진 동일한 뉴클레오타이드 유형의 모든 임의의 것의 화학적 변형의 측정된 퍼센트를 가질 수 있다. 추가 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 전체 폴리뉴클레오타이드 내내 동일한 뉴클레오타이드 유형의 2, 3, 또는 4개의 균일한 화학적 변형을 가질 수 있다 (예컨대 모든 우라실 및/또는 모든 시티딘, 등은 동일한 식으로 변형된다).
- [0254] 변형된 뉴클레오타이드 염기 짝짓기는 표준 아데닌-티민, 아데닌-우라실, 또는 구아닌-시토신 염기 쌍, 뿐만 아니라 비-표준 또는 변형된 염기를 포함하는 뉴클레오타이드 및/또는 변형된 뉴클레오타이드 사이 형성된 염기 쌍을 포괄하고, 여기서 수소 결합 주개 및 수소 결합 받개의 배열은 비-표준 염기와 표준 염기 사이 또는 2개 상보적 비-표준 염기 구조 사이 수소 결합을 허용한다. 그러한 비-표준 염기 짝짓기의 하나의 예는 변형된 핵염기 이노신과 아데닌, 시토신 또는 우라실 사이 염기 짝짓기이다. 염기/당 또는 링커의 임의의 조합은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드에 편입될 수 있다.
- [0255] 숙련된 기술자는, 달리 언급되는 경우를 제외하고, 본원에서 제시된 폴리뉴클레오타이드 서열이 대표적 DNA 서열에서 "T"를 인용할 것이지만 서열이 RNA를 나타내는 경우, "T"가 "U"에 대하여 치환될 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 개시내용의 TD는 RNA로서, DNA로서, 또는 양쪽 RNA 및 DNA 단위체를 포함하는 하이브리드 분자로서 투여될 수 있다.
- [0256] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 적어도 2개 (예를 들면, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20개 또는 그 이상) 변형된 핵염기의 조합을 포함한다.
- [0257] 일부 양태에서, 폴리뉴클레오타이드에서 핵염기, 당, 백본 연결, 또는 이들의 임의의 조합은 적어도 약 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100% 만큼 변형된다.
- [0258] (i) 염기 변형
- [0259] 특정 양태에서, 화학적 변형은 본 개시내용의 폴리뉴클레오타이드 (예를 들면, miR-485 억제제)에서 핵염기에 있다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 화학적으로 변형된 뉴클레오타이드는 변형된 우라실 (예를 들면, 슈도우라실 (ψ), 2-티오우라실 (s2U), 1-메틸-슈도우라실 (m1 ψ), 1-에틸-슈도우라실 (e1 ψ), 또는 5-메톡시-우라실

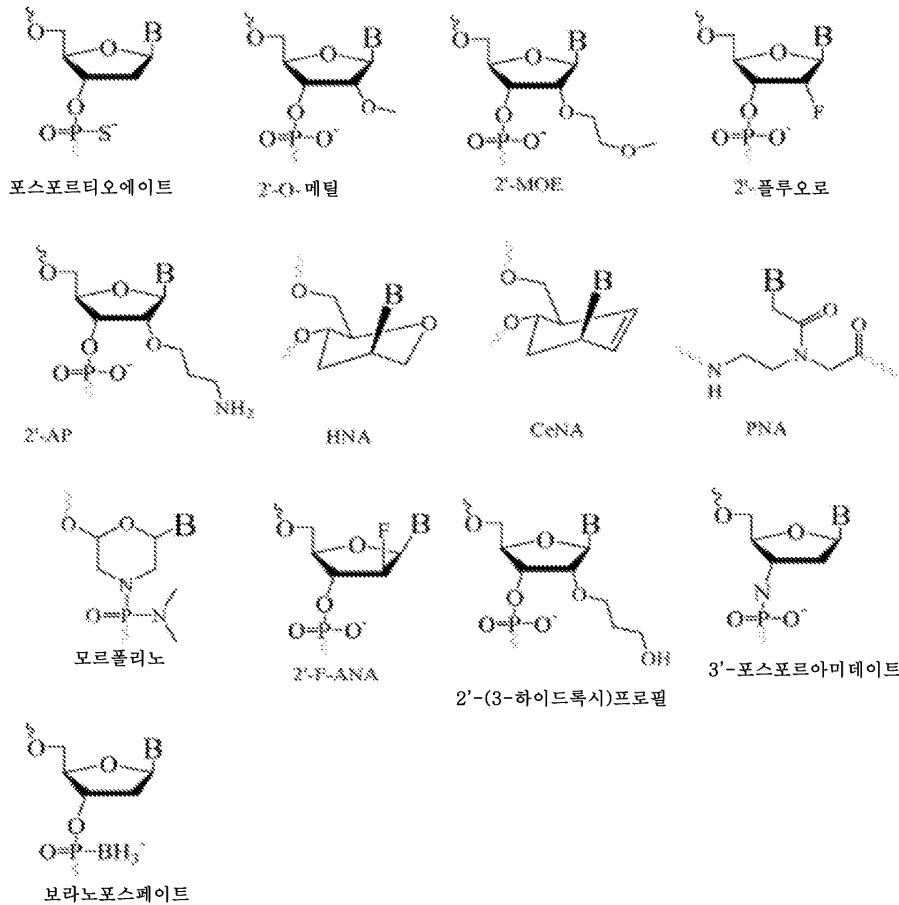
(m₅U)), 변형된 시토신 (예를 들면, 5-메틸-시티딘 (m₅C)) 변형된 아데노신 (예를 들면, 1-메틸-아데노신 (m₁A), N₆-메틸-아데노신 (m₆A), 또는 2-메틸-아데닌 (m₂A)), 변형된 구아노신 (예를 들면, 7-메틸-구아노신 (m₇G) 또는 1-메틸-구아노신 (m₁G)), 또는 이들의 조합이다.

[0260] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 특정한 변형에 대하여 균일하게 변형된다 (예를 들면, 완전히 변형된다, 전체 서열 내내 변형된다). 예를 들어, 폴리뉴클레오티드는, 폴리뉴클레오티드 서열에서 모든 시토신 잔기가 5-메틸-시티딘 (m₅C)으로 대체되는 것을 의미하는, 동일한 유형의 염기 변형, 예를 들면, 5-메틸-시티딘 (m₅C)으로 균일하게 변형될 수 있다. 비슷하게, 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오타이드 예컨대 상기 제시된 것들의 임의의 것으로 대체에 의해 서열에서 존재하는 임의의 유형의 뉴클레오타이드 잔기에 대하여 균일하게 변형될 수 있다.

[0261] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, miR-485 억제제)는 적어도 2개 (예를 들면, 2, 3, 4개 또는 그 이상)의 변형된 핵염기의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (예를 들면, miR-485 억제제)에서 핵염기의 한 유형의 적어도 약 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%는 변형된 핵염기이다.

[0262] (ii) 백본 변형

[0263] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)는 뉴클레오타이드 사이 임의의 유용한 연결을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물에서 유용한, 백본 변형을 포함하는, 그러한 연결은, 비제한적으로 하기를 포함한다: 3'-알킬렌 포스포네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트, 알켄 함유 백본, 아미노알킬포스포르아미데이트, 아미노알킬포스포트리에스테르, 보라노포스페이트, -CH₂-O-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, 키랄 포스포네이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌 (메틸 이미노), 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 백본, 메틸렌이미노 및 메틸렌히드라지노 백본, 모르폴리노 연결, -N(CH₃)-CH₂-CH₂-, 헤테로원자 인터뉴클레오타이드 연결을 가진 올리고뉴클레오타이드, 포스피네이트, 포스포르아미데이트, 포스포로티오에이트, 포스포로티오에이트 인터뉴클레오타이드 연결, 포스포로티오에이트, 포스포트리에스테르, PNA, 실록산 백본, 술폰아미드 백본, 술폰아미드 백본, 술폰아미드 백본, 술폰아미드 백본, 술폰아미드 백본, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 티오노포스포르아미데이트.



[0264]

[0265] 일부 양태에서, 상기 개시된 백본 연결의 존재는 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)의 분해에 대한 안정성 및 내성을 증가시킨다.

[0266] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)에서 백본 연결의 적어도 약 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%는 변형된다 (예를 들면, 이들의 전부는 포스포로티오에이트이다).

[0267] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)에서 포함될 수 있는 백본 변형은 포스포로디아미데이트 모르폴리노 올리고머 (PMO) 및/또는 포스포로티오에이트 (PS) 변형을 포함한다.

[0268] (iii) 당 변형

[0269] 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)에 편입될 수 있는 변형된 뉴클레오타이드 및 뉴클레오티드는 핵산의 당에서 변형될 수 있다. 일부 양태에서, 당 변형은 miR-485 핵산 서열에 miR-485 억제제의 결합의 친화성을 증가시킨다. miR-485 억제제에서 친화성-향상 뉴클레오타이드 유사체, 예컨대 LNA 또는 2'-치환된 당 편입하기는 miR-485 억제제의 길이 및/또는 크기가 감소되게 할 수 있다.

[0270] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)에서 뉴클레오타이드의 적어도 약 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99% 또는 100%는 당 변형 (예를 들면, LNA)을 함유한다.

[0271] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 또는 22개 뉴클레오타이드 단위체는 당 변형된다 (예를 들면, LNA).

[0272] 일반적으로, RNA는 당 그룹 리보스를 포함하고, 이는 산소를 갖는 5-원 고리이다. 예시적, 비-제한 변형된 뉴클

레오티드는 (예를 들면, S, Se, 또는 알킬렌, 예컨대 메틸렌 또는 에틸렌을 가진) 리보스 내 산소의 대체; (예를 들면, 리보스를 사이클로펜틸 또는 사이클로헥세닐로 대체하기 위한) 이중 결합의 부가; (예를 들면, 사이클로부탄 또는 옥세탄의 4-원 고리를 형성하기 위한) 리보스의 고리 수축; (예를 들면, 추가의 탄소 또는 헤테로 원자를 갖는 6- 또는 7-원 고리를 형성하기 위해, 예컨대 포스포르아미데이트 백본을 또한 갖는 안하이드로핵시톨, 알드리톨, 만니톨, 사이클로헥사닐, 사이클로헥세닐, 및 모르폴리노를 위하여) 리보스의 고리 확장; 다환형 형태 (예를 들면, 트리사이클로; 및 "비잠금" 형태, 예컨대 글리콜 핵산 (GNA) (예를 들면, R-GNA 또는 S-GNA, 리보스가 포스포디에스테르 결합에 부착된 글리콜 단위체에 의해 대체되는 경우), 트레오스 핵산 (TNA, 리보스가 α -L-트레오파라노실-(3'→2')로 대체되는 경우), 및 펩티드 핵산 (PNA, 2-아미노-에틸-글리신 연결이 리보스 및 포스포디에스테르 백본을 대체하는 경우)을 포함한다. 당 그룹은 리보스내 상응하는 탄소의 것과 반대의 입체화학적 구성을 소유하는 하나 이상의 탄소를 또한 함유할 수 있다. 따라서, 폴리뉴클레오티드 분자는, 예를 들면, 아라비노스를 당으로서 함유하는 뉴클레오티드를 포함할 수 있다.

[0273] 리보스의 2' 하이드록실기 (OH)는 다수의 상이한 치환체로 변형 또는 대체될 수 있다. 2'-위치에서 예시적 치환은, 비제한적으로, H, 할로, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬; 임의로 치환된 C_{1-6} 알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알킬; 임의로 치환된 C_{3-8} 사이클로알콕시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시; 임의로 치환된 C_{6-10} 아릴- C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 C_{1-12} (헤테로사이클릴)옥시; 당 (예를 들면, 리보스, 펜토스, 또는 본원에 기재된 임의의 것); 폴리에틸렌글리콜 (PEG), $-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$, 식중 R은 H 또는 임의로 치환된 알킬이고, n은 0 내지 20 (예를 들면, 0 내지 4, 0 내지 8, 0 내지 10, 0 내지 16, 1 내지 4, 1 내지 8, 1 내지 10, 1 내지 16, 1 내지 20, 2 내지 4, 2 내지 8, 2 내지 10, 2 내지 16, 2 내지 20, 4 내지 8, 4 내지 10, 4 내지 16, 및 4 내지 20)의 정수임; 예시적 브릿지가 메틸렌, 프로필렌, 에테르, 아미노 브릿지, 아미노알킬, 아미노알콕시, 아미노, 및 아미노산을 포함하는, 2'-하이드록실이 C_{1-6} 알킬렌 또는 C_{1-6} 헤테로알킬렌 브릿지에 의해 동일한 리보스 당의 4'-탄소에 연결된 "잠금" 핵산 (LNA)을 포함한다.

[0274] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, mir-485 억제제)에서 존재하는 뉴클레오티드 유사체는, 예를 들면, 2'-O-알킬-RNA 단위체, 2'-OMe-RNA 단위체, 2'-O-알킬-SNA, 2'-아미노-DNA 단위체, 2'-플루오로-DNA 단위체, LNA 단위체, 아라비노 핵산 (ANA) 단위체, 2'-플루오로-ANA 단위체, HNA 단위체, INA (인터칼레이팅 핵산) 단위체, 2'MOE 단위체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, LNA는, 예를 들면, 옥시-LNA (예컨대 베타-D-옥시-LNA, 또는 알파-L-옥시-LNA), 아미노-LNA (예컨대 베타-D-아미노-LNA 또는 알파-L-아미노-LNA), 티오-LNA (예컨대 베타-D-티오-LNA 또는 알파-L-티오-LNA), ENA (그와 같은 베타-D-ENA 또는 알파-L-ENA), 또는 이들의 임의의 조합이다. 추가 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)에서 포함될 수 있는 뉴클레오티드 유사체는 잠금 핵산 (LNA), 비잠금 핵산 (UNA), 아라비노 핵산 (ABA), 브릿징된 핵산 (BNA), 및/또는 펩티드 핵산 (PNA)을 포함한다.

[0275] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)는 양쪽 변형된 RNA 뉴클레오티드 유사체 (예를 들면, LNA) 및 DNA 단위체를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 겹머이다. 예를 들면, 미국 특허 번호 8,404,649; 8,580,756; 8,163,708; 9,034,837, 참조; 이들의 모두는 그들 전체가 참조로 본원에 편입됨. 일부 양태에서, miR-485 억제제는 마이크로미르이다. 미국 특허 출원 공개 번호 US20180201928 참조, 이 전체가 참조로 본원에 편입됨.

[0276] 일부 양태에서, 본 개시내용의 폴리뉴클레오티드 (즉, miR-485 억제제)는 엔도- 및 엑소-뉴클레아제에 의한 신속한 분해를 예방하기 위해 변형을 포함할 수 있다. 변형은, 비제한적으로, 예를 들어, (a) 말단 변형, 예를 들면, 5' 말단 변형 (인산화, 탈인산화, 접합, 역위 연결, 등), 3' 말단 변형 (접합, DNA 뉴클레오티드, 역위 연결, 등), (b) 염기 변형, 예를 들면, 변형된 염기, 안정화 염기, 불안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기 짝짓기하는 염기, 또는 접합된 염기로의 대체, (c) (예를 들면, 2' 위치 또는 4' 위치에서) 당 변형 또는 당의 대체, 뿐만 아니라 (d) 포스포디에스테르 연결의 변형 또는 대체를 포함하는, 인터뉴클레오티드 연결 변형을 포함한다.

[0277] IV. 벡터 및 전달 시스템

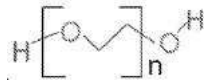
[0278] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miR-485 억제제는, 예를 들면, 당업계에서 알려진 임의의 관련한 전달 시스템을 사용하여, SIRT1 단백질 및/또는 SIRT1 유전자의 비정상 (예를 들면, 감소된) 수준과 연관된 질환 또는 병태를 앓는 대상체에게 투여될 수 있다. 특정 양태에서, 전달 시스템은 벡터이다. 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 miR-485 억제제를 포함하는 벡터를 제공한다.

- [0279] 일부 양태에서, 벡터는 바이러스성 벡터이다. 일부 양태에서, 바이러스성 벡터는 아데노바이러스성 벡터 또는 아데노-연관된 바이러스성 벡터이다. 특정 양태에서, 바이러스성 벡터는 AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, 또는 이들의 임의의 조합의 혈청형을 갖는 AAV이다. 일부 양태에서, 아데노바이러스성 벡터는 3세대 아데노바이러스성 벡터이다. ADEASY™은 아데노바이러스성 벡터 작제물의 단연 가장 대중적 창출 방법이다. 시스템은 2개 유형의 플라스미드: 셔틀 (또는 전달) 벡터 및 아데노바이러스성 벡터로 이루어진다. 관심의 이식유전자는 셔틀 벡터에 클로닝되고, 검증되고, 제한 효소 PmeI로 선형화된다. 이 작제물은 그 다음, PADEASY™을 함유하는 BJ5183 E. 콜리 세포인, ADEASIER-1 세포로 형질전환된다. PADEASY™은 바이러스 생산에 필요한 아데노바이러스성 유전자를 함유하는 ~33Kb 아데노바이러스성 플라스미드이다. 셔틀 벡터 및 아데노바이러스성 플라스미드는 아데노바이러스성 플라스미드로의 이식유전자의 상동 재조합을 촉진하는 매칭 좌우 상동성 아암을 갖는다. 초나선 PADEASY™ 및 셔틀 벡터로 표준 BJ5183을 또한 공-형질전환시킬 수 있지만, 이 방법은 비-재조합 아데노바이러스성 플라스미드의 더 높은 배경을 초래한다. 재조합 아데노바이러스성 플라스미드는 그 다음 크기 및 적절한 제한 소화 패턴에 대하여 검증되어 이식유전자가 아데노바이러스성 플라스미드에 삽입됨, 그리고 재조합의 다른 패턴이 발생하지 않음을 결정한다. 일단 검증되면, 재조합 플라스미드는 PacI로 선형화되어 ITR에 의해 축적된 선형 dsDNA 작제물을 창출한다. 293개 또는 911개 세포는 선형화된 작제물로 형질감염되고, 바이러스는 약 7-10 일 후에 수확될 수 있다. 이 방법 이외에도, 본 출원이 제출된 당시에 당업계에서 알려진 아데노바이러스성 벡터 작제물을 창출하는 다른 방법은 본원에 개시된 방법을 실시하는데 사용될 수 있다.
- [0280] 일부 양태에서, 바이러스성 벡터는 레트로바이러스성 벡터, 예를 들면, 렌티바이러스성 벡터 (예를 들면, 3세대 또는 4세대 렌티바이러스성 벡터)이다. 렌티바이러스성 벡터는 세포주가 3개 별도 플라스미드 발현 시스템으로 형질감염되는 일시적 형질감염 시스템에서 보통 창출된다. 이들은 전달 벡터 플라스미드 (HIV 프로바이러스의 부분들), 패키징 플라스미드 또는 작제물, 및 상이한 바이러스의 이중 엔벨로프 유전자 (*env*)를 가진 플라스미드를 포함한다. 벡터의 3개 플라스미드 구성요소는 패키징 세포에 놓여지고 이는 그 다음 HIV 껍질에 삽입된다. 벡터의 바이러스 부분은 바이러스가 세포 시스템 내부에서 복제할 수 없도록 삽입 서열을 함유한다. 현행 3세대 렌티바이러스성 벡터는 9개 HIV-1 단백질 중 단 3개 (Gag, Pol, Rev)를 인코딩하고, 이는 별도 플라스미드로부터 발현되어 복제-유능 바이러스의 재조합-매개된 생성을 회피한다. 4세대 렌티바이러스성 벡터에서, 레트로바이러스성 계통은 추가로 감소되었다 (TAKARA® LENTI-X™ 4세대 패키징 시스템).
- [0281] 당업계에서 알려진 임의의 AAV 벡터는 본원에 개시된 방법에서 사용될 수 있다. AAV 벡터는 알려진 벡터를 포함할 수 있거나 변이형, 단편, 또는 이의 융합체를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, AAV 벡터는 AAV 유형 1 (AAV1), AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 숫과 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0282] 일부 양태에서, AAV 벡터는 AAV1, AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 양 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 AAV 벡터에서 유래된다.
- [0283] 일부 양태에서, AAV 벡터는 AAV1, AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 양 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 2개 AAV 벡터에서 유래된 키메라 벡터이다.
- [0284] 특정 양태에서, AAV 벡터는 당업계에서 알려진 적어도 2개 상이한 AAV 벡터의 영역을 포함한다.
- [0285] 일부 양태에서, AAV 벡터는 제1 AAV (예를 들면, AAV1, AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 양 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 또는 이들의 임의의 유도체)로부터 역위 말단 반복부 및 제2 AAV (예를 들면, AAV1, AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 양 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 또는 이들의 임의의 유도체)로부터 제2 역위 말단 반복부를 포함한다.
- [0286] 일부 양태에서, AVV 벡터는 AAV1, AAV2, AAV3A, AVV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AVV9, AVV10, AVV11, AVV12, AVV13, AAVrh.74, 조류 AAV, 숫과 AAV, 갯과 AAV, 말과 AAV, 염소 AVV, 영장류 AAV, 비-영장류 AAV, 양 AAV, 새우 AVV, 뱀 AVV, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된 AAV 벡터의 한 부분을 포함

한다. 일부 양태에서, AAV 벡터는 AAV2를 포함한다.

- [0287] 일부 양태에서, AAV 벡터는 스플라이스 수용자 부위를 포함한다. 일부 양태에서, AAV 벡터는 프로모터를 포함한다. 당업계에서 알려진 임의의 프로모터는 본 개시내용의 AAV 벡터에서 사용될 수 있다. 일부 양태에서, 프로모터는 RNA Pol III 프로모터이다. 일부 양태에서, RNA Pol III 프로모터는 U6 프로모터, H1 프로모터, 7SK 프로모터, 5S 프로모터, 아데노바이러스 2 (Ad2) VAI 프로모터, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 프로모터는 거대세포바이러스 최초 유전자 (CMV) 프로모터, EF1a 프로모터, SV40 프로모터, PGK1 프로모터, Ubc 프로모터, 인간 베타 액틴 프로모터, CAG 프로모터, TRE 프로모터, UAS 프로모터, Ac5 프로모터, 폴리헤드린 프로모터, CaMKIIa 프로모터, GAL1 프로모터, GAL10 프로모터, TEF 프로모터, GDS 프로모터, ADH1 프로모터, CaMV35S 프로모터, 또는 Ubi 프로모터이다. 특이적 양태에서, 프로모터는 U6 프로모터를 포함한다.
- [0288] 일부 양태에서, AAV 벡터는 구성적으로 활성 프로모터 (구성적 프로모터)를 포함한다. 일부 양태에서, 구성적 프로모터는 하이포크산틴 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HPRT), 아데노신 데아미나제, 피루베이트 키나제, 베타-액틴 프로모터, 거대세포바이러스 (CMV), 유인원 바이러스 (예를 들면, SV40), 유두종 바이러스, 아데노바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 라우스 육종 바이러스, 레트로바이러스 긴 말단 반복부 (LTR), 뮤린 줄기 세포 바이러스 (MSCV) 및 단순 포진 바이러스의 티미딘 키나제 프로모터로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0289] 일부 양태에서, 프로모터는 유도성 프로모터이다. 일부 양태에서, 유도성 프로모터는 조직 특이적 프로모터이다. 특정 양태에서, 조직 특이적 프로모터는 뉴런, 아교 세포, 또는 양쪽 뉴런 및 아교 세포에서 AAV 벡터의 코딩 영역의 전사를 구동시킨다.
- [0290] 일부 양태에서, AAV 벡터는 하나 이상의 인핸서를 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 인핸서는 본원에 개시된 프로모터와 함께 또는 AAV 단독으로 존재한다. 일부 양태에서, AAV 벡터는 3'UTR 폴리(A) 꼬리 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 3'UTR 폴리(A) 꼬리 서열은 bGH 폴리(A), 액틴 폴리(A), 헤모글로빈 폴리(A), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 3'UTR 폴리(A) 꼬리 서열은 bGH 폴리(A)를 포함한다.
- [0291] 일부 양태에서, 본원에 개시된 miR-485 억제제는 전달 제제와 함께 투여된다. 사용될 수 있는 전달 제제의 비제한 예는 리피도이드, 리포솜, 리포플렉스, 지질 나노입자, 중합체성 화합물, 펩티드, 단백질, 세포, 나노입자 모방체, 나노튜브, 미셀, 또는 접합체를 포함한다.
- [0292] 따라서, 일부 양태에서, 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 miRNA 억제제 (즉, miR-485 억제제) 및 전달 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 양태에서, 전달 제제는 하기를 포함하는 양이온성 담체 단위체를 포함하되,
- [0293] [WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (화학식 I)
- [0294] 또는
- [0295] [WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (화학식 II)
- [0296] 식중
- [0297] WP는 수용성 생체고분자 모이어티이고;
- [0298] CC는 양으로 하전된 담체 모이어티이고;
- [0299] AM은 보조제 모이어티이고;
- [0300] L1 및 L2는 독립적으로 임의적 링커이고,
- [0301] 여기서 약 1:1의 이온성 비로 핵산과 혼합된 경우, 양이온성 담체 단위체는 미셀을 형성한다.
- [0302] 일부 양태에서, 본 개시내용의 miRNA 억제제 (즉, miR-485 억제제)를 포함하는 조성물은 이온성 결합을 통해 양이온성 담체 단위체와 상호작용한다.
- [0303] 일부 양태에서, 수용성 중합체는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(옥시에틸화 폴리올), 폴리(올레핀성 알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(하이드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(하이드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(당류), 폴리(α -하이드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리글리세롤, 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린 ("POZ") 폴리(N-아크릴로일 모르폴린), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 수용성 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG"), 폴리글리세롤, 또는 폴리(프로필렌 글리콜) ("PPG")을 포함한다. 일부 양태에서, 수용성 중합체는 하기를 포함

한다:



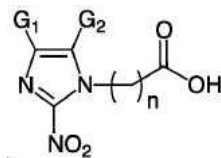
(화학식 III),

식중 n은 1-1000임.

일부 양태에서, n은 적어도 약 110, 적어도 약 111, 적어도 약 112, 적어도 약 113, 적어도 약 114, 적어도 약 115, 적어도 약 116, 적어도 약 117, 적어도 약 118, 적어도 약 119, 적어도 약 120, 적어도 약 121, 적어도 약 122, 적어도 약 123, 적어도 약 124, 적어도 약 125, 적어도 약 126, 적어도 약 127, 적어도 약 128, 적어도 약 129, 적어도 약 130, 적어도 약 131, 적어도 약 132, 적어도 약 133, 적어도 약 134, 적어도 약 135, 적어도 약 136, 적어도 약 137, 적어도 약 138, 적어도 약 139, 적어도 약 140, 또는 적어도 약 141이다. 일부 양태에서, n은 약 80 내지 약 90, 약 90 내지 약 100, 약 100 내지 약 110, 약 110 내지 약 120, 약 120 내지 약 130, 약 140 내지 약 150, 약 150 내지 약 160이다.

일부 양태에서, 수용성 중합체는 선형, 분지형, 또는 수지상이다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 하나 이상의 염기성 아미노산을 포함한다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 적어도 7, 적어도 8, 적어도 9, 적어도 10, 적어도 11, 적어도 12, 적어도 13, 적어도 14, 적어도 15, 적어도 16, 적어도 17, 적어도 18, 적어도 19, 적어도 20, 적어도 21, 적어도 22, 적어도 23, 적어도 24, 적어도 25, 적어도 26, 적어도 27, 적어도 28, 적어도 29, 적어도 30, 적어도 31, 적어도 32, 적어도 33, 적어도 34, 적어도 35, 적어도 36, 적어도 37, 적어도 38, 적어도 39, 적어도 40, 적어도 41, 적어도 42, 적어도 43, 적어도 44, 적어도 45, 적어도 46, 적어도 47, 적어도 48, 적어도 49, 또는 적어도 50개 염기성 아미노산을 포함한다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 약 30 내지 약 50개 염기성 아미노산을 포함한다. 일부 양태에서, 염기성 아미노산은 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 모이어티는 약 40개 라이신 단량체를 포함한다.

일부 양태에서, 보조제 모이어티는 면역 반응, 염증성 반응, 및/또는 조직 미세환경을 조절할 수 있다. 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 이미다졸 유도체, 아미노산, 비타민, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 하기를 포함한다:

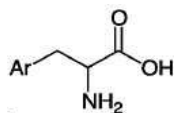


(화학식 IV),

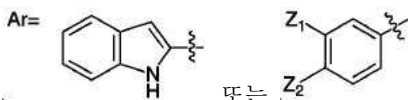
식중 G1 및 G2의 각각은 H, 방향족 고리, 또는 1-10 알킬이거나, G1 및 G2는 함께 방향족 고리를 형성하고, 식중 n은 1-10임.

일부 양태에서, 보조제 모이어티는 니트로이미다졸을 포함한다. 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 메트로니다졸, 티니다졸, 니모라졸, 디메트리다졸, 프레토마니드, 오르니다졸, 메가졸, 아자니다졸, 벤즈니다졸, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 아미노산을 포함한다.

일부 양태에서, 보조제 모이어티는 하기를 포함한다:



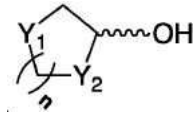
(화학식 V),



식중 Ar은 이고,

식중 Z1 및 Z2의 각각은 H 또는 OH임.

일부 양태에서, 보조제 모이어티는 비타민을 포함한다. 일부 양태에서, 비타민은 환식 고리 또는 환식 헤테로원자 고리 및 카르복실기 또는 하이드록실기를 포함한다. 일부 양태에서, 비타민은 하기를 포함한다:



(화학식 VI),

- [0317]
- [0318] 식중 Y1 및 Y2의 각각은 C, N, O, 또는 S이고, 식중 n은 1 또는 2임.
- [0319] 일부 양태에서, 비타민은 비타민 A, 비타민 B1, 비타민 B2, 비타민 B3, 비타민 B6, 비타민 B7, 비타민 B9, 비타민 B12, 비타민 C, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 E, 비타민 M, 비타민 H, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 양태에서, 비타민은 비타민 B3이다.
- [0320] 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 적어도 약 2, 적어도 약 3, 적어도 약 4, 적어도 약 5, 적어도 약 6, 적어도 약 7, 적어도 약 8, 적어도 약 9, 적어도 약 10, 적어도 약 11, 적어도 약 12, 적어도 약 13, 적어도 약 14, 적어도 약 15, 적어도 약 16, 적어도 약 17, 적어도 약 18, 적어도 약 19, 또는 적어도 약 20개 비타민 B3을 포함한다. 일부 양태에서, 보조제 모이어티는 약 10개 비타민 B3을 포함한다.
- [0321] 일부 양태에서, 조성물은 약 120 내지 약 130개 PEG 단위체를 가진 수용성 생체고분자 모이어티, 약 30 내지 약 40개 라이신을 가진 폴리-라이신을 포함하는 양이온성 담체 모이어티, 및 약 5 내지 약 10개 비타민 B3을 가진 보조제 모이어티를 포함한다.
- [0322] 일부 양태에서, 조성물은 (i) 약 100 내지 약 200개 PEG 단위체를 가진 수용성 생체고분자 모이어티, (ii) 아민기를 가진 약 30 내지 약 40개 라이신 (예를 들면, 약 32개 라이신), (iii) 티올기를 각각 갖는 약 15 내지 20개 라이신 (예를 들면, 티올기를 각각 가진 약 16개 라이신), 및 (iv) 비타민 B3에 융합된 약 30 내지 40개 라이신 (예를 들면, 비타민 B3에 각각 융합된 약 32개 라이신)을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 추가로 수용성 중합체에 결합된 표적화 모이어티, 예를 들면, LAT1 표적화 리간드, 예를 들면, 페닐 알라닌을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물에서 티올기는 디설피드 결합을 형성한다.
- [0323] 일부 양태에서, 조성물은 (1) (i) 약 100 내지 약 200개 PEG 단위체, (ii) 아민기를 가진 약 30 내지 약 40개 라이신 (예를 들면, 약 32개 라이신), (iii) 티올기를 각각 갖는 약 15 내지 20개 라이신 (예를 들면, 티올기를 각각 가진 약 16개 라이신), 및 (iv) 비타민 B3에 융합된 약 30 내지 40개 라이신 (예를 들면, 비타민 B3에 각각 융합된 약 32개 라이신)을 포함하는 미셀, 및 (2) miR485 억제제 (예를 들면, 서열번호: 30)를 포함하고, 여기서 miR485 억제제는 미셀 내에서 캡슐화된다. 일부 양태에서, 조성물은 추가로 PEG 단위체에 결합된 표적화 모이어티, 예를 들면, LAT1 표적화 리간드, 예를 들면, 페닐 알라닌을 포함한다. 일부 양태에서, 미셀에서 티올기는 디설피드 결합을 형성한다.
- [0324] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 miRNA 억제제 (즉, miR-485 억제제, 예를 들면, 서열번호: 30)를 포함하는 미셀을 제공하고 여기서 miRNA 억제제 및 전달 제제는 서로 회합된다.
- [0325] 일부 양태에서, 회합은 공유 결합, 비-공유 결합, 또는 이온성 결합이다. 일부 양태에서, 양이온성 담체 단위체의 양이온성 담체 모이어티의 양전하는 용액에서 본원에 개시된 miR-485 억제제와 혼합된 경우 미셀을 형성하는데 충분하고, 여기서 용액에서 양이온성 담체 단위체의 양이온성 담체 모이어티의 양전하 및 miR-485 억제제 (또는 억제제를 포함하는 벡터)의 음전하의 전반적 이온성 비는 약 1: 1이다.
- [0326] 일부 양태에서, 양이온성 담체 단위체는 효소적 분해로부터 본 개시내용의 miRNA 억제제 (즉, miR-485 억제제)를 보호할 수 있다. 이 전체가 참조로 본원에 편입되는, 2020년 12월 30일 공개된, PCT 공개 번호 W02020/261227 참조.
- [0327] **V. 약학적 조성물**
- [0328] 일부 양태에서, 본 개시내용은 또한 대상체에게 투여에 적합한 본원에 개시된 miR-485 억제제 (예를 들면, miR-485 억제제를 포함하는 벡터 또는 폴리뉴클레오티드)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 일반적으로 대상체에게 투여에 적합한 형태로 본원에 기재된 miR-485 억제제 (예를 들면, 폴리뉴클레오티드 또는 벡터) 및 약학적으로-허용가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체는 투여되는 중인 특정한 조성물에 의해, 뿐만 아니라 조성물을 투여하는데 사용된 특정한 방법에 의해 부분적으로 결정된다.
- [0329] 따라서, 본 개시내용의 miR-485 억제제를 포함하는 약학적 조성물의 매우 다양한 적합한 제형이 있다. (예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18th ed. (1990), 참조). 약학

적 조성물은 일반적으로 멸균 제형화되고 미국 식품의약국의 모든 우수 의약품 제조관리 기준 (GMP) 규정을 완전히 준수한다.

[0330] **VI. 키트**

[0331] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 miRNA 억제제 (예를 들면, 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드, 벡터, 또는 약학적 조성물) 및 임의로 사용 지침, 예를 들면, 본원에 개시된 방법에 따른 사용 지침을 포함하는 키트 또는 제조 제품을 제공한다. 일부 양태에서, 키트 또는 제조 제품은 하나 이상의 용기에서 miR-485 억제제 (예를 들면, 벡터, 예를 들면, 본 개시내용의 AAV 벡터, 폴리뉴클레오티드, 또는 약학적 조성물)를 포함한다. 일부 양태에서, 키트 또는 제조 제품은 miR-485 억제제 (예를 들면, 벡터, 예를 들면, 본 개시내용의 AAV 벡터, 폴리뉴클레오티드, 또는 약학적 조성물) 및 브로셔를 포함한다. 당업자는 본원에 개시된 miR-485 억제제 (예를 들면, 본 개시내용의 벡터, 폴리뉴클레오티드, 및 약학적 조성물, 또는 이들의 조합)가 당업계에서 잘 알려지는 확립된 키트 형식 중 하나로 용이하게 편입될 수 있음을 용이하게 인식할 것이다.

[0332] 하기 실시예는 제한의 방식이 아닌 예시의 방식으로 제공된다.

[0333] 실시예

[0334] **실시예 1: miR-485 억제제의 제조**

[0335] **(a) 알킨 변형된 티로신의 합성:** 알킨 변형된 티로신은 BBB에서 LAT1 수송체로 본 개시내용의 미셀을 유도하기 위해 양이온성 담체 단위체의 조직 특이적 표적화 모이어티 (TM, 도 1 참조)의 합성을 위한 중간체로서 생성되었다.

[0336] 아세토니트릴 (4.0 ml)내 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-티로신 메틸 에스테르 (Boc-Tyr-OMe) (0.5g, 1.69 mmol) 및 K₂CO₃ (1.5 당량, 2.54 mmol)의 혼합물은 프로파르길 브로마이드 (1.2 당량, 2.03 mmol)에 한 방울씩 첨가되었다. 반응 혼합물은 60 °C에서 밤새 가열되었다. 반응 후, 반응 혼합물은 물:에틸 아세이트 (EA)를 사용하여 추출되었다. 그 다음, 유기 층은 염수 용액을 사용하여 세정되었다. 조 물질은 플래시 컬럼 (헥산 10%내 EA)에 의해 정제되었다. 다음에, 생성된 생성물은 1,4-디옥산 (1.0 ml) 및 6.0 M HCl (1.0 ml)에 용해되었다. 반응 혼합물은 100 °C에서 밤새 가열되었다. 다음에, 디옥산은 제거되었고 EA에 의해 추출되었다. 수성 NaOH (0.5 M) 용액은 pH 값이 7이 되는 때까지 혼합물에 첨가되었다. 반응물은 증발기에 의해 농축되었고 0°C에 12,000 rpm으로 원심분리되었다. 침전물은 탈이온수로 세정되었고 동결건조되었다.

[0337] **(b) 폴리(에틸렌 글리콜)-*b*-폴리(L-라이신) (PEG-PLL)의 합성:** 이 합성 단계는 본 개시내용의 양이온성 담체 단위체의 수용성 생체고분자 (WP) 및 양이온성 담체 (CC)를 생성하였다 (도 1 참조).

[0338] 폴리(에틸렌 글리콜)-*b*-폴리(L-라이신)은 거대개시제로서 모노메톡시 PEG (MeO-PEG)와 Lys(TFA)-NCA의 개환 중합에 의해 합성되었다. 간략하게, MeO-PEG (600 mg, 0.12 mmol) 및 Lys(TFA)-NCA (2574 mg, 9.6 mmol)는 1M 티오우레아 및 DMF(또는 NMP)를 함유하는 DMF에 별도로 용해되었다. Lys(TFA)-NCA 용액은 마이크로 주사기에 의해 MeO-PEG 용액에 적하되었고 반응 혼합물은 37 °C에서 4 일 동안 교반되었다. 반응 병은 아르곤 및 진공으로 퍼징되었다. 모든 반응은 아르곤 대기에서 수행되었다. 반응 후, 혼합물은 과량의 디에틸 에테르에 침전되었다. 침전물은 메탄올에 재-용해되었고 차가운 디에틸 에테르에 재차 침전되었다. 그 다음 여과되었고 백색 분말은 진공에서 건조 후 수득되었다. PEG-PLL(TFA)내 TFA 기의 탈보호를 위하여, 다음 단계는 이어졌다.

[0339] MeO-PEG-PLL(TFA) (500 mg)은 메탄올 (60 mL)에 용해되었고 1N NaOH (6 mL)는 교반하면서 중합체 용액에 적하되었다. 혼합물은 37°C에서 교반하면서 1 일 동안 유지되었다. 반응 혼합물은 10 mM HEPES에 대해 4회 동안 그리고 증류수에 대해 투석되었다. PEG-PLL의 백색 분말은 동결건조 후 수득되었다.

[0340] **(b) 아지도-폴리(에틸렌 글리콜)-*b*-폴리(L-라이신) (N₃-PEG-PLL)의 합성:** 이 합성 단계는 본 개시내용의 양이온성 담체 단위체의 수용성 생체고분자 (WP) 및 양이온성 담체 (CC)를 생성하였다 (도 1 참조).

[0341] 아지도-폴리(에틸렌 글리콜)-*b*-폴리(L-라이신)은 아지도-PEG (N₃-PEG)와 Lys(TFA)-NCA의 개환 중합에 의해 합성되었다. 간략하게, N₃-PEG (300 mg, 0.06 mmol) 및 Lys(TFA)-NCA (1287 mg, 4.8 mmol)는 1M 티오우레아 및 DMF(또는 NMP)를 함유하는 DMF에 별도로 용해되었다. Lys(TFA)-NCA 용액은 마이크로 주사기에 의해 N₃-PEG 용액에 적하되었고 반응 혼합물은 37 °C에서 4 일 동안 교반되었다. 반응 병은 아르곤 및 진공으로 퍼징되었다. 모든 반응은 아르곤 대기에서 수행되었다. 반응 후, 혼합물은 과량의 디에틸 에테르에 침전되었다. 침전물은 메탄

올에 재-용해되었고 차가운 디에틸 에테르에 재차 침전되었다. 그 다음 여과되었고 백색 분말은 진공에서 건조 후 수득되었다. PEG-PLL(TFA)내 TFA 기의 탈보호를 위하여, 다음 단계가 이어졌다.

[0342] N_3 -PEG-PLL (500 mg)은 메탄올 (60 mL)에 용해되었고 1N NaOH (6 mL)는 교반하면서 중합체 용액에 적하되었다. 혼합물은 37℃에서 교반하면서 1 일 동안 유지되었다. 반응 혼합물은 10 mM HEPES에 대해 4회 동안 그리고 증류수에 대해 투석되었다. N_3 -PEG-PLL의 백색 분말은 동결건조 후 수득되었다.

[0343] (c) (메톡시 또는) 아지도-폴리(에틸렌 글리콜)-b-폴리(L-라이신/니코틴아미드/메르캅토프로판아미드) (N_3 -PEG-PLL(Nic/SH))의 합성: 이 단계에서, 조직-특이적 보조제 모이어티 (AM, 도 1 참조)는 본 개시내용의 양이온성 담체 단위체의 WP-CC 구성요소에 부착되었다. 양이온성 담체 단위체에서 사용된 조직-특이적 보조제 모이어티 (AM)는 니코틴아미드 (비타민 B3)이었다. 이 단계는 도 1에 묘사된 양이온성 담체 단위체의 WP-CC-AM 구성요소를 산출할 것이다.

[0344] 아지도-폴리(에틸렌 글리콜)-b-폴리(L-라이신/니코틴아미드/메르캅토프로판아미드) (N_3 -PEG-PLL(Nic/SH))는 EDC/NHS의 존재 하에서 N_3 -PEG-PLL 및 니코틴산의 화학적 변형에 의해 합성되었다. N_3 -PEG-PLL (372 mg, 25.8 μ mol) 및 니코틴산 (556.7 mg, PEG-PLL의 NH_2 에 대해 1.02 당량)은 탈이온수 및 메탄올 (1:1)의 혼합물에 별도로 용해되었다. EDC·HCl (556.7 mg, N_3 -PEG-PLL의 NH_2 에 대해 1.5 당량)은 니코틴산 용액에 첨가되었고 NHS (334.2 mg, PEG-PLL의 NH_2 에 대해 1.5 당량)는 혼합물에 첨가되었다.

[0345] 반응 혼합물은 N_3 -PEG-PLL 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 교반하면서 16 시간 동안 37℃에서 유지되었다. 16 시간 후, 3,3'-디티오디프로폰산 (36.8 mg, 0.1 당량)은 메탄올에 용해되었고, EDC·HCl (40.3 mg, 0.15 당량), 및 NHS (24.2 mg, 0.15 당량)는 탈이온수에 각각 용해되었다. 그 다음, NHS 및 EDC·HCl은 3,3'-디티오디프로폰산 용액에 순차적으로 첨가되었다. 혼합물 용액은 조 N_3 -PEG-PLL(Nic) 용액을 첨가한 후 37℃에서 4 시간 동안 교반되었다.

[0346] 정제를 위하여, 혼합물은 2 시간 동안 메탄올에 대해 투석되었고, DL-디티오트레이톨 (DTT, 40.6 mg, 0.15 당량) 첨가되었고, 그 다음 30 분 동안 활성화되었다.

[0347] DTT를 제거하기 위하여, 혼합물은 메탄올, 탈이온수내 50 % 메탄올, 탈이온수 순차적으로 투석되었다.

[0348] d) 페닐 알라닌-폴리(에틸렌 글리콜)-b-폴리(L-라이신/니코틴아미드/메르캅토프로판아미드) (Phe-PEG-PLL(Nic/SH))의 합성: 이 단계에서, 조직-특이적 표적화 모이어티 (TM)는 이전의 단계에서 합성된 WP-CC-AM 구성요소에 부착되었다. TM 구성요소 (페닐 알라닌)은 단계 (c)의 생성물과 단계 (a)에서 생성된 중간체의 반응에 의해 생성되었다.

[0349] 혈관내 뇌 내피 조직을 표적하기 위해, LAT1 표적화 아미노산으로서, 페닐 알라닌은 구리 촉매의 존재 하에서 N_3 -PEG-PLL(Nic/SH)와 알킨 변형된 티로신 사이 클릭 반응에 의해 도입되었다 간략하게, N_3 -PEG-PLL(Nic/SH) (130 mg, 6.5 μ mol) 및 알킨 변형된 페닐 알라닌 (5.7 mg, 4.0 당량)은 탈이온수 (또는 50 mM 인산나트륨 완충액)에 용해되었다. 그 다음, $CuSO_4 \cdot H_2O$ (0.4 mg, 25 mol%) 및 트리스(3-하이드록시프로필트리아졸릴메틸)아민 (THPTA, 3.4 mg, 1.2 당량)은 탈이온수가 용해되었고 N_3 -PEG-PLL(Nic/SH) 용액이 첨가되었다. 그 다음, 아스코르브산나트륨 (3.2 mg, 2.5 당량)은 혼합물 용액에 첨가되었다. 반응 혼합물은 실온에서 16 시간 동안 교반하면서 유지되었다. 반응 후, 혼합물은 투석 막 (MWCO = 7,000)으로 전달되었고 탈이온수에 대해 1 일 동안 투석되었다. 최종 생성물은 동결건조 후 수득되었다.

[0350] (e) 다중이온 복합체 (PIC) 미셀 제조 - 본 개시내용의 양이온성 담체 단위체가 상기 기재된 대로 생성되었다면, 미셀은 생산되었다. 본 실시예에서 기재된 미셀은 안티센스 올리고뉴클레오타이드 페이로드와 조합된 양이온성 담체 단위체를 포함하였다.

[0351] 나노 크기조정된 PIC 미셀은 MeO^- 또는 Phe-PEG-PLL(Nic) 및 miRNA를 혼합시킴으로써 제조되었다. PEG-PLL(Nic)은 0.5 mg/mL 농도로 HEPES 완충액 (10 mM)에 용해되었다. 그 다음 RNase 없는 물내 miRNA 용액 (22.5 μ M)은 miRNA 억제제 (서열번호: 2-30) (예를 들면, AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC; 서열번호: 30) 대 중합체의 2:1 (v/v) 비로 중합체 용액과 혼합되었다.

[0352] 중합체 대 항-miRNA의 혼합 비는 미셀 형성 조건, 즉, 중합체 (본 개시내용의 담체)내 아민 대 항-miRNA (페이

로드)내 포스페이트 사이 비를 최적화함으로써 결정되었다. 중합체 (담체) 및 항-miRNA (페이로드)의 혼합물은 3000 rpm으로 다중-와동에 의해 90 초 동안 격렬하게 혼합되었고, 실온에서 30 분 동안 유지되어 미셀을 안정화시켰다.

[0353] 미셀 (10 μ M의 항-miRNA 농도)는 사용에 앞서 4 $^{\circ}$ C에서 보관되었다. MeO- 또는 Phe- 미셀은 동일한 방법을 사용하여 제조되었고, 상이한 양의 Phe-함유 미셀 (25% ~75%)은 미셀 제조 동안 양쪽 중합체를 혼합시킴으로써 또한 제조되었다.

[0354] 실시예 2: ALS에서 IL-1 β 및 PGC-1 α 발현의 분석

[0355] 본원에 개시된 miR-485 억제제가 ALS를 치료할 수 있는지 여부 사정하기를 시작하기 위해, 확립된 ALS 동물 모델 (즉, SOD1-ALS 마우스)은 사용되었다. ALS 마우스를 생성하기 위해, 암컷 SOD1G93A 돌연변이체 유전자이식 마우스 배경 B6/SJL은 잭슨 연구소에서 구매되었고 WT B6/SJL과 교배되었다. SOD1G93A 돌연변이체 마우스의 유전자형은 잭슨 연구소에 의해 제공된 표준 PCR 조건에 따라 꼬리 DNA의 PCR 분석에 의해 확인되었다. 혼합된 유전자형의 마우스는 12-시간 명/12-시간 암 주기 및 음식과 물을 임의로 제공하는 케이지당 4 내지 5마리 수용되었다. 모든 동물 절차는 실험 동물의 관리 및 사용에 대하여 건양 대학교 지침에 따라 수행되었다.

[0356] 간략하게, ALS 마우스 및 야생형 동물에서 척수 (요추 부위) 및 골격근으로부터 조직 샘플은 분리되었다. 그 다음, 웨스턴 블랏은 IL-1 β 및 PGC-1 α 발현을 측정하는데 사용되었다. 도 2a 및 2b에 도시된 대로, 척수에서, 알려진 염증 매개체인 IL-1 β 발현이 현저하게 증가되었다. 골격근에서, 야생형 동물과 비교하여, ALS 마우스는 PGC-1 α 발현의 더 낮은 수준을 발현하였다.

[0357] 이들 결과는 ALS가 유전자 발현에서 특정 차이와 연관되며, 이는 본 개시내용의 miR-485 억제제를 사용하여 표적화될 수 있음을 시사한다.

[0358] 실시예 3: 질환 발병에 관한 miR-485 억제제의 분석

[0359] 상기 가설 사정하기를 시작하기 위해, ALS 마우스는 ICV 주사를 통해 miR-485 억제제 (총 용량 = 3 μ g/마우스)의 2회 투여로 치료되었다. 대조군 ALS 마우스는, ICV 주사를 통해, ALS의 진행을 늦추는 것으로 이전에 테스트된 안티센스 올리고뉴클레오타이드인, PBS의 2회 투여를 받았다. 그 다음, ALS의 발병을 사정되었다. 마우스는 약 2주 안에 6회 동안 사정되었다. 임의의 증상이 없는 마우스는 0로서 채점되었다. 뒷다리가 떨리는 마우스는 1로서 채점되었다. 마우스가 꼬리로 매달렸을 때 뒷다리가 뻗뻗하게 마비된 마우스는 2로서 채점되었다. 넘어지거나 걷기 어려움을 나타내는 마우스는 3으로서 채점되었다. 뒷다리를 끌고 서지 못하는 마우스는 4로서 채점되었다. 마우스가 등을 대고 누워있을 때 자세를 교정할 수 없는 마우스는 5로서 채점되었다. 마우스에서 사정의 점수가 4 미만이었다면, 마우스는 질환 발병을 나타내는 것으로서 고려되었다.

[0360] 도 3a 및 3b에 도시된 대로, 본원에 개시된 miR-485 억제제로 치료된 동물은 PBS로 치료된 대조군 동물과 비교하여 상당히 더 늦게 발병하였다. 대조군 동물에서 평균 질환 발병은 약 90일이었다. miR-485 치료된 동물에서, 질환 발병은 약 거의 한 달 (즉, 약 120일) 지연되었다. 추가적으로, miR-485 억제제로 치료된 동물은 또한 대조군 동물과 비교하여 증가된 생존을 나타냈다 (도 3c 참조).

[0361] 실시예 4: 근력에 관한 miR-485 억제제의 분석

[0362] miR-485 억제제가 ALS와 연관된 다른 증상을 또한 개선할 수 있는지 여부를 결정하기 위해, 줄 매달리기 테스트는 실시예 3으로부터 마우스에 수행되어 근력을 측정하였다. 도 4에 도시된 대로, miR-485 억제제로 치료된 동물은 모든 측정된 시간에 PBS로 치료된 동물과 비교하여 떨어지는 시간까지 훨씬 증가된 대기시간을 나타냈다.

[0363] 집합적으로, 상기 결과는 miR-485 억제제가 질환 발병을 지연시킬 뿐만 아니라 ALS와 연관된 하나 이상의 증상 (예를 들면, 근육 쇠약)을 개선함으로써 ALS 대상체에서 치료적 효과를 가질 수 있음을 입증한다. 게다가, 상기 데이터는 당업계에서 다른 약물과 비교하여, 본원에 개시된 miR-485 억제제가 상당히 더 낮은 용량에서 훨씬 더 큰 치료적 효과를 발휘함을 보여준다.

[0364] 실시예 5: 정맥내 투여 후 miR-485 억제제의 치료적 효과의 분석

[0365] miR-485 억제제의 치료적 효과를 추가로 사정하기 위해, ALS 마우스 (실시예 2 참조)는 출생 후 약 2개월 (즉, 66 일차)부터 시작하는 어느 한쪽 PBS 또는 miR-485 억제제 (용량당 2.5mg/kg)의 정맥내 투여를 받았다. 도 9a 참조. 각각의 마우스는 1x/주 (출생 후 66, 73, 80, 및 87 일차)의 용량화 간격으로 4개의 총 용량을 받았다. 그 다음, 출생 후 약 100-125 일에, 체중 및 운동 기능은 하기 추가로 설명된 대로 로타로드, 줄 매달리기 및

평균대 테스트를 사용하여 사정되었다. 동물들 중 일부는 또한 희생되었고 다양한 단백질 (예를 들면, ChAT1, Iba1, PGC1, SIRT1, GFAP, TNF, 및 IL-1)의 발현은 웨스턴 블랏 및/또는 면역조직화학을 사용하여 요추 척수에서 사정되었다.

[0366] 질환 발병은 신경학적 점수 테스트를 사용함으로써 사정되었다. 신경학적 점수 테스트는 다음과 같이 평가되었다: 4 정상 (운동 기능장애의 징후 없음); 3 마우스가 꼬리로 매달렸을 때 뒷다리 떨림이 있었음; 2 보행 이상; 1 적어도 하나의 뒷다리 끌기; 0 동물을 양와위 자세로 놓여졌을 때 30초 이내에 스스로 바로잡을 수 없음. 신경학적 점수 3 이하가 2주 동안 계속하여 발생하였다면, 질환 발병으로서 사정되었다.

[0367] 로타로드: 마우스는 3 연속 일 동안 매일 1회 600초 동안 10rpm의 고정된 스피드로 로타로드 기구 (3cm 막대 직경)에서 훈련되었다. 막대에서의 능력은 300초 안에 4-40rpm의 일정 가속도에서 사정되었다. 2회 연속 시험은 60분 간격으로 수행되었다.

[0368] 줄 매달리기 테스트: 운동 협응의 줄 매달리기 테스트를 위하여, 마우스는 2mm 두께 및 55cm 길이의 팽팽한 금속 줄에서 테스트되었다. 주문-제작된 것은 마우스가 떨어질 수 있는 60cm 길이인 흑색 폴리스티렌 상자로 이루어진 매달리기 기구이었다. 매달린 후 줄에서 떨어지는 마우스의 대기시간은 마우스당 3회 시험에서 가장 긴 매달림 시간을 측정하여 기록되었다.

[0369] 평균대 테스트: 마우스는 0.5cm 폭, 1m 길이의 평균대 기구에 놓여졌다. 평균대는 통로의 끝에 어두운 휴식 상자가 있는 50cm 높이인 투명한 플렉시글라스 구조로 이루어졌다. 마우스는 아침에 3회 대에서 훈련되었고, 최소 15분의 시험간 휴식 시간을 허용하였다. 마우스는 그들의 홈 케이지에 다시 놓여지기 전에 적어도 10초 동안 어두운 휴식 상자에 두어졌다. 마우스는 그 다음, 훈련 세션 적어도 2시간 후, 오후에 다시 테스트되었다. 테스트 세션 동안, 마우스 능력은 기록되었다. 테스트는 최소 10분의 시험간 휴식 시간이 있는 3회 시험으로 이루어졌다. 총 발 미끄러짐의 수는 3 테스트 중 마지막에 대하여 수동으로 계산되었다.

[0370] 도 9b에 도시된 대로, 대조군 동물과 비교하여, miR-485 억제제로 치료된 ALS 마우스는 질환 발병을 (대략 21일 만큼) 지연시켰다. 추가적으로, 대조군 동물과 비교하여, miR-485 억제제로 치료된 ALS 마우스는 또한 감소된 체중 감소 (도 9g 및 9h 참조) 및 증가된 생존 (도 9i 참조)을 나타냈다. 그리고, 도 9c-9f에 도시된 대로, miR-485 억제제로 치료된 ALS 마우스는 또한 개선된 운동 기능을 나타냈다. 가령, miR-485 억제제 투여 후, ALS 마우스는 떨어지는 시간까지 증가된 대기시간 (양쪽 로타로드 및 줄 매달리기 테스트에서 - 도 9c 및 9d 참조), 감소된 발 미끄러짐의 수 (평균대 테스트 - 도 9e 참조), 및 감소된 대 가로지르기 시간 (평균대 테스트 - 도 9f 참조)을 나타냈다.

[0371] 상기 결과는 ALS 치료하기에서 본 개시내용의 miR-485 억제제의 효능을 추가로 입증하여, 예를 들면, 개선된 운동 기능, 감소된 체중 감소, 지연된 질환 발병, 및 증가된 생존을 초래한다.

[0372] 실시예 6: miR-485 억제제의 안전성 프로파일의 분석

[0373] miR-485 억제제의 생체내 투여가 임의의 역효과를 초래할 수 있는지 여부를 사정하기 위해, 단일 용량 독성 테스트는 수행되었다. 간략히, miR-485 억제제는 하기 용량: (i) 0 mg/kg (G1), (ii) 3.75 mg/kg (G2), (iii) 7.5 mg/kg (G3), 및 (iv) 15 mg/kg (G4) 중 하나로 솟 및 암컷 랫트에 투여되었다. 그 다음, 체중, 사망률, 임상적 징후, 및 병리에서 임의의 이상은 전달후 다양한 시점에 동물에서 관찰되었다.

[0374] 도 5a 및 5b에서 도시된 대로, (테스트된 모든 용량으로) miR-485 억제제의 투여는 양쪽 솟 및 암컷 랫트에서 체중에 관한 임의의 비정상 효과를 갖는 것으로 나타나지 않았다. 비슷하게, 사망률 및 병리학적 이상은 치료된 동물 중 임의의 것에서 관찰되지 않았다 (도 6a, 6b, 8a, 및 8b 참조). 가능한 임상적으로 관련한 부작용 (예를 들면, NOA, 울혈 (꼬리), 및 부종 (안면, 앞다리, 또는 뒷다리))에 관해서는, 임의의 그러한 효과는 모든 치료된 동물에서 투여 후 1일까지 사라졌다 (도 7a 및 7b 참조).

[0375] 상기 결과는 본원에 개시된 miR-485 억제제가 ALS 치료하기에서 치료적 효과를 가질 뿐만 아니라, 생체내 투여된 경우 안전함을 입증한다.

[0376] 실시예 7: SOD1 활성화에 관한 miR-485 억제제의 효과의 분석

[0377] (구리-아연 슈퍼옥시드 디스뮤테이트 효소로서 또한 알려진) SOD1은 세포 (예를 들면, 뉴런)를 산화적 스트레스로부터 안전하게 유지하는데 중요한 역할을 한다. SOD1에서의 돌연변이 (예를 들면, G93A)는 ALS에 연루되었다. 따라서, 본원에 개시된 miR-485 억제제가 ALS를 치료하는 잠재적 기전을 더 잘 이해하기 위해, NSC-34 세포 (운동 뉴런이 풍부한, 배아 마우스 척수 세포의 마우스 신경모세포종과의 융합에 의해 생산된 하이브리드 세포주)

를 GFP-태깅된 야생형 SOD1 (SOD1WT) 및 G93A 돌연변이 (SOD1G93A) 작제물을 포함하는 SOD1로 형질감염되었다. 그 다음, 형질감염된 세포는 다양한 농도 (0, 50, 100, 또는 300 nM)의 miR-485 억제제로 치료되었다. 다양한 SOD1-관련 활성 (SOD1 응집, SIRT1 및 PGC-1 α 발현, 및 세포자멸사)은 양쪽 웨스턴 블랏 및 면역형광을 사용하여 형질감염된 세포에서 사정되었다. 웨스턴 블랏으로 사정하기 위해, 형질감염 후 48시간에, 총 세포 추출물은 트리스 완충액 (pH 7.5) 내 2% SDS에서 제조되었다. 그 다음, SOD1 중의 비변성 세제에서의 불용성은 사정되었다. 면역형광으로 사정하기 위해, 형질감염에 앞서, NSC-34 세포는 커버슬립에 씨딩되었고 밤새 성장되었다. 그 다음, 형질감염 48시간 후, 세포는 PBS에서 세정되었고 실온에서 10분 동안 메탄올로 고정되었고, 수분 챔버에 실온에서 10분 동안 PBS 내 0.1% Triton X-100으로 투과되었다. 이용된 항체 및 농도는 마우스 GFP (Santacruz), 1:100; 토끼 항-LC3B (Cell Signaling Technology)이었다. 이미지는 공초점 현미경 (Leica 524 DMi8)을 사용하여 획득되었다.

[0378] 도 10a에 도시된 대로, 형질감염된 NSC-34 세포에서 miR-485 억제제 치료는, 웨스턴 블랏에 의해 사정된 경우에, 돌연변이체 SOD1 응집에서의 농도 의존적 감소를 초래하였다. 돌연변이체 SOD1 응집을 감소시키는 miR-485 억제제의 이러한 효과는 또한 면역형광에 의해 확인되었다 (도 10b 참조). 나타낸 대로, SOD1G93A 응집에 의해 형성된 개재물의 수가 상당히 감소되었다. 게다가, miR-485 억제제 치료된 세포에서, SOD1G93A는 MAP1A 및 MAP1B 미세소관-결합 단백질의 아단위체이고 자가포식소체 막 구조에서 중심적 역할을 하는 LC3B (도 10b에서 백색 화살표 참조)의 발현과 빈번하게 공-국소화되었다. LC3B의 SOD1G93A와의 공국소화는 세포질 SOD1의 한 부분이 자가포식-엔도리소좀성 시스템을 통해서 분해될 수 있음을 나타냈다. 추가적으로, 양쪽 SIRT1 및 PGC-1 α 단백질 발현은 miR-485 억제제로 치료된 SOD1G93A 형질감염된 NSC-34 세포에서 증가하였다 (도 10c 참조). miR-485 억제제를 이용한 치료는 야생형 SOD1로 형질감염된 NSC-34 세포에서 SIRT1 및 PGC-1 α 단백질 발현에서 임의의 유의미한 효과를 갖는 것으로 나타나지 않았다. 마지막으로, miR-485 억제제 치료는 또한, SOD1G93A 작제물로 형질감염되고 miR-485 억제제로 치료된 NSC-34 세포에서 절단된 카스파제-3의 감소된 발현에 의해 입증된 대로, SOD1G93A-유도 세포자멸사를 감소시켰다.

[0379] 어느 하나의 이론에 구속되지 않고, 상기 제공된 결과는 본원에 제공된 miR-485 억제제가 SOD1G93A 유도된 뉴런 손상을 억압함으로써 ALS를 치료할 수 있음을 집합적으로 입증한다.

[0380] ***

[0381] 개요 및 요약 섹션이 아니라, 상세한 설명 섹션이 청구항을 해석하는데 사용되기 위한 것임이 이해되어야 한다. 개요 및 요약 섹션은 본 발명자(들)에 의해 고려된 대로 본 개시내용의 모든 예시적 양태가 아닌 하나 이상을 설명할 수 있고, 따라서, 본 개시내용 및 첨부된 청구항을 어떤 식으로든 제한하기 위한 것은 아니다.

[0382] 본 개시내용은 특정된 기능 및 이들의 관계의 구현을 예시하는 기능적 구축 블록의 도움으로 상기 기재되었다. 이들 기능적 구축 블록의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에 임의적으로 정의되었다. 대안적 경계는 특정된 기능 및 이들의 관계가 적절하게 수행되는 한 정의될 수 있다.

[0383] 특이적 양태의 전술한 설명은 다른 이들이, 과도한 실험작업 없이, 본 개시내용의 일반 개념을 벗어나지 않으면서, 당업계의 기술 내에서 지식을 적용함으로써, 다양한 적용에 대하여 그러한 특이적 양태를 용이하게 수정 및/또는 적응할 수 있는 본 개시내용의 일반 성격을 매우 완전히 드러낼 것이다. 그러므로, 그러한 적응 및 수정은, 본원에 제시된 교시 및 지침에 기반하여, 개시된 양태의 등가물의 의미 및 범위 내에 있기 위한 것이다. 본원에 술어 또는 전문용어가 제한이 아닌 설명의 목적을 위한 것이어서, 본 명세서의 전문용어 또는 술어가 교시 및 지침에 비추어 숙련된 기술자에 의해 해석되어야 한다는 것이 이해되어야 한다.

[0384] 본 개시내용의 폭 및 범위는 상기-기재된 예시적 양태 중 임의의 것에 의해 제한되지 않아야 하지만, 하기 청구항 및 그들의 등가물에 따라서만 정의되어야 한다.

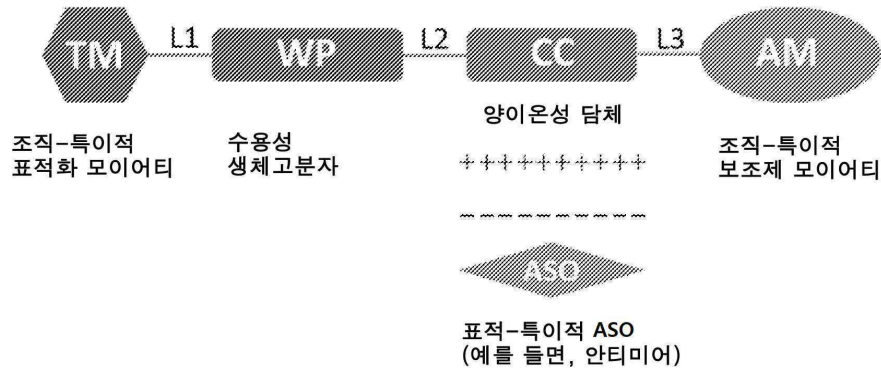
[0385] 본 출원 내내 인용될 수 있는 모든 인용된 참고문헌 (문헌 참조문헌, 특허, 특허 출원, 및 웹사이트 포함)의 내용은, 그안에 인용된 참조문헌이 그러하듯, 임의의 목적을 위하여 그들 전체가 참조로 이로써 명시적으로 편입된다.

도면

도면1

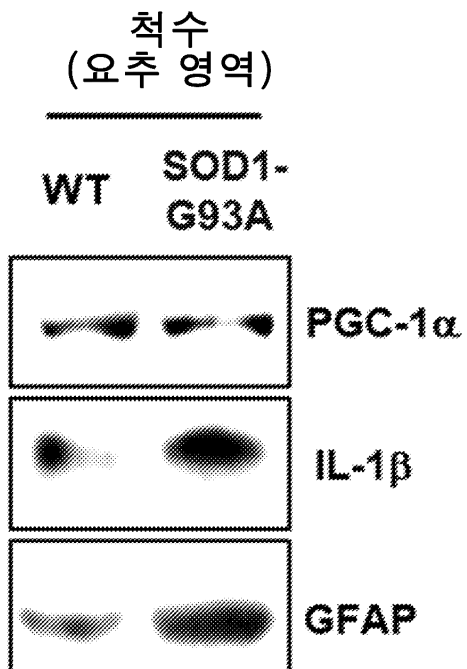
양이온성 담체 단위체

L1, L2, L3-임의적 링커모이어티(각 모이어티는 상이한 것의 동일할 수 있는 하나 이상의 링커를 포함할 수 있음)

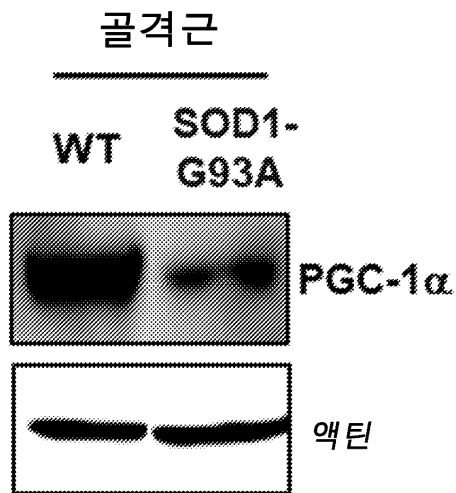


음이온성 페이로드

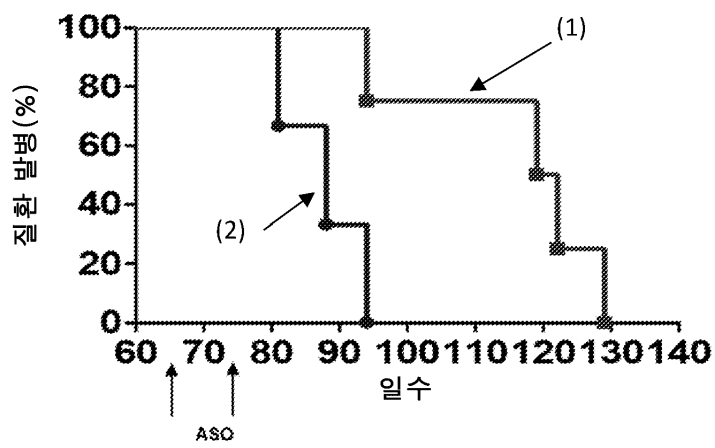
도면2a



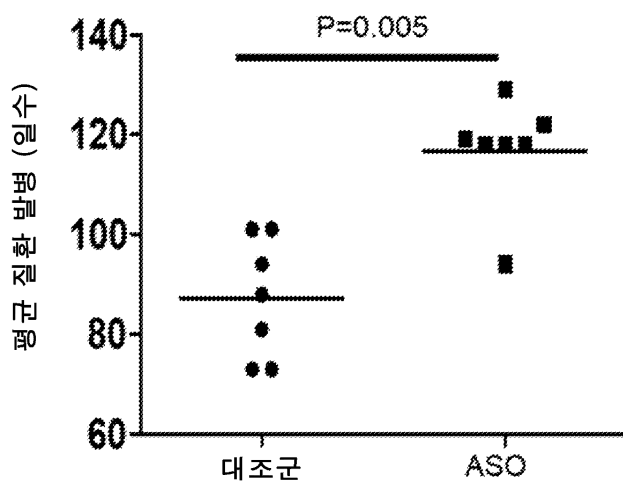
도면2b



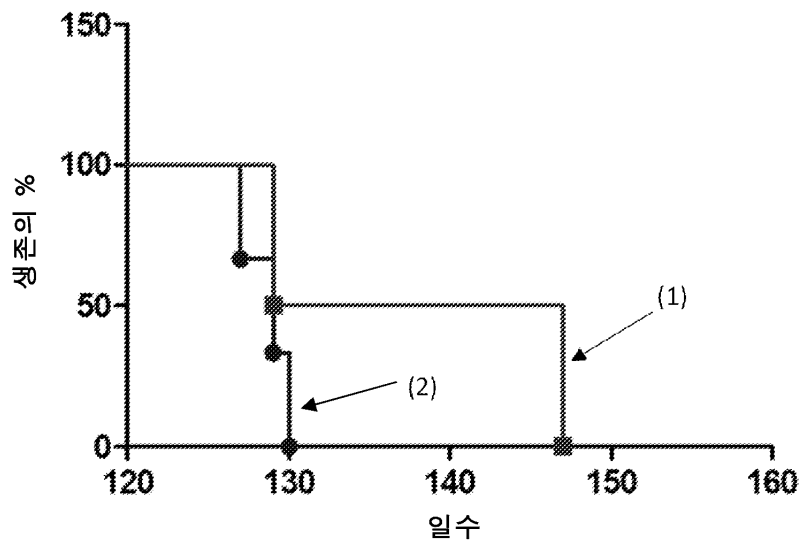
도면3a



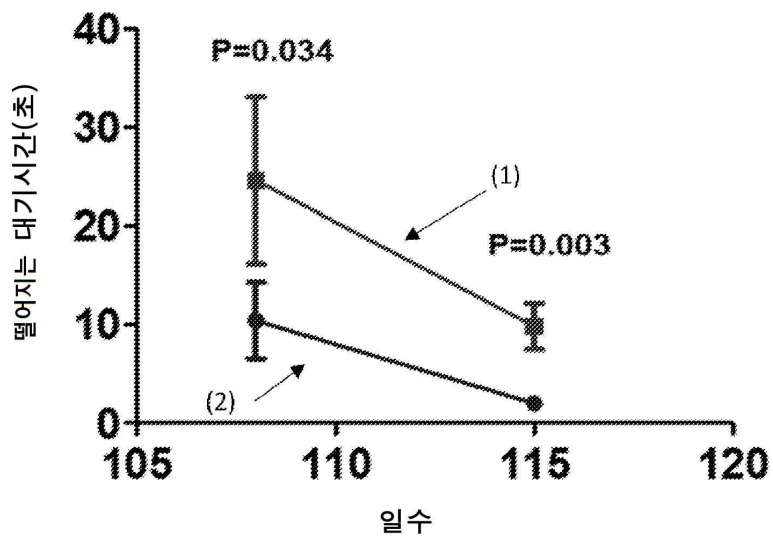
도면3b



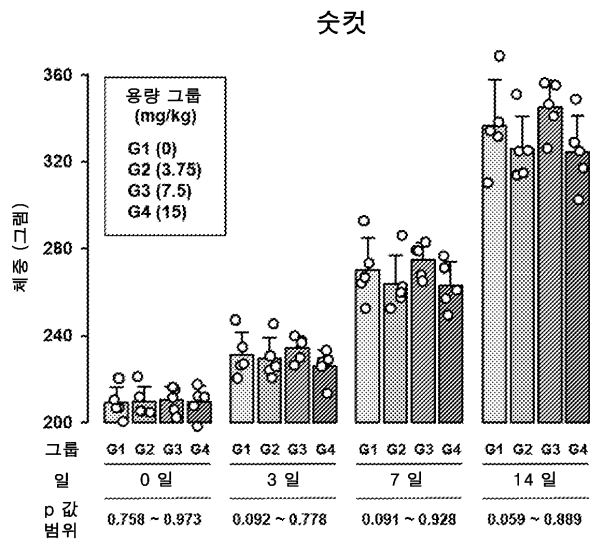
도면3c



도면4

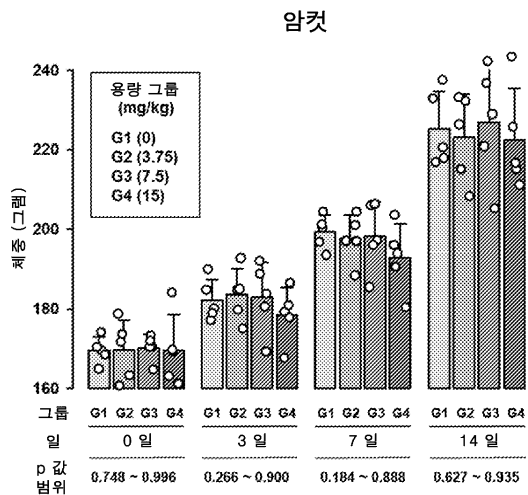


도면5a



검출 가능한 이상 없음

도면5b



검출 가능한 이상 없음

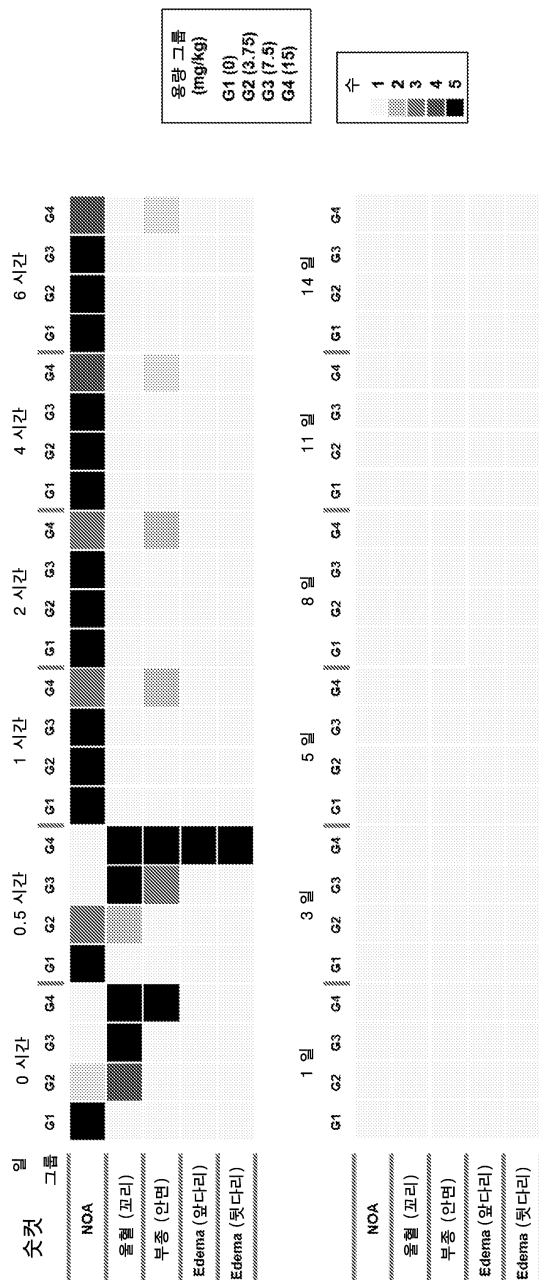
도면6a

성별	그룹 / 용량(mg/kg)	동물의 수	용량화 후 일수														사망률	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
숫컷	G1 0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G2 3.75	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G3 7.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G4 15	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%

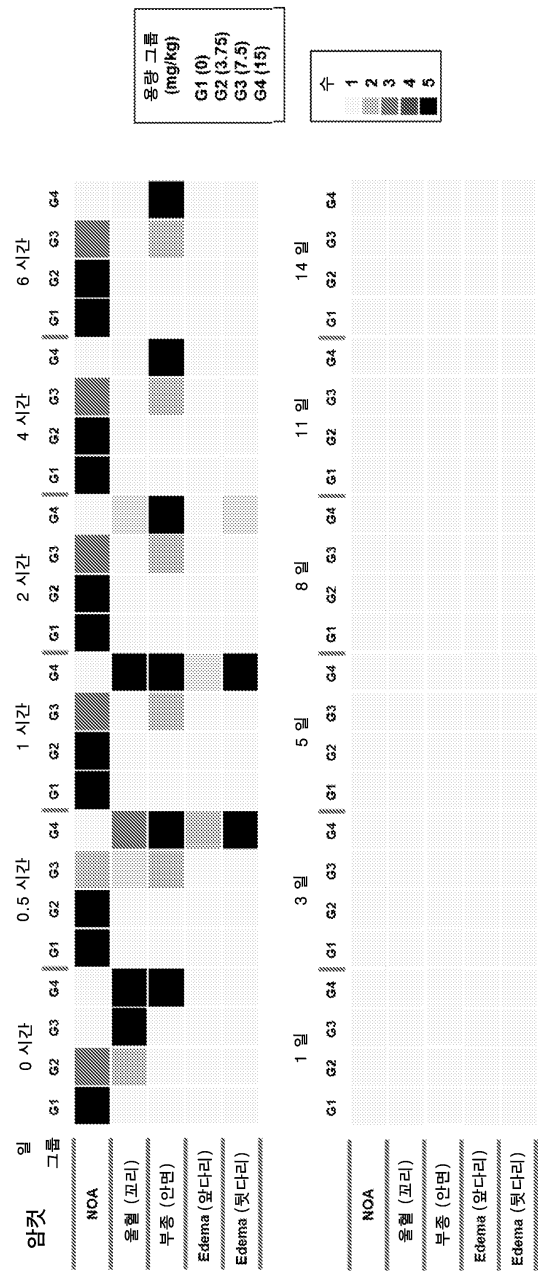
도면6b

성별	그룹 / 용량 (mg/kg)	동물의 수	용량화 후 일수														사망률	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
암컷	G1 0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G2 3.75	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G3 7.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%
	G4 15	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%

도면7a



도면7b



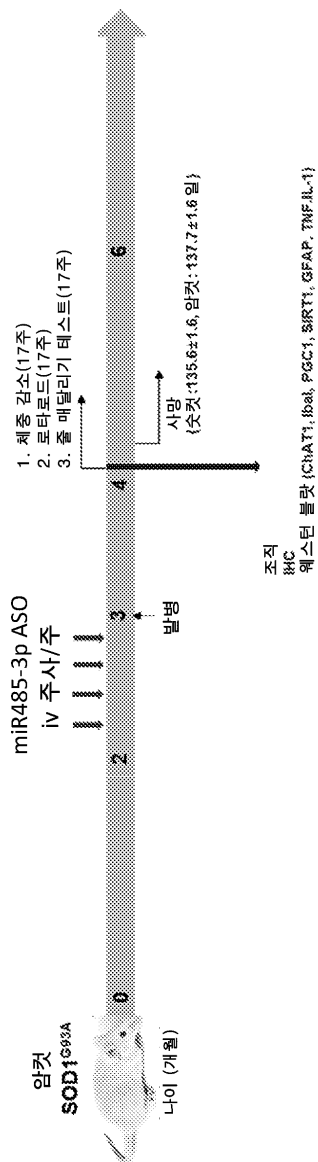
도면8a

숫컷	그룹			
	1	2	3	4
동물의 수	5	5	5	5
검사된 것의 수	5	5	5	5
발견 사항 없음	5	5	5	5

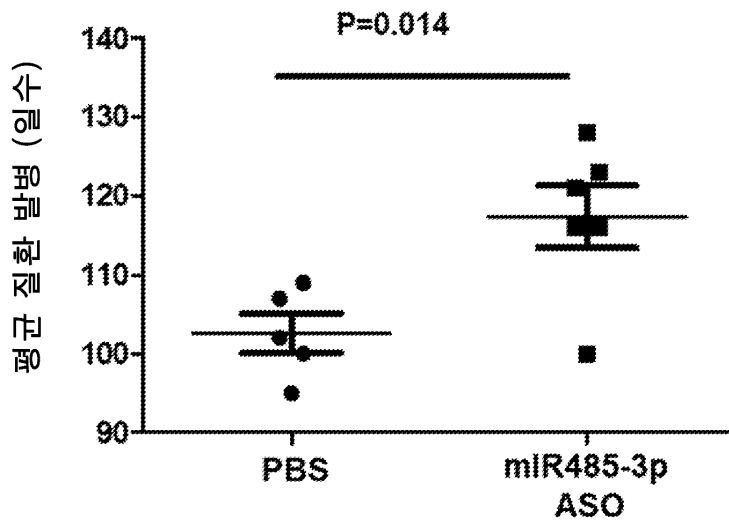
도면 8b

암컷	그룹			
	1	2	3	4
동물의 수	5	5	5	5
검사된 것의 수	5	5	5	5
발견 사항 없음	5	5	5	5

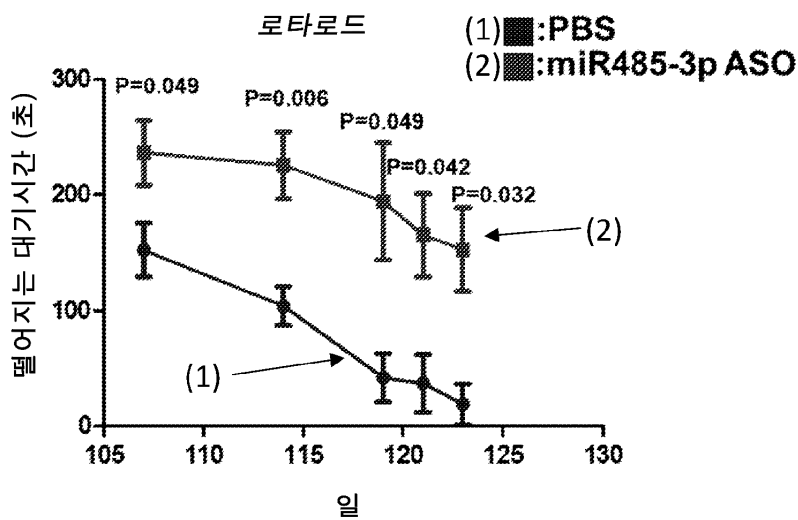
도면 9a



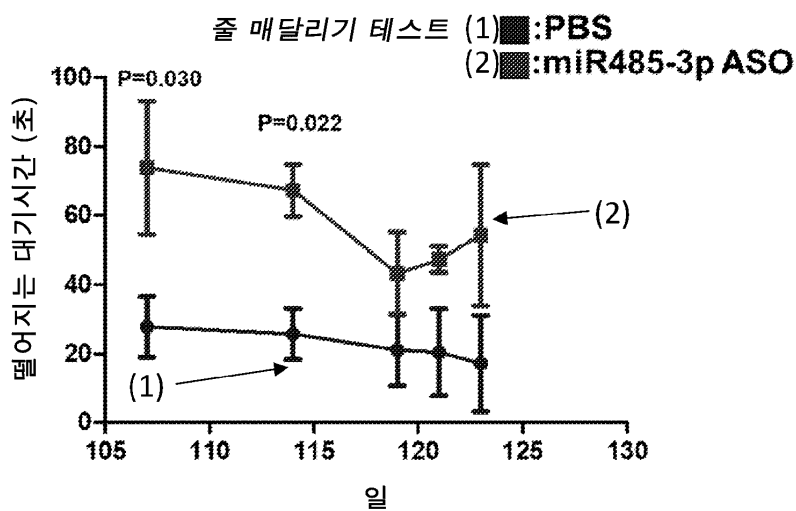
도면9b



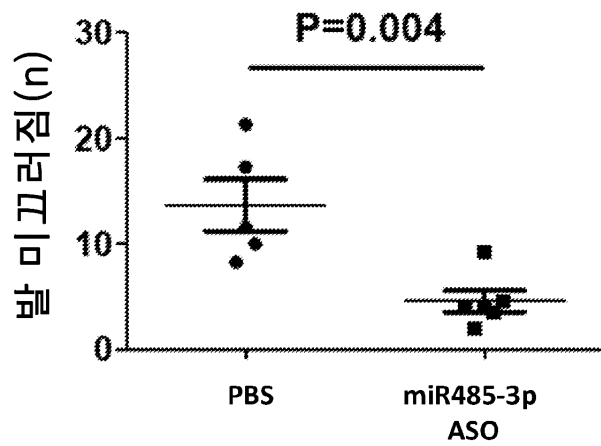
도면9c



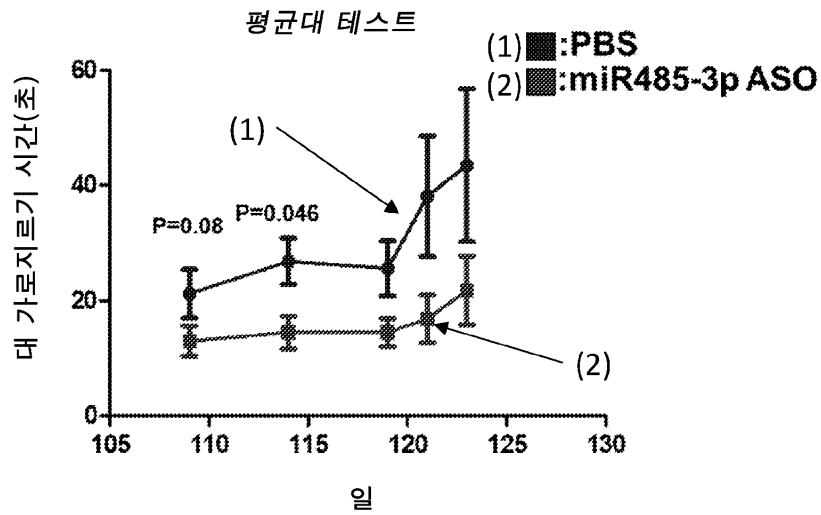
도면9d



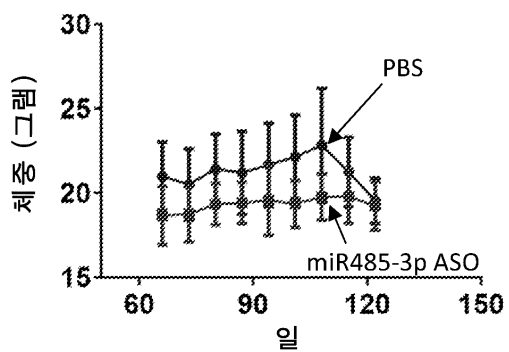
도면9e



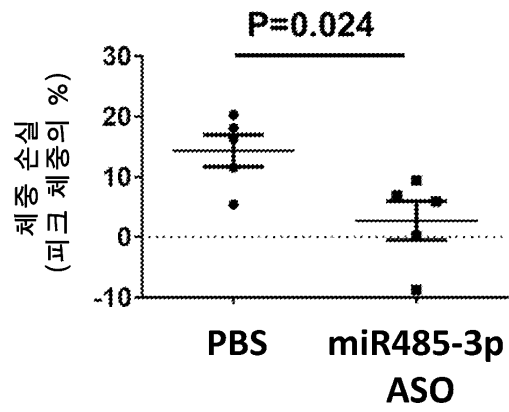
도면9f



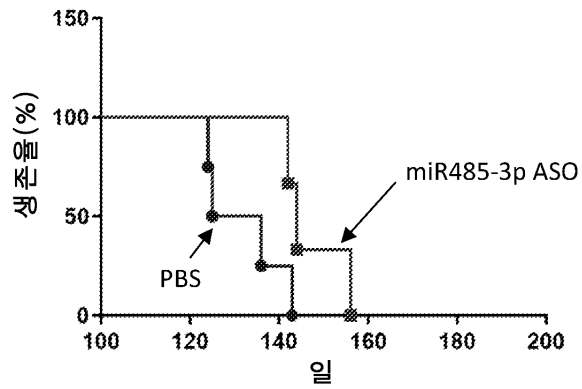
도면9g



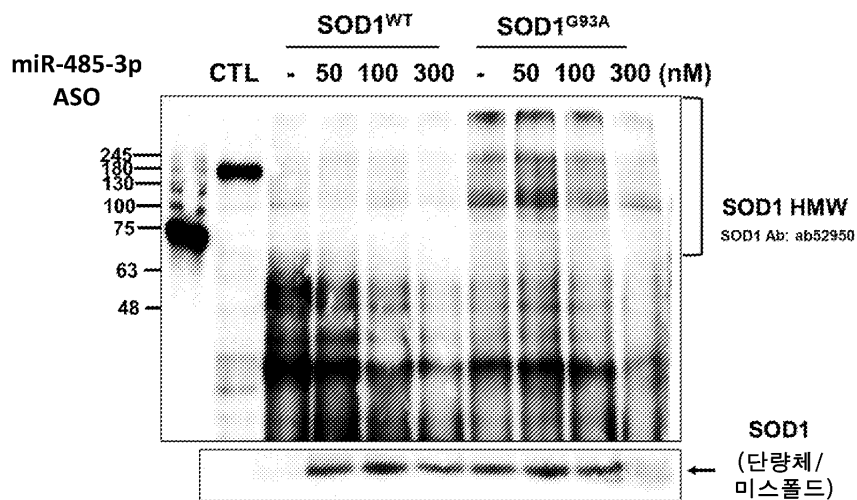
도면9h



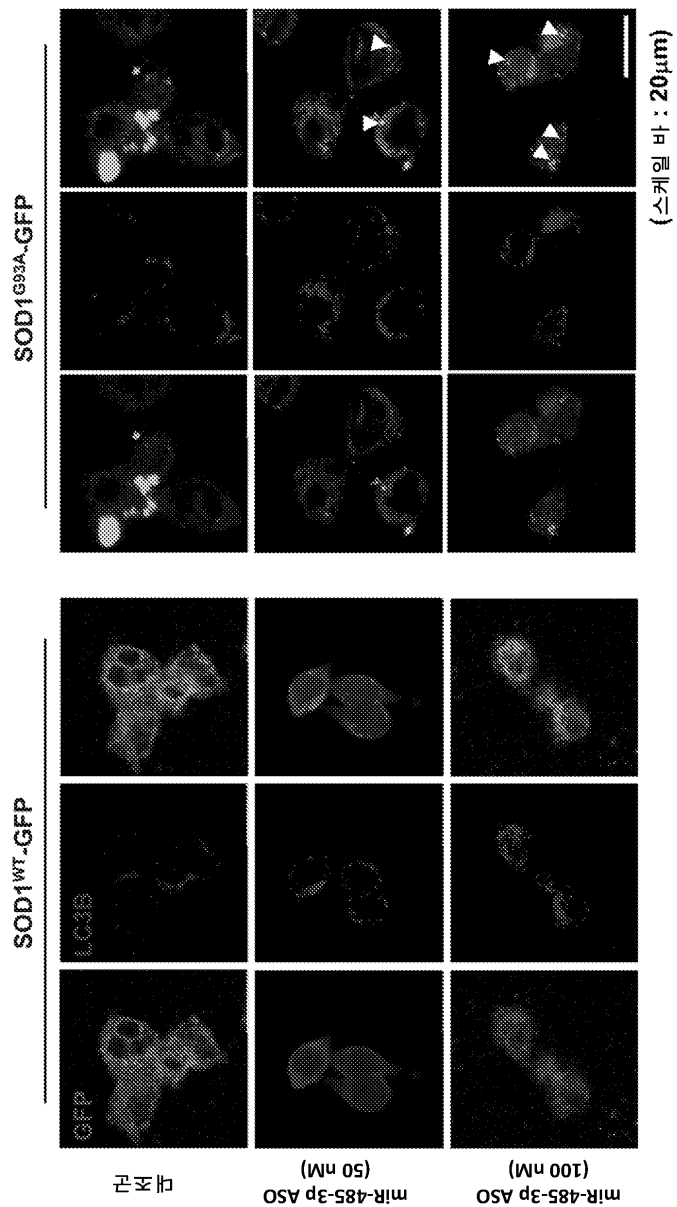
도면9i



도면10a



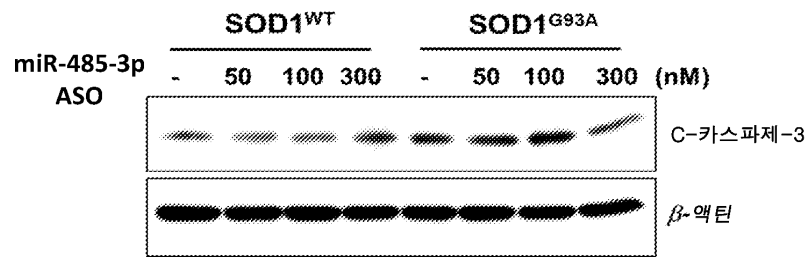
도면10b



도면10c



도면10d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BIORCHESTRA CO., LTD.

<120> USE OF MIRNA-485 INHIBITORS FOR TREATING AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS)

<130> 4366.021PC03/C-K/DKC

<150> US 62/971,771

<151> 2020-02-07

<150> US 62/989,487

<151> 2020-03-13

<150> US 63/047,147

<151> 2020-07-01

<160> 122

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 1

gucauacacg gcucuccucu cu

22

<210> 2

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 2

uguauga	7
<210> 3	
<211> 8	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 3	
guguauga	8
<210> 4	
<211> 9	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 4	
cguguauga	9
<210> 5	
<211> 10	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 5	
ccguguauga	10
<210> 6	
<211> 11	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 6	
gccguguaug a	11
<210> 7	
<211> 12	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	

<400> 7	
agccguguau ga	12
<210> 8	
<211> 13	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 8	
gagccgugua uga	13
<210> 9	
<211> 14	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 9	
agagccgugu aua	14
<210> 10	
<211> 15	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 10	
gagagccgug uauga	15
<210> 11	
<211> 16	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 11	
ggagagccgu guauga	16
<210> 12	
<211> 17	
<212> RNA	

<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 12	
aggagagccg uguauga	17
<210> 13	
<211> 18	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 13	
gaggagagcc guguauga	18
<210> 14	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 14	
agaggagagc cguguauga	19
<210> 15	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 15	
gagaggagag ccguguauga	20
<210> 16	
<211> 8	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 16	
uguaugac	8
<210> 17	

<211> 9	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 17	
guguaugac	9
<210> 18	
<211> 10	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 18	
cguguaugac	10
<210> 19	
<211> 11	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 19	
ccguguauga c	11
<210> 20	
<211> 12	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 20	
gccguguaug ac	12
<210> 21	
<211> 13	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 21	
agccguguau gac	13

<210> 22
 <211> 14
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 22
 gagccgugua ugac 14

<210> 23
 <211> 15
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 23
 agagccgugu augac 15

<210> 24
 <211> 16
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 24
 gagagccgug uaugac 16

<210> 25
 <211> 17
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 25
 ggagagccgu guaugac 17

<210> 26
 <211> 18
 <212> RNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide

<400> 26	
aggagagccg uguaugac	18
<210> 27	
<211> 19	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 27	
gaggagagcc guguaugac	19
<210> 28	
<211> 20	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 28	
agaggagagc cguguaugac	20
<210> 29	
<211> 21	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 29	
gagaggagag ccguguauga c	21
<210> 30	
<211> 22	
<212> RNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 30	
agagaggaga gccguguaug ac	22
<210> 31	
<211> 747	
<212> PRT	
<213> Homo sapiens	

<400> 31

Met Ala Asp Glu Ala Ala Leu Ala Leu Gln Pro Gly Gly Ser Pro Ser
1 5 10 15

Ala Ala Gly Ala Asp Arg Glu Ala Ala Ser Ser Pro Ala Gly Glu Pro
20 25 30

Leu Arg Lys Arg Pro Arg Arg Asp Gly Pro Gly Leu Glu Arg Ser Pro
35 40 45

Gly Glu Pro Gly Gly Ala Ala Pro Glu Arg Glu Val Pro Ala Ala Ala
50 55 60

Arg Gly Cys Pro Gly Ala Ala Ala Ala Ala Leu Trp Arg Glu Ala Glu
65 70 75 80

Ala Glu Ala Ala Ala Ala Gly Gly Glu Gln Glu Ala Gln Ala Thr Ala
85 90 95

Ala Ala Gly Glu Gly Asp Asn Gly Pro Gly Leu Gln Gly Pro Ser Arg
100 105 110

Glu Pro Pro Leu Ala Asp Asn Leu Tyr Asp Glu Asp Asp Asp Asp Glu
115 120 125

Gly Glu Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Ala Ile Gly Tyr Arg Asp
130 135 140

Asn Leu Leu Phe Gly Asp Glu Ile Ile Thr Asn Gly Phe His Ser Cys
145 150 155 160

Glu Ser Asp Glu Glu Asp Arg Ala Ser His Ala Ser Ser Ser Asp Trp
165 170 175

Thr Pro Arg Pro Arg Ile Gly Pro Tyr Thr Phe Val Gln Gln His Leu
180 185 190

Met Ile Gly Thr Asp Pro Arg Thr Ile Leu Lys Asp Leu Leu Pro Glu
195 200 205

Thr Ile Pro Pro Pro Glu Leu Asp Asp Met Thr Leu Trp Gln Ile Val
210 215 220

Ile Asn Ile Leu Ser Glu Pro Pro Lys Arg Lys Lys Arg Lys Asp Ile
225 230 235 240

Asn Thr Ile Glu Asp Ala Val Lys Leu Leu Gln Glu Cys Lys Lys Ile
 245 250 255
 Ile Val Leu Thr Gly Ala Gly Val Ser Val Ser Cys Gly Ile Pro Asp
 260 265 270

 Phe Arg Ser Arg Asp Gly Ile Tyr Ala Arg Leu Ala Val Asp Phe Pro
 275 280 285
 Asp Leu Pro Asp Pro Gln Ala Met Phe Asp Ile Glu Tyr Phe Arg Lys
 290 295 300
 Asp Pro Arg Pro Phe Phe Lys Phe Ala Lys Glu Ile Tyr Pro Gly Gln
 305 310 315 320
 Phe Gln Pro Ser Leu Cys His Lys Phe Ile Ala Leu Ser Asp Lys Glu
 325 330 335

 Gly Lys Leu Leu Arg Asn Tyr Thr Gln Asn Ile Asp Thr Leu Glu Gln
 340 345 350
 Val Ala Gly Ile Gln Arg Ile Ile Gln Cys His Gly Ser Phe Ala Thr
 355 360 365
 Ala Ser Cys Leu Ile Cys Lys Tyr Lys Val Asp Cys Glu Ala Val Arg
 370 375 380
 Gly Asp Ile Phe Asn Gln Val Val Pro Arg Cys Pro Arg Cys Pro Ala
 385 390 395 400

 Asp Glu Pro Leu Ala Ile Met Lys Pro Glu Ile Val Phe Phe Gly Glu
 405 410 415
 Asn Leu Pro Glu Gln Phe His Arg Ala Met Lys Tyr Asp Lys Asp Glu
 420 425 430
 Val Asp Leu Leu Ile Val Ile Gly Ser Ser Leu Lys Val Arg Pro Val
 435 440 445
 Ala Leu Ile Pro Ser Ser Ile Pro His Glu Val Pro Gln Ile Leu Ile
 450 455 460

 Asn Arg Glu Pro Leu Pro His Leu His Phe Asp Val Glu Leu Leu Gly
 465 470 475 480
 Asp Cys Asp Val Ile Ile Asn Glu Leu Cys His Arg Leu Gly Gly Glu

485 490 495
 Tyr Ala Lys Leu Cys Cys Asn Pro Val Lys Leu Ser Glu Ile Thr Glu
 500 505 510
 Lys Pro Pro Arg Thr Gln Lys Glu Leu Ala Tyr Leu Ser Glu Leu Pro
 515 520 525

 Pro Thr Pro Leu His Val Ser Glu Asp Ser Ser Ser Pro Glu Arg Thr
 530 535 540
 Ser Pro Pro Asp Ser Ser Val Ile Val Thr Leu Leu Asp Gln Ala Ala
 545 550 555 560
 Lys Ser Asn Asp Asp Leu Asp Val Ser Glu Ser Lys Gly Cys Met Glu
 565 570 575
 Glu Lys Pro Gln Glu Val Gln Thr Ser Arg Asn Val Glu Ser Ile Ala
 580 585 590

 Glu Gln Met Glu Asn Pro Asp Leu Lys Asn Val Gly Ser Ser Thr Gly
 595 600 605
 Glu Lys Asn Glu Arg Thr Ser Val Ala Gly Thr Val Arg Lys Cys Trp
 610 615 620
 Pro Asn Arg Val Ala Lys Glu Gln Ile Ser Arg Arg Leu Asp Gly Asn
 625 630 635 640
 Gln Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Asn Arg Tyr Ile Phe His Gly Ala Glu
 645 650 655

 Val Tyr Ser Asp Ser Glu Asp Asp Val Leu Ser Ser Ser Ser Cys Gly
 660 665 670
 Ser Asn Ser Asp Ser Gly Thr Cys Gln Ser Pro Ser Leu Glu Glu Pro
 675 680 685
 Met Glu Asp Glu Ser Glu Ile Glu Glu Phe Tyr Asn Gly Leu Glu Asp
 690 695 700
 Glu Pro Asp Val Pro Glu Arg Ala Gly Gly Ala Gly Phe Gly Thr Asp
 705 710 715 720

 Gly Asp Asp Gln Glu Ala Ile Asn Glu Ala Ile Ser Val Lys Gln Glu
 725 730 735

Val Thr Asp Met Asn Tyr Pro Ser Asn Lys Ser

740

745

<210> 32

<211> 561

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

Met Ala Asp Glu Ala Ala Leu Ala Leu Gln Pro Gly Gly Ser Pro Ser

1 5 10 15

Ala Ala Gly Ala Asp Arg Glu Ala Ala Ser Ser Pro Ala Gly Glu Pro

20 25 30

Leu Arg Lys Arg Pro Arg Arg Asp Gly Pro Gly Leu Glu Arg Ser Pro

35 40 45

Gly Glu Pro Gly Gly Ala Ala Pro Glu Arg Glu Val Pro Ala Ala Ala

50 55 60

Arg Gly Cys Pro Gly Ala Ala Ala Ala Leu Trp Arg Glu Ala Glu

65 70 75 80

Ala Glu Ala Ala Ala Ala Gly Gly Glu Gln Glu Ala Gln Ala Thr Ala

85 90 95

Ala Ala Gly Glu Gly Asp Asn Gly Pro Gly Leu Gln Gly Pro Ser Arg

100 105 110

Glu Pro Pro Leu Ala Asp Asn Leu Tyr Asp Glu Asp Asp Asp Glu

115 120 125

Gly Glu Glu Glu Glu Glu Ala Ala Ala Ala Ala Ile Gly Tyr Arg Asp

130 135 140

Asn Leu Leu Phe Gly Asp Glu Ile Ile Thr Asn Gly Phe His Ser Cys

145 150 155 160

Glu Ser Asp Glu Glu Asp Arg Ala Ser His Ala Ser Ser Ser Asp Trp

165 170 175

Thr Pro Arg Pro Arg Ile Gly Pro Tyr Thr Phe Val Gln Gln His Leu

180 185 190

Met Ile Gly Thr Asp Pro Arg Thr Ile Leu Lys Asp Leu Leu Pro Glu

195 200 205
 Thr Ile Pro Pro Pro Glu Leu Asp Asp Met Thr Leu Trp Gln Ile Val
 210 215 220

 Ile Asn Ile Leu Ser Glu Pro Pro Lys Arg Lys Lys Arg Lys Asp Ile
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Glu Asp Ala Val Lys Leu Leu Gln Glu Cys Lys Lys Ile
 245 250 255
 Ile Val Leu Thr Gly Ala Gly Val Ser Val Ser Cys Gly Ile Pro Asp
 260 265 270
 Phe Arg Ser Arg Asp Gly Ile Tyr Ala Arg Leu Ala Val Asp Phe Pro
 275 280 285

 Asp Leu Pro Asp Pro Gln Ala Met Phe Asp Ile Glu Tyr Phe Arg Lys
 290 295 300
 Asp Pro Arg Pro Phe Phe Lys Phe Ala Lys Glu Ile Tyr Pro Gly Gln
 305 310 315 320
 Phe Gln Pro Ser Leu Cys His Lys Phe Ile Ala Leu Ser Asp Lys Glu
 325 330 335
 Gly Lys Leu Leu Arg Asn Tyr Thr Gln Asn Ile Asp Thr Leu Glu Gln
 340 345 350

 Val Ala Gly Ile Gln Arg Ile Ile Gln Cys His Gly Ser Phe Ala Thr
 355 360 365
 Ala Ser Cys Leu Ile Cys Lys Tyr Lys Val Asp Cys Glu Ala Val Arg
 370 375 380
 Gly Asp Ile Phe Asn Gln Val Val Pro Arg Cys Pro Arg Cys Pro Ala
 385 390 395 400
 Asp Glu Pro Leu Ala Ile Met Lys Pro Glu Ile Val Phe Phe Gly Glu
 405 410 415

 Asn Leu Pro Glu Gln Phe His Arg Ala Met Lys Tyr Asp Lys Asp Glu
 420 425 430
 Val Asp Leu Leu Ile Val Ile Gly Ser Ser Leu Lys Val Arg Pro Val
 435 440 445

Ala Leu Ile Pro Ser Asn Gln Tyr Leu Phe Leu Pro Pro Asn Arg Tyr
 450 455 460
 Ile Phe His Gly Ala Glu Val Tyr Ser Asp Ser Glu Asp Asp Val Leu
 465 470 475 480
 Ser Ser Ser Ser Cys Gly Ser Asn Ser Asp Ser Gly Thr Cys Gln Ser
 485 490 495
 Pro Ser Leu Glu Glu Pro Met Glu Asp Glu Ser Glu Ile Glu Glu Phe
 500 505 510
 Tyr Asn Gly Leu Glu Asp Glu Pro Asp Val Pro Glu Arg Ala Gly Gly
 515 520 525
 Ala Gly Phe Gly Thr Asp Gly Asp Asp Gln Glu Ala Ile Asn Glu Ala
 530 535 540
 Ile Ser Val Lys Gln Glu Val Thr Asp Met Asn Tyr Pro Ser Asn Lys
 545 550 555 560
 Ser

<210> 33

<211> 22

<212> RNA

<213> Homo sapiens

<400> 33

agaggcuggc cgugaugaau uc

22

<210> 34

<211> 22

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> miR-485-3p

<400> 34

agucauacac ggcucuccuc uc

22

<210> 35

<211> 22

<212> RNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> miR-485-5p

<400> 35

agaggcuggc cgugaugaau uc

22

<210> 36

<211> 472

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

Met Gly Cys Asp Arg Asn Cys Gly Leu Ile Ala Gly Ala Val Ile Gly

1 5 10 15

Ala Val Leu Ala Val Phe Gly Gly Ile Leu Met Pro Val Gly Asp Leu

20 25 30

Leu Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Gln Val Val Leu Glu Glu Gly Thr

35 40 45

Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val Tyr Arg Gln

50 55 60

Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met Met Asn Ser

65 70 75 80

Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr Arg Val Arg

85 90 95

Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp Asn Thr Val

100 105 110

Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser Leu Ser Val

115 120 125

Gly Thr Glu Ala Asp Asn Phe Thr Val Leu Asn Leu Ala Val Ala Ala

130 135 140

Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe Val Gln Met Ile Leu Asn Ser

145 150 155 160

Leu Ile Asn Lys Ser Lys Ser Ser Met Phe Gln Val Arg Thr Leu Arg

165 170 175

Glu Leu Leu Trp Gly Tyr Arg Asp Pro Phe Leu Ser Leu Val Pro Tyr

180 185 190
 Pro Val Thr Thr Thr Val Gly Leu Phe Tyr Pro Tyr Asn Asn Thr Ala
 195 200 205
 Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn Ile Ser Lys Val
 210 215 220
 Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Trp Glu

 225 230 235 240
 Ser His Cys Asp Met Ile Asn Gly Thr Asp Ala Ala Ser Phe Pro Pro
 245 250 255
 Phe Val Glu Lys Ser Gln Val Leu Gln Phe Phe Ser Ser Asp Ile Cys
 260 265 270
 Arg Ser Ile Tyr Ala Val Phe Glu Ser Asp Val Asn Leu Lys Gly Ile
 275 280 285
 Pro Val Tyr Arg Phe Val Leu Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Pro Val

 290 295 300
 Glu Asn Pro Asp Asn Tyr Cys Phe Cys Thr Glu Lys Ile Ile Ser Lys
 305 310 315 320
 Asn Cys Thr Ser Tyr Gly Val Leu Asp Ile Ser Lys Cys Lys Glu Gly
 325 330 335
 Arg Pro Val Tyr Ile Ser Leu Pro His Phe Leu Tyr Ala Ser Pro Asp
 340 345 350
 Val Ser Glu Pro Ile Asp Gly Leu Asn Pro Asn Glu Glu Glu His Arg

 355 360 365
 Thr Tyr Leu Asp Ile Glu Pro Ile Thr Gly Phe Thr Leu Gln Phe Ala
 370 375 380
 Lys Arg Leu Gln Val Asn Leu Leu Val Lys Pro Ser Glu Lys Ile Gln
 385 390 395 400
 Val Leu Lys Asn Leu Lys Arg Asn Tyr Ile Val Pro Ile Leu Trp Leu
 405 410 415
 Asn Glu Thr Gly Thr Ile Gly Asp Glu Lys Ala Asn Met Phe Arg Ser

 420 425 430

Gln Val Thr Gly Lys Ile Asn Leu Leu Gly Leu Ile Glu Met Ile Leu
435 440 445
Leu Ser Val Gly Val Val Met Phe Val Ala Phe Met Ile Ser Tyr Cys
450 455 460
Ala Cys Arg Ser Lys Thr Ile Lys
465 470
<210> 37
<211> 288
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 37
Met Gly Cys Asp Arg Asn Cys Gly Leu Ile Ala Gly Ala Val Ile Gly

1 5 10 15
Ala Val Leu Ala Val Phe Gly Gly Ile Leu Met Pro Val Gly Asp Leu
20 25 30
Leu Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Gln Val Val Leu Glu Glu Gly Thr
35 40 45
Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val Tyr Arg Gln
50 55 60
Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met Met Asn Ser

65 70 75 80
Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr Arg Val Arg
85 90 95
Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp Asn Thr Val
100 105 110
Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser Leu Ser Val
115 120 125
Gly Thr Glu Ala Asp Asn Phe Thr Val Leu Asn Leu Ala Val Ala Ala

130 135 140
Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe Val Gln Met Ile Leu Asn Ser
145 150 155 160
Leu Ile Asn Lys Ser Lys Ser Ser Met Phe Gln Val Arg Thr Leu Arg

165 170 175
 Glu Leu Leu Trp Gly Tyr Arg Asp Pro Phe Leu Ser Leu Val Pro Tyr
 180 185 190
 Pro Val Thr Thr Thr Val Gly Leu Phe Tyr Pro Tyr Asn Asn Thr Ala

 195 200 205
 Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn Ile Ser Lys Val
 210 215 220
 Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Asn Leu Ser Tyr Trp Glu
 225 230 235 240
 Ser His Cys Asp Met Ile Asn Gly Thr Asp Ala Ala Ser Phe Pro Pro
 245 250 255
 Phe Val Glu Lys Ser Gln Val Leu Gln Phe Phe Ser Ser Asp Ile Cys

 260 265 270
 Arg Glu Thr Cys Val His Phe Thr Ser Ser Phe Ser Val Cys Lys Ser
 275 280 285
 <210> 38
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 38
 Met Gly Cys Asp Arg Asn Cys Gly Leu Ile Ala Gly Ala Val Ile Gly
 1 5 10 15
 Ala Val Leu Ala Val Phe Gly Gly Ile Leu Met Pro Val Gly Asp Leu
 20 25 30

 Leu Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Gln Val Val Leu Glu Glu Gly Thr
 35 40 45
 Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val Tyr Arg Gln
 50 55 60
 Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met Met Asn Ser
 65 70 75 80
 Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr Arg Val Arg

85

90

95

Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp Asn Thr Val

100

105

110

Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser Leu Ser Val

115

120

125

Gly Thr Glu Ala Asp Asn Phe Thr Val Leu Asn Leu Ala Val Ala Ala

130

135

140

Ala Ser His Ile Tyr Gln Asn Gln Phe Val Gln Met Ile Leu Asn Ser

145

150

155

160

Leu Ile Asn Lys Ser Lys Ser Ser Met Phe Gln Val Arg Thr Leu Arg

165

170

175

Glu Leu Leu Trp Gly Tyr Arg Asp Pro Phe Leu Ser Leu Val Pro Tyr

180

185

190

Pro Val Thr Thr Thr Val Gly Leu Phe Tyr Pro Tyr Asn Asn Thr Ala

195

200

205

Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn Ile Ser Lys Val

210

215

220

Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Ser Ile Tyr Ala Val Phe

225

230

235

240

Glu Ser Asp Val Asn Leu Lys Gly Ile Pro Val Tyr Arg Phe Val Leu

245

250

255

Pro Ser Lys Ala Phe Ala Ser Pro Val Glu Asn Pro Asp Asn Tyr Cys

260

265

270

Phe Cys Thr Glu Lys Ile Ile Ser Lys Asn Cys Thr Ser Tyr Gly Val

275

280

285

Leu Asp Ile Ser Lys Cys Lys Glu Gly Arg Pro Val Tyr Ile Ser Leu

290

295

300

Pro His Phe Leu Tyr Ala Ser Pro Asp Val Ser Glu Pro Ile Asp Gly

305

310

315

320

Leu Asn Pro Asn Glu Glu Glu His Arg Thr Tyr Leu Asp Ile Glu Pro

325

330

335

Ile Thr Gly Phe Thr Leu Gln Phe Ala Lys Arg Leu Gln Val Asn Leu
340 345 350

Leu Val Lys Pro Ser Glu Lys Ile Gln Val Leu Lys Asn Leu Lys Arg
355 360 365

Asn Tyr Ile Val Pro Ile Leu Trp Leu Asn Glu Thr Gly Thr Ile Gly
370 375 380

Asp Glu Lys Ala Asn Met Phe Arg Ser Gln Val Thr Gly Lys Ile Asn
385 390 395 400

Leu Leu Gly Leu Ile Glu Met Ile Leu Leu Ser Val Gly Val Val Met
405 410 415

Phe Val Ala Phe Met Ile Ser Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Lys Thr Ile
420 425 430

Lys

<210> 39

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 39

Met Gly Cys Asp Arg Asn Cys Gly Leu Ile Ala Gly Ala Val Ile Gly
1 5 10 15

Ala Val Leu Ala Val Phe Gly Gly Ile Leu Met Pro Val Gly Asp Leu
20 25 30

Leu Ile Gln Lys Thr Ile Lys Lys Gln Val Val Leu Glu Glu Gly Thr
35 40 45

Ile Ala Phe Lys Asn Trp Val Lys Thr Gly Thr Glu Val Tyr Arg Gln
50 55 60

Phe Trp Ile Phe Asp Val Gln Asn Pro Gln Glu Val Met Met Asn Ser
65 70 75 80

Ser Asn Ile Gln Val Lys Gln Arg Gly Pro Tyr Thr Tyr Arg Val Arg
85 90 95

Phe Leu Ala Lys Glu Asn Val Thr Gln Asp Ala Glu Asp Asn Thr Val

100 105 110

Ser Phe Leu Gln Pro Asn Gly Ala Ile Phe Glu Pro Ser Leu Ser Val

115 120 125

Gly Thr Glu Ala Asp Asn Phe Thr Val Leu Asn Leu Ala Val Ala Tyr

130 135 140

Asn Asn Thr Ala Asp Gly Val Tyr Lys Val Phe Asn Gly Lys Asp Asn

145 150 155 160

Ile Ser Lys Val Ala Ile Ile Asp Thr Tyr Lys Gly Lys Arg Asn Leu

165 170 175

Ser Tyr Trp Glu Ser His Cys Asp Met Ile Asn Gly Thr Asp Ala Ala

180 185 190

Ser Phe Pro Pro Phe Val Glu Lys Ser Gln Val Leu Gln Phe Phe Ser

195 200 205

Ser Asp Ile Cys Arg Ser Ile Tyr Ala Val Phe Glu Ser Asp Val Asn

210 215 220

Leu Lys Gly Ile Pro Val Tyr Arg Phe Val Leu Pro Ser Lys Ala Phe

225 230 235 240

Ala Ser Pro Val Glu Asn Pro Asp Asn Tyr Cys Phe Cys Thr Glu Lys

245 250 255

Ile Ile Ser Lys Asn Cys Thr Ser Tyr Gly Val Leu Asp Ile Ser Lys

260 265 270

Cys Lys Glu Gly Arg Pro Val Tyr Ile Ser Leu Pro His Phe Leu Tyr

275 280 285

Ala Ser Pro Asp Val Ser Glu Pro Ile Asp Gly Leu Asn Pro Asn Glu

290 295 300

Glu Glu His Arg Thr Tyr Leu Asp Ile Glu Pro Ile Thr Gly Phe Thr

305 310 315 320

Leu Gln Phe Ala Lys Arg Leu Gln Val Asn Leu Leu Val Lys Pro Ser

325 330 335

Glu Lys Ile Gln Val Leu Lys Asn Leu Lys Arg Asn Tyr Ile Val Pro

340 345 350
Ile Leu Trp Leu Asn Glu Thr Gly Thr Ile Gly Asp Glu Lys Ala Asn

355 360 365
Met Phe Arg Ser Gln Val Thr Gly Lys Ile Asn Leu Leu Gly Leu Ile

370 375 380
Glu Met Ile Leu Leu Ser Val Gly Val Val Met Phe Val Ala Phe Met

385 390 395 400
Ile Ser Tyr Cys Ala Cys Arg Ser Lys Thr Ile Lys

405 410
<210> 40

<211> 798

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

Met Ala Trp Asp Met Cys Asn Gln Asp Ser Glu Ser Val Trp Ser Asp

1 5 10 15
Ile Glu Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro Leu Cys Pro Asp

20 25 30
Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn Asp Leu Asp Thr

35 40 45
Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp Gln Ser Glu Ile

50 55 60
Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile Phe Glu Lys Ile

65 70 75 80
Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu Thr Glu Thr Leu

85 90 95
Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser Phe Asp Ala Leu

100 105 110
Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser Pro Ser Ser Met

115 120 125
Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu Leu

130 135 140
 Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu Ser Tyr Asn Glu
 145 150 155 160
 Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His Asn His Arg Ile
 165 170 175
 Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser Trp Ser Asn Lys
 180 185 190
 Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg Arg Pro Cys Ser

 195 200 205
 Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr Lys
 210 215 220
 Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys Lys
 225 230 235 240
 Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln Ala Lys Pro Thr
 245 250 255
 Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Asp Pro Lys Gly

 260 265 270
 Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu Ser Val Glu Leu
 275 280 285
 Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro Pro His Lys Ala
 290 295 300
 Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys Leu Lys Ser Ser Cys
 305 310 315 320
 Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg Tyr Ser Glu Ser

 325 330 335
 Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly Pro Glu Gln Ser
 340 345 350
 Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val Leu Thr Gly Gly His
 355 360 365
 Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu Phe Gly Asp His
 370 375 380

Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile Leu Ile Asn Ile

385 390 395 400

Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu Asn Lys Asp Val Ser

405 410 415

Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp Ser Asp Gln Cys

420 425 430

Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val Ser Pro Cys Ser

435 440 445

Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg Ala Glu Leu Asn Lys

450 455 460

His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp Glu Ala Asp Lys

465 470 475 480

Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu Gln Phe Ser Lys

485 490 495

Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp Gly Leu Phe Asp

500 505 510

Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro Trp Asp Gly Thr

515 520 525

Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys Ser Ser Phe Asn

530 535 540

Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser Leu Phe Ser Gln

545 550 555 560

Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe Ser Arg His Arg

565 570 575

Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Gly

580 585 590

Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser His Tyr

595 600 605

Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val Arg Ser Arg Ser

610 615 620

Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser Tyr Glu Glu Tyr

625 630 635 640
Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg Glu Tyr Glu Lys

645 650 655
Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln Arg Gln Lys Ala

660 665 670
Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile Arg Pro Asp Thr

675 680 685
Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe Gly Glu Ile Glu

690 695 700
Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser Tyr Gly Phe Ile

705 710 715 720
Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu Glu Asn Gly Tyr

725 730 735
Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu Tyr Phe Cys Gly

740 745 750
Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu Asp Ser Asn Ser

755 760 765
Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr Asp Ser Leu Asp

770 775 780
Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg

785 790 795

<210> 41

<211> 271

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Met Ala Trp Asp Met Cys Asn Gln Asp Ser Glu Ser Val Trp Ser Asp

1 5 10 15

Ile Glu Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro Leu Cys Pro Asp

20 25 30

Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn Asp Leu Asp Thr

35 40 45
 Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp Gln Ser Glu Ile
 50 55 60
 Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile Phe Glu Lys Ile
 65 70 75 80
 Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu Thr Glu Thr Leu
 85 90 95

 Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser Phe Asp Ala Leu
 100 105 110
 Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser Pro Ser Ser Met
 115 120 125
 Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu Leu
 130 135 140
 Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu Ser Tyr Asn Glu
 145 150 155 160

 Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His Asn His Arg Ile
 165 170 175
 Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser Trp Ser Asn Lys
 180 185 190
 Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg Arg Pro Cys Ser
 195 200 205
 Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr Lys
 210 215 220

 Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys Lys
 225 230 235 240
 Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln Ala Lys Pro Thr
 245 250 255
 Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Leu Phe Leu
 260 265 270

 <210> 42
 <211> 803
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Met Asp Glu Thr Ser Pro Arg Leu Glu Glu Asp Trp Lys Lys Val Leu

1 5 10 15

Gln Arg Glu Ala Gly Trp Gln Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln

20 25 30

Pro Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val

35 40 45

Asn Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser

50 55 60

Asp Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn

65 70 75 80

Ile Phe Glu Lys Ile Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val

85 90 95

Leu Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro

100 105 110

Ser Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala

115 120 125

Ser Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu

130 135 140

Glu Pro Ser Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln

145 150 155 160

Leu Ser Tyr Asn Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn

165 170 175

His Asn His Arg Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn

180 185 190

Ser Trp Ser Asn Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln

195 200 205

Arg Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp

210 215 220

Pro Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys

225 230 235 240
 Cys Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu
 245 250 255
 Gln Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro

 260 265 270
 Asn Asp Pro Lys Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr
 275 280 285
 Leu Ser Val Glu Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr
 290 295 300
 Pro Pro His Lys Ala Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys
 305 310 315 320
 Leu Lys Ser Ser Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro

 325 330 335
 Arg Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys
 340 345 350
 Gly Pro Glu Gln Ser Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val
 355 360 365
 Leu Thr Gly Gly His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg
 370 375 380
 Leu Phe Gly Asp His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu

 385 390 395 400
 Ile Leu Ile Asn Ile Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu
 405 410 415
 Asn Lys Asp Val Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr
 420 425 430
 Asp Ser Asp Gln Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln
 435 440 445
 Val Ser Pro Cys Ser Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg

 450 455 460
 Ala Glu Leu Asn Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp
 465 470 475 480

Asp Glu Ala Asp Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn
 485 490 495
 Glu Gln Phe Ser Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met
 500 505 510
 Asp Gly Leu Phe Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr
 515 520 525
 Pro Trp Asp Gly Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser
 530 535 540
 Cys Ser Ser Phe Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys
 545 550 555 560
 Ser Leu Phe Ser Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser
 565 570 575
 Phe Ser Arg His Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg
 580 585 590
 Ser Arg Ser Pro Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr
 595 600 605
 Glu Ser Ser His Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr
 610 615 620
 Val Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp
 625 630 635 640
 Ser Tyr Glu Glu Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg
 645 650 655
 Arg Glu Tyr Glu Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg
 660 665 670
 Gln Arg Gln Lys Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys
 675 680 685
 Ile Arg Pro Asp Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val
 690 695 700
 Phe Gly Glu Ile Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp
 705 710 715 720
 Ser Tyr Gly Phe Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala

725 730 735
 Leu Glu Asn Gly Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu
 740 745 750
 Leu Tyr Phe Cys Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp
 755 760 765
 Leu Asp Ser Asn Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys

770 775 780
 Tyr Asp Ser Leu Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser
 785 790 795 800
 Leu Arg Arg

<210> 43
 <211> 786
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 43

Met Asp Glu Gly Tyr Phe Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro
 1 5 10 15
 Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn
 20 25 30

Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp
 35 40 45
 Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile
 50 55 60
 Phe Glu Lys Ile Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser
 85 90 95

Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser
 100 105 110
 Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu
 115 120 125

Pro Ser Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu
130 135 140

Ser Tyr Asn Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His
145 150 155 160

Asn His Arg Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser
165 170 175

Trp Ser Asn Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg
180 185 190

Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro
195 200 205

Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys
210 215 220

Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln
225 230 235 240

Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn
245 250 255

Asp Pro Lys Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu
260 265 270

Ser Val Glu Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro
275 280 285

Pro His Lys Ala Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys Leu
290 295 300

Lys Ser Ser Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg
305 310 315 320

Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly
325 330 335

Pro Glu Gln Ser Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val Leu
340 345 350

Thr Gly Gly His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu
355 360 365

Phe Gly Asp His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile

370 375 380
 Leu Ile Asn Ile Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu Asn
 385 390 395 400
 Lys Asp Val Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp
 405 410 415

 Ser Asp Gln Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val
 420 425 430
 Ser Pro Cys Ser Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg Ala
 435 440 445
 Glu Leu Asn Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp
 450 455 460
 Glu Ala Asp Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu
 465 470 475 480

 Gln Phe Ser Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp
 485 490 495
 Gly Leu Phe Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro
 500 505 510
 Trp Asp Gly Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys
 515 520 525
 Ser Ser Phe Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser
 530 535 540

 Leu Phe Ser Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe
 545 550 555 560
 Ser Arg His Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser
 565 570 575
 Arg Ser Pro Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu
 580 585 590
 Ser Ser His Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val
 595 600 605

 Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser
 610 615 620

Tyr Glu Glu Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg
625 630 635 640
Glu Tyr Glu Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln
645 650 655
Arg Gln Lys Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile
660 665 670

Arg Pro Asp Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe
675 680 685
Gly Glu Ile Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser
690 695 700
Tyr Gly Phe Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu
705 710 715 720
Glu Asn Gly Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu
725 730 735

Tyr Phe Cys Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu
740 745 750
Asp Ser Asn Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr
755 760 765
Asp Ser Leu Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu
770 775 780

Arg Arg

785

<210> 44

<211> 289

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

Met Asp Glu Gly Tyr Phe Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro

1 5 10 15
Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn
20 25 30
Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp

35 40 45
 Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile
 50 55 60
 Phe Glu Lys Ile Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu

 65 70 75 80
 Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser
 85 90 95
 Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser
 100 105 110
 Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu
 115 120 125
 Pro Ser Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu

 130 135 140
 Ser Tyr Asn Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His
 145 150 155 160
 Asn His Arg Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser
 165 170 175
 Trp Ser Asn Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg
 180 185 190
 Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro

 195 200 205
 Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys
 210 215 220
 Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln
 225 230 235 240
 Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn
 245 250 255
 Asp Pro Lys Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu

 260 265 270
 Ser Val Glu Leu Ser Gly Thr Ala Gly Val Lys Thr Asn Leu Ile Ser
 275 280 285

Lys

<210> 45

<211> 276

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Met Asp Glu Thr Ser Pro Arg Leu Glu Glu Asp Trp Lys Lys Val Leu

1 5 10 15

Gln Arg Glu Ala Gly Trp Gln Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln

20 25 30

Pro Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val

35 40 45

Asn Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser

50 55 60

Asp Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn

65 70 75 80

Ile Phe Glu Lys Ile Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val

85 90 95

Leu Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro

100 105 110

Ser Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala

115 120 125

Ser Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu

130 135 140

Glu Pro Ser Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln

145 150 155 160

Leu Ser Tyr Asn Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn

165 170 175

His Asn His Arg Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn

180 185 190

Ser Trp Ser Asn Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln

195 200 205
Arg Arg Pro Cys Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp
210 215 220

Pro Pro His Thr Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys
225 230 235 240
Cys Thr Ser Lys Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu
245 250 255
Gln Ala Lys Pro Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro
260 265 270

Asn Leu Phe Leu
275

<210> 46

<211> 138

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Met Asp Glu Gly Tyr Phe Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro

1 5 10 15
Leu Cys Pro Asp Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn
20 25 30
Asp Leu Asp Thr Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp
35 40 45
Gln Ser Glu Ile Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile
50 55 60
Phe Glu Lys Ile Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu

65 70 75 80
Thr Glu Thr Leu Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser
85 90 95
Phe Asp Ala Leu Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser
100 105 110
Pro Ser Ser Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu
115 120 125

Pro Ser Leu Val Arg Thr Leu Pro Thr Val

130

135

<210> 47

<211> 301

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Ala Trp Asp Met Cys Asn Gln Asp Ser Glu Ser Val Trp Ser Asp

1 5 10 15

Ile Glu Cys Ala Ala Leu Val Gly Glu Asp Gln Pro Leu Cys Pro Asp

20 25 30

Leu Pro Glu Leu Asp Leu Ser Glu Leu Asp Val Asn Asp Leu Asp Thr

35 40 45

Asp Ser Phe Leu Gly Gly Leu Lys Trp Cys Ser Asp Gln Ser Glu Ile

50

55

60

Ile Ser Asn Gln Tyr Asn Asn Glu Pro Ser Asn Ile Phe Glu Lys Ile

65 70 75 80

Asp Glu Glu Asn Glu Ala Asn Leu Leu Ala Val Leu Thr Glu Thr Leu

85 90 95

Asp Ser Leu Pro Val Asp Glu Asp Gly Leu Pro Ser Phe Asp Ala Leu

100 105 110

Thr Asp Gly Asp Val Thr Thr Asp Asn Glu Ala Ser Pro Ser Ser Met

115

120

125

Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu Leu

130 135 140

Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu Ser Tyr Asn Glu

145 150 155 160

Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His Asn His Arg Ile

165 170 175

Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser Trp Ser Asn Lys

180

185

190

Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg Arg Pro Cys Ser
 195 200 205
 Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr Lys
 210 215 220
 Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys Lys
 225 230 235 240
 Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln Ala Lys Pro Thr

245 250 255
 Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Asp Pro Lys Gly
 260 265 270
 Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu Ser Val Glu Leu
 275 280 285
 Ser Gly Thr Ala Gly Val Lys Thr Asn Leu Ile Ser Lys
 290 295 300

<210> 48

<211> 671

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

Met Pro Asp Gly Thr Pro Pro Pro Gln Glu Ala Glu Glu Pro Ser Leu
 1 5 10 15
 Leu Lys Lys Leu Leu Leu Ala Pro Ala Asn Thr Gln Leu Ser Tyr Asn
 20 25 30
 Glu Cys Ser Gly Leu Ser Thr Gln Asn His Ala Asn His Asn His Arg
 35 40 45
 Ile Arg Thr Asn Pro Ala Ile Val Lys Thr Glu Asn Ser Trp Ser Asn
 50 55 60

Lys Ala Lys Ser Ile Cys Gln Gln Gln Lys Pro Gln Arg Arg Pro Cys
 65 70 75 80
 Ser Glu Leu Leu Lys Tyr Leu Thr Thr Asn Asp Asp Pro Pro His Thr
 85 90 95
 Lys Pro Thr Glu Asn Arg Asn Ser Ser Arg Asp Lys Cys Thr Ser Lys

100	105	110
Lys Lys Ser His Thr Gln Ser Gln Ser Gln His Leu Gln Ala Lys Pro		
115	120	125
Thr Thr Leu Ser Leu Pro Leu Thr Pro Glu Ser Pro Asn Asp Pro Lys		
130	135	140
Gly Ser Pro Phe Glu Asn Lys Thr Ile Glu Arg Thr Leu Ser Val Glu		
145	150	155
Leu Ser Gly Thr Ala Gly Leu Thr Pro Pro Thr Thr Pro Pro His Lys		
165	170	175
Ala Asn Gln Asp Asn Pro Phe Arg Ala Ser Pro Lys Leu Lys Ser Ser		
180	185	190
Cys Lys Thr Val Val Pro Pro Pro Ser Lys Lys Pro Arg Tyr Ser Glu		
195	200	205
Ser Ser Gly Thr Gln Gly Asn Asn Ser Thr Lys Lys Gly Pro Glu Gln		
210	215	220
Ser Glu Leu Tyr Ala Gln Leu Ser Lys Ser Ser Val Leu Thr Gly Gly		
225	230	235
His Glu Glu Arg Lys Thr Lys Arg Pro Ser Leu Arg Leu Phe Gly Asp		
245	250	255
His Asp Tyr Cys Gln Ser Ile Asn Ser Lys Thr Glu Ile Leu Ile Asn		
260	265	270
Ile Ser Gln Glu Leu Gln Asp Ser Arg Gln Leu Glu Asn Lys Asp Val		
275	280	285
Ser Ser Asp Trp Gln Gly Gln Ile Cys Ser Ser Thr Asp Ser Asp Gln		
290	295	300
Cys Tyr Leu Arg Glu Thr Leu Glu Ala Ser Lys Gln Val Ser Pro Cys		
305	310	315
Ser Thr Arg Lys Gln Leu Gln Asp Gln Glu Ile Arg Ala Glu Leu Asn		
325	330	335
Lys His Phe Gly His Pro Ser Gln Ala Val Phe Asp Asp Glu Ala Asp		
340	345	350

Lys Thr Gly Glu Leu Arg Asp Ser Asp Phe Ser Asn Glu Gln Phe Ser
355 360 365

Lys Leu Pro Met Phe Ile Asn Ser Gly Leu Ala Met Asp Gly Leu Phe
370 375 380

Asp Asp Ser Glu Asp Glu Ser Asp Lys Leu Ser Tyr Pro Trp Asp Gly
385 390 395 400

Thr Gln Ser Tyr Ser Leu Phe Asn Val Ser Pro Ser Cys Ser Ser Phe
405 410 415

Asn Ser Pro Cys Arg Asp Ser Val Ser Pro Pro Lys Ser Leu Phe Ser
420 425 430

Gln Arg Pro Gln Arg Met Arg Ser Arg Ser Arg Ser Phe Ser Arg His
435 440 445

Arg Ser Cys Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro
450 455 460

Gly Ser Arg Ser Ser Ser Arg Ser Cys Tyr Tyr Tyr Glu Ser Ser His
465 470 475 480

Tyr Arg His Arg Thr His Arg Asn Ser Pro Leu Tyr Val Arg Ser Arg
485 490 495

Ser Arg Ser Pro Tyr Ser Arg Arg Pro Arg Tyr Asp Ser Tyr Glu Glu
500 505 510

Tyr Gln His Glu Arg Leu Lys Arg Glu Glu Tyr Arg Arg Glu Tyr Glu
515 520 525

Lys Arg Glu Ser Glu Arg Ala Lys Gln Arg Glu Arg Gln Arg Gln Lys
530 535 540

Ala Ile Glu Glu Arg Arg Val Ile Tyr Val Gly Lys Ile Arg Pro Asp
545 550 555 560

Thr Thr Arg Thr Glu Leu Arg Asp Arg Phe Glu Val Phe Gly Glu Ile
565 570 575

Glu Glu Cys Thr Val Asn Leu Arg Asp Asp Gly Asp Ser Tyr Gly Phe
580 585 590

Ile Thr Tyr Arg Tyr Thr Cys Asp Ala Phe Ala Ala Leu Glu Asn Gly

595 600 605
Tyr Thr Leu Arg Arg Ser Asn Glu Thr Asp Phe Glu Leu Tyr Phe Cys
610 615 620
Gly Arg Lys Gln Phe Phe Lys Ser Asn Tyr Ala Asp Leu Asp Ser Asn
625 630 635 640

Ser Asp Asp Phe Asp Pro Ala Ser Thr Lys Ser Lys Tyr Asp Ser Leu
645 650 655
Asp Phe Asp Ser Leu Leu Lys Glu Ala Gln Arg Ser Leu Arg Arg
660 665 670

<210> 49

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 49

ucauaca

7

<210> 50

<211> 7

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> oligonucleotide

<400> 50

gaggcug

7

<210> 51

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 51

cgaggtcgac ttcctaga

18

<210> 52

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 52
 catacacggc tctcctctct aaa 23
 <210> 53
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 53
 tcctgtggca tccatgaaac 20
 <210> 54
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 54
 caatgcctgg gtacatggtg 20
 <210> 55
 <211> 18
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 55
 ccaagtggag gagcagct 18

<210> 56
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 56
 gacaaggtac aacccatcgg 20
 <210> 57

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 57
 ttcgacacat gggataacga gg 22
 <210> 58
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 58
 tttttgctgt ggtcccga g 21

 <210> 59
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 59
 cagcctagca gcacgtaaat 20
 <210> 60
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 60
 gaatcgagca ccagttacg 19
 <210> 61
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 61

ccttcctga aggttcctcc tt	22
<210> 62	
<211> 7	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 62	
tgtatga	7
<210> 63	
<211> 8	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 63	
gtgtatga	8
<210> 64	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 64	
cgtgtatga	9
<210> 65	
<211> 10	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 65	
ccgtgtatga	10
<210> 66	
<211> 11	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	

<220><223> oligonucleotide	
<400> 66	
gccgtgtatg a	11
<210> 67	
<211> 12	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 67	
agccgtgtat ga	12
<210> 68	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 68	
gagccgtgta tga	13
<210> 69	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 69	
agagccgtgt atga	14
<210> 70	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 70	
gagagccgtg tatga	15
<210> 71	
<211> 16	

<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 71	
ggagagccgt gtatga	16
<210> 72	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 72	
aggagagccg tgtatga	17
<210> 73	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 73	
gaggagagcc gtgtatga	18
<210> 74	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 74	
agaggagagc cgtgtatga	19
<210> 75	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 75	
gagaggagag ccgtgtatga	20
<210> 76	

<211> 8
 <212> DNA
 <213> artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 76
 tgtatgac 8

<210> 77
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 77
 gtgtatgac 9

<210> 78
 <211> 10
 <212> DNA
 <213> artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 78
 cgtgtatgac 10

<210> 79
 <211> 11
 <212> DNA
 <213> artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 79
 ccgtgtatga c 11

<210> 80
 <211> 12
 <212> DNA
 <213> artificial Sequence
 <220><223> oligonucleotide
 <400> 80

gccgtgtatg ac	12
<210> 81	
<211> 13	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 81	
agccgtgtat gac	13
<210> 82	
<211> 14	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 82	
gagccgtgta tgac	14
<210> 83	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 83	
agagccgtgt atgac	15
<210> 84	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 84	
gagagccgtg tatgac	16
<210> 85	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	

<400> 85	
ggagagccgt gtatgac	17
<210> 86	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 86	
aggagagccg tgtatgac	18
<210> 87	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 87	
gaggagagcc gtgtatgac	19
<210> 88	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 88	
agaggagagc cgtgtatgac	20
<210> 89	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> artificial Sequence	
<220><223> oligonucleotide	
<400> 89	
gagaggagag ccgtgtatga c	21
<210> 90	
<211> 22	
<212> DNA	

<213> artificial Sequence

<220><223> oligonucleotide

<400> 90

agagaggaga gccgtgtatg ac

22

<210> 91

<211> 640

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 1

<400> 91

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15
Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30
Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala

35 40 45
Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser

50 55 60
Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys

65 70 75 80
Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu

85 90 95
Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys

100 105 110
Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr

115 120 125
Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu

130 135 140
Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr

145 150 155 160
Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr

165 170 175

Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
180 185 190

Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
195 200 205

Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn
210 215 220

Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Lys Ala Glu Glu Leu Tyr Gln
225 230 235 240

Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val
245 250 255

Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys
260 265 270

Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn
275 280 285

Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu
290 295 300

Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser
305 310 315 320

Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His
325 330 335

Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser
340 345 350

His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His
355 360 365

Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro
370 375 380

Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu
385 390 395 400

Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg
405 410 415

Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr Val Ser Ala Met Thr Thr Pro Ala

420 425 430
 Arg Met Ser Pro Val Asp Phe His Thr Pro Ser Ser Pro Lys Ser Pro
 435 440 445
 Pro Ser Glu Met Ser Pro Pro Val Ser Ser Met Thr Val Ser Met Pro

 450 455 460
 Ser Met Ala Val Ser Pro Phe Met Glu Glu Glu Arg Pro Leu Leu Leu
 465 470 475 480
 Val Thr Pro Pro Arg Leu Arg Glu Lys Lys Phe Asp His His Pro Gln
 485 490 495
 Gln Phe Ser Ser Phe His His Asn Pro Ala His Asp Ser Asn Ser Leu
 500 505 510
 Pro Ala Ser Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr

 515 520 525
 Gln Glu Tyr Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser
 530 535 540
 Arg Arg Ala Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu
 545 550 555 560
 Glu Val Asp Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu
 565 570 575
 Thr Glu Asp Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln

 580 585 590
 Asn Pro Leu Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala
 595 600 605
 Asp Ser Arg Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile
 610 615 620
 Gln Ala Arg Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val
 625 630 635 640
 <210> 92
 <211> 648
 <212> PRT
 <213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 2

<400> 92

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala

35 40 45

Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser

50 55 60

Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys

65 70 75 80

Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu

85 90 95

Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys

100 105 110

Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr

115 120 125

Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu

130 135 140

Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr

145 150 155 160

Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr

165 170 175

Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn

180 185 190

Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr

195 200 205

Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn

210 215 220

Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Lys His Leu Gly Ile Glu Phe

225 230 235 240

Ile Glu Ala Glu Glu Leu Tyr Gln Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly
245 250 255

Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr
260 265 270

Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln
275 280 285

Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro
290 295 300

His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr
305 310 315 320

Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala
325 330 335

Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser
340 345 350

Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr
355 360 365

Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val
370 375 380

Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu
385 390 395 400

Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala
405 410 415

Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr
420 425 430

Val Ser Ala Met Thr Thr Pro Ala Arg Met Ser Pro Val Asp Phe His
435 440 445

Thr Pro Ser Ser Pro Lys Ser Pro Pro Ser Glu Met Ser Pro Pro Val
450 455 460

Ser Ser Met Thr Val Ser Met Pro Ser Met Ala Val Ser Pro Phe Met
465 470 475 480

Glu Glu Glu Arg Pro Leu Leu Leu Val Thr Pro Pro Arg Leu Arg Glu

485 490 495
Lys Lys Phe Asp His His Pro Gln Gln Phe Ser Ser Phe His His Asn
500 505 510

Pro Ala His Asp Ser Asn Ser Leu Pro Ala Ser Pro Leu Arg Ile Val
515 520 525

Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Tyr Glu Pro Ala Gln Glu
530 535 540

Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser Arg Arg Ala Lys Arg Thr Lys Pro
545 550 555 560

Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu Glu Val Asp Ser Asn Thr Ser Ser
565 570 575

Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu Thr Glu Asp Glu Arg Val Gly Glu
580 585 590

Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln Asn Pro Leu Ala Ala Ser Leu Glu
595 600 605

Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala Asp Ser Arg Thr Asn Pro Ala Gly
610 615 620

Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile Gln Ala Arg Leu Ser Ser Val Ile
625 630 635 640

Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val
645

<210> 93

<211> 462

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 3

<400> 93

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys
1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser
20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala

35 40 45
 Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
 50 55 60
 Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys
 65 70 75 80
 Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu
 85 90 95
 Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
 100 105 110

 Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
 115 120 125
 Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu
 130 135 140
 Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr
 145 150 155 160
 Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
 165 170 175

 Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
 180 185 190
 Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn
 210 215 220
 Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Lys Ala Glu Glu Leu Tyr Gln
 225 230 235 240

 Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val
 245 250 255
 Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys
 260 265 270
 Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn
 275 280 285

Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu
290 295 300

Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser
305 310 315 320

Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His
325 330 335

Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser
340 345 350

His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His
355 360 365

Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro
370 375 380

Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu
385 390 395 400

Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg
405 410 415

Asp Ser Pro His Ser Glu Arg His Asn Leu Ile Ala Glu Leu Arg Arg
420 425 430

Asn Lys Ala His Arg Ser Lys Cys Met Gln Ile Gln Leu Ser Ala Thr
435 440 445

His Leu Arg Ser Ser Ser Ile Pro His Leu Gly Phe Ile Leu
450 455 460

<210> 94

<211> 247

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 4

<400> 94

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys
1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30
Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala
35 40 45
Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
50 55 60
Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys
65 70 75 80
Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu

85 90 95
Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
100 105 110
Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
115 120 125
Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu
130 135 140
Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr

145 150 155 160
Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
165 170 175
Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
180 185 190
Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
195 200 205
Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn

210 215 220
Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Ser Ala Gln Met Ser Leu Leu
225 230 235 240
Val Ile Ala Ala Lys Thr Thr

245

<210> 95
<211> 645
<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 6

<400> 95

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala

35 40 45

Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser

50 55 60

Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys

65 70 75 80

Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu

85 90 95

Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys

100 105 110

Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr

115 120 125

Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu

130 135 140

Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr

145 150 155 160

Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr

165 170 175

Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn

180 185 190

Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr

195 200 205

Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln Asn Tyr

210 215 220

Val Met Ala Ser Phe Tyr Lys His Leu Gly Ile Glu Phe Met Glu Ala
225 230 235 240
Glu Glu Leu Tyr Gln Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile
245 250 255
Ala Leu Leu Val Val Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr
260 265 270
Lys Lys Gln Arg Lys Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg
275 280 285
Ser Glu Arg Asn Asn Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro
290 295 300
Asn Pro Pro Pro Glu Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys
305 310 315 320
Asn Val Ile Ser Ser Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser
325 330 335
Phe Ser Thr Ser His Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser Thr Thr Val
340 345 350
Thr Gln Thr Pro Ser His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile
355 360 365
Leu Ser Glu Ser His Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser
370 375 380
Arg His Ser Ser Pro Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr
385 390 395 400
Gly Gly Pro Arg Glu Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr
405 410 415
Pro Asp Ser Tyr Arg Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr Val Ser Ala
420 425 430
Met Thr Thr Pro Ala Arg Met Ser Pro Val Asp Phe His Thr Pro Ser
435 440 445
Ser Pro Lys Ser Pro Pro Ser Glu Met Ser Pro Pro Val Ser Ser Met
450 455 460
Thr Val Ser Met Pro Ser Met Ala Val Ser Pro Phe Met Glu Glu Glu

465 470 475 480
 Arg Pro Leu Leu Leu Val Thr Pro Pro Arg Leu Arg Glu Lys Lys Phe
 485 490 495
 Asp His His Pro Gln Gln Phe Ser Ser Phe His His Asn Pro Ala His
 500 505 510
 Asp Ser Asn Ser Leu Pro Ala Ser Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu
 515 520 525
 Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Tyr Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys

530 535 540
 Lys Leu Ala Asn Ser Arg Arg Ala Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His
 545 550 555 560
 Ile Ala Asn Arg Leu Glu Val Asp Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser
 565 570 575
 Asn Ser Glu Ser Glu Thr Glu Asp Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro
 580 585 590
 Phe Leu Gly Ile Gln Asn Pro Leu Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro

595 600 605
 Ala Phe Arg Leu Ala Asp Ser Arg Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser
 610 615 620
 Thr Gln Glu Glu Ile Gln Ala Arg Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln
 625 630 635 640
 Asp Pro Ile Ala Val
 645

<210> 96

<211> 637

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 7

<400> 96

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15
 Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30
 Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala
 35 40 45
 Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
 50 55 60
 Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys

 65 70 75 80
 Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu
 85 90 95
 Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
 100 105 110
 Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
 115 120 125
 Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu

 130 135 140
 Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr
 145 150 155 160
 Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
 165 170 175
 Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
 180 185 190
 Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr

 195 200 205
 Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln Asn Tyr
 210 215 220
 Val Met Ala Ser Phe Tyr Lys Ala Glu Glu Leu Tyr Gln Lys Arg Val
 225 230 235 240
 Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val Gly Ile Met
 245 250 255
 Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys Lys Leu His

 260 265 270

Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn Met Met Asn
 275 280 285
 Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu Asn Val Gln
 290 295 300
 Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser Glu His Ile
 305 310 315 320
 Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His Tyr Thr Ser
 325 330 335
 Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser His Ser Trp
 340 345 350
 Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His Ser Val Ile
 355 360 365
 Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro Thr Gly Gly
 370 375 380
 Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu Cys Asn Ser
 385 390 395 400
 Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg Asp Ser Pro
 405 410 415
 His Ser Glu Arg Tyr Val Ser Ala Met Thr Thr Pro Ala Arg Met Ser
 420 425 430
 Pro Val Asp Phe His Thr Pro Ser Ser Pro Lys Ser Pro Pro Ser Glu
 435 440 445
 Met Ser Pro Pro Val Ser Ser Met Thr Val Ser Met Pro Ser Met Ala
 450 455 460
 Val Ser Pro Phe Met Glu Glu Glu Arg Pro Leu Leu Leu Val Thr Pro
 465 470 475 480
 Pro Arg Leu Arg Glu Lys Lys Phe Asp His His Pro Gln Gln Phe Ser
 485 490 495
 Ser Phe His His Asn Pro Ala His Asp Ser Asn Ser Leu Pro Ala Ser
 500 505 510
 Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Tyr

515 520 525
 Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser Arg Arg Ala
 530 535 540
 Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu Glu Val Asp
 545 550 555 560
 Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu Thr Glu Asp
 565 570 575
 Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln Asn Pro Leu

580 585 590
 Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala Asp Ser Arg
 595 600 605
 Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile Gln Ala Arg
 610 615 620
 Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val

625 630 635

<210> 97

<211> 241

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220

><223> NRG1 Isoform 8

<400> 97

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys
 1 5 10 15
 Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser
 20 25 30
 Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala
 35 40 45
 Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
 50 55 60

Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys
 65 70 75 80
 Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu

85 90 95
 Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
 100 105 110
 Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
 115 120 125

 Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu
 130 135 140
 Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr
 145 150 155 160
 Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
 165 170 175
 Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
 180 185 190

 Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
 195 200 205
 Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln Asn Tyr
 210 215 220
 Val Met Ala Ser Phe Tyr Ser Thr Ser Thr Pro Phe Leu Ser Leu Pro
 225 230 235 240
 Glu

<210> 98

<211> 422

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 9

<400> 98

Met Arg Trp Arg Arg Ala Pro Arg Arg Ser Gly Arg Pro Gly Pro Arg
 1 5 10 15
 Ala Gln Arg Pro Gly Ser Ala Ala Arg Ser Ser Pro Pro Leu Pro Leu
 20 25 30
 Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Gly Thr Ala Ala Leu Ala Pro Gly Ala

35 40 45
 Ala Ala Gly Asn Glu Ala Ala Pro Ala Gly Ala Ser Val Cys Tyr Ser
 50 55 60

 Ser Pro Pro Ser Val Gly Ser Val Gln Glu Leu Ala Gln Arg Ala Ala
 65 70 75 80
 Val Val Ile Glu Gly Lys Val His Pro Gln Arg Arg Gln Gln Gly Ala
 85 90 95
 Leu Asp Arg Lys Ala Ala Ala Ala Ala Gly Glu Ala Gly Ala Trp Gly
 100 105 110
 Gly Asp Arg Glu Pro Pro Ala Ala Gly Pro Arg Ala Leu Gly Pro Pro
 115 120 125

 Ala Glu Glu Pro Leu Leu Ala Ala Asn Gly Thr Val Pro Ser Trp Pro
 130 135 140
 Thr Ala Pro Val Pro Ser Ala Gly Glu Pro Gly Glu Glu Ala Pro Tyr
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Val His Gln Val Trp Ala Val Lys Ala Gly Gly Leu Lys
 165 170 175
 Lys Asp Ser Leu Leu Thr Val Arg Leu Gly Thr Trp Gly His Pro Ala
 180 185 190

 Phe Pro Ser Cys Gly Arg Leu Lys Glu Asp Ser Arg Tyr Ile Phe Phe
 195 200 205
 Met Glu Pro Asp Ala Asn Ser Thr Ser Arg Ala Pro Ala Ala Phe Arg
 210 215 220
 Ala Ser Phe Pro Pro Leu Glu Thr Gly Arg Asn Leu Lys Lys Glu Val
 225 230 235 240
 Ser Arg Val Leu Cys Lys Arg Cys Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu
 245 250 255

 Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys
 260 265 270
 Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn
 275 280 285

Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln
290 295 300

Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala
305 310 315 320

Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp
325 330 335

Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr Ile Val Glu Ser Asn Ala Thr Ser Thr
340 345 350

Ser Thr Thr Gly Thr Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys
355 360 365

Thr Phe Cys Val Asn Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser
370 375 380

Asn Pro Ser Arg Tyr Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu Phe Thr Gly Asp
385 390 395 400

Arg Cys Gln Asn Tyr Val Met Ala Ser Phe Tyr Ser Thr Ser Thr Pro
405 410 415

Phe Leu Ser Leu Pro Glu
420

<210> 99

<211> 296

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 10

<400> 99

Met Glu Ile Tyr Ser Pro Asp Met Ser Glu Val Ala Ala Glu Arg Ser
1 5 10 15

Ser Ser Pro Ser Thr Gln Leu Ser Ala Asp Pro Ser Leu Asp Gly Leu
20 25 30

Pro Ala Ala Glu Asp Met Pro Glu Pro Gln Thr Glu Asp Gly Arg Thr
35 40 45

Pro Gly Leu Val Gly Leu Ala Val Pro Cys Cys Ala Cys Leu Glu Ala
50 55 60

Glu Arg Leu Arg Gly Cys Leu Asn Ser Glu Lys Ile Cys Ile Val Pro
65 70 75 80

Ile Leu Ala Cys Leu Val Ser Leu Cys Leu Cys Ile Ala Gly Leu Lys
85 90 95

Trp Val Phe Val Asp Lys Ile Phe Glu Tyr Asp Ser Pro Thr His Leu
100 105 110

Asp Pro Gly Gly Leu Gly Gln Asp Pro Ile Ile Ser Leu Asp Ala Thr
115 120 125

Ala Ala Ser Ala Val Trp Val Ser Ser Glu Ala Tyr Thr Ser Pro Val
130 135 140

Ser Arg Ala Gln Ser Glu Ser Glu Val Gln Val Thr Val Gln Gly Asp
145 150 155 160

Lys Ala Val Val Ser Phe Glu Pro Ser Ala Ala Pro Thr Pro Lys Asn
165 170 175

Arg Ile Phe Ala Phe Ser Phe Leu Pro Ser Thr Ala Pro Ser Phe Pro
180 185 190

Ser Pro Thr Arg Asn Pro Glu Val Arg Thr Pro Lys Ser Ala Thr Gln
195 200 205

Pro Gln Thr Thr Glu Thr Asn Leu Gln Thr Ala Pro Lys Leu Ser Thr
210 215 220

Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys
225 230 235 240

Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp
245 250 255

Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu Phe Thr
260 265 270

Gly Asp Arg Cys Gln Asn Tyr Val Met Ala Ser Phe Tyr Ser Thr Ser
275 280 285

Thr Pro Phe Leu Ser Leu Pro Glu
290 295

<210> 100

<211> 590

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 11

<400> 100

Met Gly Lys Gly Arg Ala Gly Arg Val Gly Thr Thr Ala Leu Pro Pro

1 5 10 15

Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala Ala Gly Ser Lys Leu

20 25 30

Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser Ser Leu Arg Phe Lys

35 40 45

Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys Asn Lys Pro Gln Asn

50 55 60

Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu Leu Arg Ile Asn Lys

65 70 75 80

Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys Lys Val Ile Ser Lys

85 90 95

Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr Ile Val Glu Ser Asn

100 105 110

Ala Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr Ser His Leu Val Lys Cys Ala

115 120 125

Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn Gly Gly Glu Cys Phe Met Val

130 135 140

Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr Leu Cys Lys Cys Pro Asn Glu

145 150 155 160

Phe Thr Gly Asp Arg Cys Gln Asn Tyr Val Met Ala Ser Phe Tyr Lys

165 170 175

His Leu Gly Ile Glu Phe Met Glu Ala Glu Glu Leu Tyr Gln Lys Arg

180 185 190

Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val Gly Ile

195 200 205

Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys Lys Leu

210				215				220							
His	Asp	Arg	Leu	Arg	Gln	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Arg	Asn	Asn	Met	Met
225				230				235				240			
Asn	Ile	Ala	Asn	Gly	Pro	His	His	Pro	Asn	Pro	Pro	Pro	Glu	Asn	Val
245				250				255							
Gln	Leu	Val	Asn	Gln	Tyr	Val	Ser	Lys	Asn	Val	Ile	Ser	Ser	Glu	His
260				265				270							
Ile	Val	Glu	Arg	Glu	Ala	Glu	Thr	Ser	Phe	Ser	Thr	Ser	His	Tyr	Thr
275				280				285							
Ser	Thr	Ala	His	His	Ser	Thr	Thr	Val	Thr	Gln	Thr	Pro	Ser	His	Ser
290				295				300							
Trp	Ser	Asn	Gly	His	Thr	Glu	Ser	Ile	Leu	Ser	Glu	Ser	His	Ser	Val
305				310				315				320			
Ile	Val	Met	Ser	Ser	Val	Glu	Asn	Ser	Arg	His	Ser	Ser	Pro	Thr	Gly
325				330				335							
Gly	Pro	Arg	Gly	Arg	Leu	Asn	Gly	Thr	Gly	Gly	Pro	Arg	Glu	Cys	Asn
340				345				350							
Ser	Phe	Leu	Arg	His	Ala	Arg	Glu	Thr	Pro	Asp	Ser	Tyr	Arg	Asp	Ser
355				360				365							
Pro	His	Ser	Glu	Arg	Tyr	Val	Ser	Ala	Met	Thr	Thr	Pro	Ala	Arg	Met
370				375				380							
Ser	Pro	Val	Asp	Phe	His	Thr	Pro	Ser	Ser	Pro	Lys	Ser	Pro	Pro	Ser
385				390				395				400			
Glu	Met	Ser	Pro	Pro	Val	Ser	Ser	Met	Thr	Val	Ser	Met	Pro	Ser	Met
405				410				415							
Ala	Val	Ser	Pro	Phe	Met	Glu	Glu	Glu	Arg	Pro	Leu	Leu	Leu	Val	Thr
420				425				430							
Pro	Pro	Arg	Leu	Arg	Glu	Lys	Lys	Phe	Asp	His	His	Pro	Gln	Gln	Phe
435				440				445							
Ser	Ser	Phe	His	His	Asn	Pro	Ala	His	Asp	Ser	Asn	Ser	Leu	Pro	Ala
450				455				460							

Ser Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu
465 470 475 480

Tyr Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser Arg Arg
485 490 495

Ala Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu Glu Val
500 505 510

Asp Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu Thr Glu
515 520 525

Asp Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln Asn Pro
530 535 540

Leu Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala Asp Ser
545 550 555 560

Arg Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile Gln Ala
565 570 575

Arg Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val
580 585 590

<210> 101

<211> 420

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRG1 Isoform 12

<400> 101

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys

1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser

20 25 30

Pro Ala Leu Pro Pro Arg Leu Lys Glu Met Lys Ser Gln Glu Ser Ala

35 40 45

Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser

50 55 60

Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys

65					70					75					80		
Asn	Lys	Pro	Gln	Asn	Ile	Lys	Ile	Gln	Lys	Lys	Pro	Gly	Lys	Ser	Glu		
				85					90					95			
Leu	Arg	Ile	Asn	Lys	Ala	Ser	Leu	Ala	Asp	Ser	Gly	Glu	Tyr	Met	Cys		
				100					105					110			
Lys	Val	Ile	Ser	Lys	Leu	Gly	Asn	Asp	Ser	Ala	Ser	Ala	Asn	Ile	Thr		
				115					120					125			
Ile	Val	Glu	Ser	Asn	Glu	Ile	Ile	Thr	Gly	Met	Pro	Ala	Ser	Thr	Glu		
				130					135					140			
Gly	Ala	Tyr	Val	Ser	Ser	Glu	Ser	Pro	Ile	Arg	Ile	Ser	Val	Ser	Thr		
				145					150					155			160
Glu	Gly	Ala	Asn	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Thr	Gly	Thr		
				165					170					175			
Ser	His	Leu	Val	Lys	Cys	Ala	Glu	Lys	Glu	Lys	Thr	Phe	Cys	Val	Asn		
				180					185					190			
Gly	Gly	Glu	Cys	Phe	Met	Val	Lys	Asp	Leu	Ser	Asn	Pro	Ser	Arg	Tyr		
				195					200					205			
Leu	Cys	Lys	Cys	Pro	Asn	Glu	Phe	Thr	Gly	Asp	Arg	Cys	Gln	Asn	Tyr		
				210					215					220			
Val	Met	Ala	Ser	Phe	Tyr	Lys	Ala	Glu	Glu	Leu	Tyr	Gln	Lys	Arg	Val		
				225					230					235			240
Leu	Thr	Ile	Thr	Gly	Ile	Cys	Ile	Ala	Leu	Leu	Val	Val	Gly	Ile	Met		
				245					250					255			
Cys	Val	Val	Ala	Tyr	Cys	Lys	Thr	Lys	Lys	Gln	Arg	Lys	Lys	Leu	His		
				260					265					270			
Asp	Arg	Leu	Arg	Gln	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Arg	Asn	Asn	Met	Met	Asn		
				275					280					285			
Ile	Ala	Asn	Gly	Pro	His	His	Pro	Asn	Pro	Pro	Pro	Glu	Asn	Val	Gln		
				290					295					300			
Leu	Val	Asn	Gln	Tyr	Val	Ser	Lys	Asn	Val	Ile	Ser	Ser	Glu	His	Ile		
				305					310					315			320

Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His Tyr Thr Ser

325 330 335

Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser His Ser Trp

340 345 350

Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His Ser Val Ile

355 360 365

Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro Thr Gly Gly

370 375 380

Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu Cys Asn Ser

385 390 395 400

Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg Asp Ser Pro

405 410 415

His Ser Glu Arg

420

<210> 102

<211> 179

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> STMN2 Isoform 1

<400> 102

Met Ala Lys Thr Ala Met Ala Tyr Lys Glu Lys Met Lys Glu Leu Ser

1 5 10 15

Met Leu Ser Leu Ile Cys Ser Cys Phe Tyr Pro Glu Pro Arg Asn Ile

20 25 30

Asn Ile Tyr Thr Tyr Asp Asp Met Glu Val Lys Gln Ile Asn Lys Arg

35 40 45

Ala Ser Gly Gln Ala Phe Glu Leu Ile Leu Lys Pro Pro Ser Pro Ile

50 55 60

Ser Glu Ala Pro Arg Thr Leu Ala Ser Pro Lys Lys Lys Asp Leu Ser

65 70 75 80

Leu Glu Glu Ile Gln Lys Lys Leu Glu Ala Ala Glu Glu Arg Arg Lys

85 90 95
 Ser Gln Glu Ala Gln Val Leu Lys Gln Leu Ala Glu Lys Arg Glu His
 100 105 110
 Glu Arg Glu Val Leu Gln Lys Ala Leu Glu Glu Asn Asn Asn Phe Ser
 115 120 125
 Lys Met Ala Glu Glu Lys Leu Ile Leu Lys Met Glu Gln Ile Lys Glu
 130 135 140
 Asn Arg Glu Ala Asn Leu Ala Ala Ile Ile Glu Arg Leu Gln Glu Lys

145 150 155 160
 Glu Arg His Ala Ala Glu Val Arg Arg Asn Lys Glu Leu Gln Val Glu
 165 170 175
 Leu Ser Gly

<210> 103

<211> 187

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> STMN2 Isoform 2

<400> 103

Met Ala Lys Thr Ala Met Ala Tyr Lys Glu Lys Met Lys Glu Leu Ser
 1 5 10 15
 Met Leu Ser Leu Ile Cys Ser Cys Phe Tyr Pro Glu Pro Arg Asn Ile

20 25 30
 Asn Ile Tyr Thr Tyr Asp Asp Met Glu Val Lys Gln Ile Asn Lys Arg
 35 40 45
 Ala Ser Gly Gln Ala Phe Glu Leu Ile Leu Lys Pro Pro Ser Pro Ile
 50 55 60
 Ser Glu Ala Pro Arg Thr Leu Ala Ser Pro Lys Lys Lys Asp Leu Ser
 65 70 75 80
 Leu Glu Glu Ile Gln Lys Lys Leu Glu Ala Ala Glu Glu Arg Arg Lys

85 90 95
 Ser Gln Glu Ala Gln Val Leu Lys Gln Leu Ala Glu Lys Arg Glu His

100 105 110
 Glu Arg Glu Val Leu Gln Lys Ala Leu Glu Glu Asn Asn Asn Phe Ser
 115 120 125
 Lys Met Ala Glu Glu Lys Leu Ile Leu Lys Met Glu Gln Ile Lys Glu
 130 135 140
 Asn Arg Glu Ala Asn Leu Ala Ala Ile Ile Glu Arg Leu Gln Glu Lys

 145 150 155 160
 Leu Val Lys Phe Ile Ser Ser Glu Leu Lys Glu Ser Ile Glu Ser Gln
 165 170 175
 Phe Leu Glu Leu Gln Arg Glu Gly Glu Lys Gln
 180 185
 <210> 104
 <211> 1477
 <212> PRT
 <213> artificial Sequence
 <220><223> NRXN1-Alpha Isoform 1a
 <400> 104
 Met Gly Thr Ala Leu Leu Gln Arg Gly Gly Cys Phe Leu Leu Cys Leu
 1 5 10 15

 Ser Leu Leu Leu Leu Gly Cys Trp Ala Glu Leu Gly Ser Gly Leu Glu
 20 25 30
 Phe Pro Gly Ala Glu Gly Gln Trp Thr Arg Phe Pro Lys Trp Asn Ala
 35 40 45
 Cys Cys Glu Ser Glu Met Ser Phe Gln Leu Lys Thr Arg Ser Ala Arg
 50 55 60
 Gly Leu Val Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Gly Phe Cys Asp Phe Leu Glu
 65 70 75 80

 Leu Ile Leu Thr Arg Gly Gly Arg Leu Gln Leu Ser Phe Ser Ile Phe
 85 90 95
 Cys Ala Glu Pro Ala Thr Leu Leu Ala Asp Thr Pro Val Asn Asp Gly
 100 105 110
 Ala Trp His Ser Val Arg Ile Arg Arg Gln Phe Arg Asn Thr Thr Leu

115	120	125	
Phe Ile Asp Gln Val Glu Ala Lys Trp Val Glu Val Lys Ser Lys Arg			
130	135	140	
Arg Asp Met Thr Val Phe Ser Gly Leu Phe Val Gly Gly Leu Pro Pro			
145	150	155	160
Glu Leu Arg Ala Ala Ala Leu Lys Leu Thr Leu Ala Ser Val Arg Glu			
165	170	175	
Arg Glu Pro Phe Lys Gly Trp Ile Arg Asp Val Arg Val Asn Ser Ser			
180	185	190	
Gln Val Leu Pro Val Asp Ser Gly Glu Val Lys Leu Asp Asp Glu Pro			
195	200	205	
Pro Asn Ser Gly Gly Gly Ser Pro Cys Glu Ala Gly Glu Glu Gly Glu			
210	215	220	
Gly Gly Val Cys Leu Asn Gly Gly Val Cys Ser Val Val Asp Asp Gln			
225	230	235	240
Ala Val Cys Asp Cys Ser Arg Thr Gly Phe Arg Gly Lys Asp Cys Ser			
245	250	255	
Gln Glu Asp Asn Asn Val Glu Gly Leu Ala His Leu Met Met Gly Asp			
260	265	270	
Gln Gly Lys Ser Lys Gly Lys Glu Glu Tyr Ile Ala Thr Phe Lys Gly			
275	280	285	
Ser Glu Tyr Phe Cys Tyr Asp Leu Ser Gln Asn Pro Ile Gln Ser Ser			
290	295	300	
Ser Asp Glu Ile Thr Leu Ser Phe Lys Thr Leu Gln Arg Asn Gly Leu			
305	310	315	320
Met Leu His Thr Gly Lys Ser Ala Asp Tyr Val Asn Leu Ala Leu Lys			
325	330	335	
Asn Gly Ala Val Ser Leu Val Ile Asn Leu Gly Ser Gly Ala Phe Glu			
340	345	350	
Ala Leu Val Glu Pro Val Asn Gly Lys Phe Asn Asp Asn Ala Trp His			
355	360	365	

Asp Val Lys Val Thr Arg Asn Leu Arg Gln His Ser Gly Ile Gly His
370 375 380

Ala Met Val Thr Ile Ser Val Asp Gly Ile Leu Thr Thr Thr Gly Tyr
385 390 395 400

Thr Gln Glu Asp Tyr Thr Met Leu Gly Ser Asp Asp Phe Phe Tyr Val
405 410 415

Gly Gly Ser Pro Ser Thr Ala Asp Leu Pro Gly Ser Pro Val Ser Asn
420 425 430

Asn Phe Met Gly Cys Leu Lys Glu Val Val Tyr Lys Asn Asn Asp Val
435 440 445

Arg Leu Glu Leu Ser Arg Leu Ala Lys Gln Gly Asp Pro Lys Met Lys
450 455 460

Ile His Gly Val Val Ala Phe Lys Cys Glu Asn Val Ala Thr Leu Asp
465 470 475 480

Pro Ile Thr Phe Glu Thr Pro Glu Ser Phe Ile Ser Leu Pro Lys Trp
485 490 495

Asn Ala Lys Lys Thr Gly Ser Ile Ser Phe Asp Phe Arg Thr Thr Glu
500 505 510

Pro Asn Gly Leu Ile Leu Phe Ser His Gly Lys Pro Arg His Gln Lys
515 520 525

Asp Ala Lys His Pro Gln Met Ile Lys Val Asp Phe Phe Ala Ile Glu
530 535 540

Met Leu Asp Gly His Leu Tyr Leu Leu Leu Asp Met Gly Ser Gly Thr
545 550 555 560

Ile Lys Ile Lys Ala Leu Leu Lys Lys Val Asn Asp Gly Glu Trp Tyr
565 570 575

His Val Asp Phe Gln Arg Asp Gly Arg Ser Gly Thr Ile Ser Val Asn
580 585 590

Thr Leu Arg Thr Pro Tyr Thr Ala Pro Gly Glu Ser Glu Ile Leu Asp
595 600 605

Leu Asp Asp Glu Leu Tyr Leu Gly Gly Leu Pro Glu Asn Lys Ala Gly

610 615 620
 Leu Val Phe Pro Thr Glu Val Trp Thr Ala Leu Leu Asn Tyr Gly Tyr
 625 630 635 640
 Val Gly Cys Ile Arg Asp Leu Phe Ile Asp Gly Gln Ser Lys Asp Ile
 645 650 655

 Arg Gln Met Ala Glu Val Gln Ser Thr Ala Gly Val Lys Pro Ser Cys
 660 665 670
 Ser Lys Glu Thr Ala Lys Pro Cys Leu Ser Asn Pro Cys Lys Asn Asn
 675 680 685
 Gly Met Cys Arg Asp Gly Trp Asn Arg Tyr Val Cys Asp Cys Ser Gly
 690 695 700
 Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Ser Cys Glu Arg Glu Ala Thr Val Leu Ser
 705 710 715 720

 Tyr Asp Gly Ser Met Phe Met Lys Ile Gln Leu Pro Val Val Met His
 725 730 735
 Thr Glu Ala Glu Asp Val Ser Leu Arg Phe Arg Ser Gln Arg Ala Tyr
 740 745 750
 Gly Ile Leu Met Ala Thr Thr Ser Arg Asp Ser Ala Asp Thr Leu Arg
 755 760 765
 Leu Glu Leu Asp Ala Gly Arg Val Lys Leu Thr Val Asn Leu Asp Cys
 770 775 780

 Ile Arg Ile Asn Cys Asn Ser Ser Lys Gly Pro Glu Thr Leu Phe Ala
 785 790 795 800
 Gly Tyr Asn Leu Asn Asp Asn Glu Trp His Thr Val Arg Val Val Arg
 805 810 815
 Arg Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr Val Asp Asp Gln Gln Ala Met Thr
 820 825 830
 Gly Gln Met Ala Gly Asp His Thr Arg Leu Glu Phe His Asn Ile Glu
 835 840 845

 Thr Gly Ile Ile Thr Glu Arg Arg Tyr Leu Ser Ser Val Pro Ser Asn
 850 855 860

Phe Ile Gly His Leu Gln Ser Leu Thr Phe Asn Gly Met Ala Tyr Ile
865 870 875 880
Asp Leu Cys Lys Asn Gly Asp Ile Asp Tyr Cys Glu Leu Asn Ala Arg
885 890 895
Phe Gly Phe Arg Asn Ile Ile Ala Asp Pro Val Thr Phe Lys Thr Lys
900 905 910

Ser Ser Tyr Val Ala Leu Ala Thr Leu Gln Ala Tyr Thr Ser Met His
915 920 925
Leu Phe Phe Gln Phe Lys Thr Thr Ser Leu Asp Gly Leu Ile Leu Tyr
930 935 940
Asn Ser Gly Asp Gly Asn Asp Phe Ile Val Val Glu Leu Val Lys Gly
945 950 955 960
Tyr Leu His Tyr Val Phe Asp Leu Gly Asn Gly Ala Asn Leu Ile Lys
965 970 975

Gly Ser Ser Asn Lys Pro Leu Asn Asp Asn Gln Trp His Asn Val Met
980 985 990
Ile Ser Arg Asp Thr Ser Asn Leu His Thr Val Lys Ile Asp Thr Lys
995 1000 1005
Ile Thr Thr Gln Ile Thr Ala Gly Ala Arg Asn Leu Asp Leu Lys
1010 1015 1020
Ser Asp Leu Tyr Ile Gly Gly Val Ala Lys Glu Thr Tyr Lys Ser
1025 1030 1035

Leu Pro Lys Leu Val His Ala Lys Glu Gly Phe Gln Gly Cys Leu
1040 1045 1050
Ala Ser Val Asp Leu Asn Gly Arg Leu Pro Asp Leu Ile Ser Asp
1055 1060 1065
Ala Leu Phe Cys Asn Gly Gln Ile Glu Arg Gly Cys Glu Gly Pro
1070 1075 1080
Ser Thr Thr Cys Gln Glu Asp Ser Cys Ser Asn Gln Gly Val Cys
1085 1090 1095

Leu Gln Gln Trp Asp Gly Phe Ser Cys Asp Cys Ser Met Thr Ser

1100	1105	1110
Phe Ser Gly Pro Leu Cys Asn	Asp Pro Gly Thr Thr	Tyr Ile Phe
1115	1120	1125
Ser Lys Gly Gly Gly Gln Ile	Thr Tyr Lys Trp Pro	Pro Asn Asp
1130	1135	1140
Arg Pro Ser Thr Arg Ala Asp	Arg Leu Ala Ile Gly	Phe Ser Thr
1145	1150	1155
Val Gln Lys Glu Ala Val Leu	Val Arg Val Asp Ser	Ser Ser Gly
1160	1165	1170
Leu Gly Asp Tyr Leu Glu Leu	His Ile His Gln Gly	Lys Ile Gly
1175	1180	1185
Val Lys Phe Asn Val Gly Thr	Asp Asp Ile Ala Ile	Glu Glu Ser
1190	1195	1200
Asn Ala Ile Ile Asn Asp Gly	Lys Tyr His Val Val	Arg Phe Thr
1205	1210	1215
Arg Ser Gly Gly Asn Ala Thr	Leu Gln Val Asp Ser	Trp Pro Val
1220	1225	1230
Ile Glu Arg Tyr Pro Ala Gly	Arg Gln Leu Thr Ile	Phe Asn Ser
1235	1240	1245
Gln Ala Thr Ile Ile Ile Gly	Gly Lys Glu Gln Gly	Gln Pro Phe
1250	1255	1260
Gln Gly Gln Leu Ser Gly Leu	Tyr Tyr Asn Gly Leu	Lys Val Leu
1265	1270	1275
Asn Met Ala Ala Glu Asn Asp	Ala Asn Ile Ala Ile	Val Gly Asn
1280	1285	1290
Val Arg Leu Val Gly Glu Val	Pro Ser Ser Met Thr	Thr Glu Ser
1295	1300	1305
Thr Ala Thr Ala Met Gln Ser	Glu Met Ser Thr Ser	Ile Met Glu
1310	1315	1320
Thr Thr Thr Thr Leu Ala Thr	Ser Thr Ala Arg Arg	Gly Lys Pro
1325	1330	1335

Pro Thr Lys Glu Pro Ile Ser Gln Thr Thr Asp Asp Ile Leu Val
1340 1345 1350

Ala Ser Ala Glu Cys Pro Ser Asp Asp Glu Asp Ile Asp Pro Cys
1355 1360 1365

Glu Pro Ser Ser Gly Gly Leu Ala Asn Pro Thr Arg Ala Gly Gly
1370 1375 1380

Arg Glu Pro Tyr Pro Gly Ser Ala Glu Val Ile Arg Glu Ser Ser
1385 1390 1395

Ser Thr Thr Gly Met Val Val Gly Ile Val Ala Ala Ala Ala Leu
1400 1405 1410

Cys Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Ala Met Tyr Lys Tyr Arg Asn Arg
1415 1420 1425

Asp Glu Gly Ser Tyr His Val Asp Glu Ser Arg Asn Tyr Ile Ser
1430 1435 1440

Asn Ser Ala Gln Ser Asn Gly Ala Val Val Lys Glu Lys Gln Pro
1445 1450 1455

Ser Ser Ala Lys Ser Ser Asn Lys Asn Lys Lys Asn Lys Asp Lys
1460 1465 1470

Glu Tyr Tyr Val
1475

<210> 105

<211> 1496

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRXN1-Alpha Isoform 2a

<400> 105

Met Gly Thr Ala Leu Leu Gln Arg Gly Gly Cys Phe Leu Leu Cys Leu

1 5 10 15

Ser Leu Leu Leu Leu Gly Cys Trp Ala Glu Leu Gly Ser Gly Leu Glu

20 25 30

Phe Pro Gly Ala Glu Gly Gln Trp Thr Arg Phe Pro Lys Trp Asn Ala

35 40 45

Cys Cys Glu Ser Glu Met Ser Phe Gln Leu Lys Thr Arg Ser Ala Arg
 50 55 60
 Gly Leu Val Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Gly Phe Cys Asp Phe Leu Glu
 65 70 75 80
 Leu Ile Leu Thr Arg Gly Gly Arg Leu Gln Leu Ser Phe Ser Ile Phe
 85 90 95

 Cys Ala Glu Pro Ala Thr Leu Leu Ala Asp Thr Pro Val Asn Asp Gly
 100 105 110
 Ala Trp His Ser Val Arg Ile Arg Arg Gln Phe Arg Asn Thr Thr Leu
 115 120 125
 Phe Ile Asp Gln Val Glu Ala Lys Trp Val Glu Val Lys Ser Lys Arg
 130 135 140
 Arg Asp Met Thr Val Phe Ser Gly Leu Phe Val Gly Gly Leu Pro Pro
 145 150 155 160

 Glu Leu Arg Ala Ala Ala Leu Lys Leu Thr Leu Ala Ser Val Arg Glu
 165 170 175
 Arg Glu Pro Phe Lys Gly Trp Ile Arg Asp Val Arg Val Asn Ser Ser
 180 185 190
 Gln Val Leu Pro Val Asp Ser Gly Glu Val Lys Leu Asp Asp Glu Pro
 195 200 205
 Pro Asn Ser Gly Gly Gly Ser Pro Cys Glu Ala Gly Glu Glu Gly Glu
 210 215 220

 Gly Gly Val Cys Leu Asn Gly Gly Val Cys Ser Val Val Asp Asp Gln
 225 230 235 240
 Ala Val Cys Asp Cys Ser Arg Thr Gly Phe Arg Gly Lys Asp Cys Ser
 245 250 255
 Gln Glu Asp Asn Asn Val Glu Gly Leu Ala His Leu Met Met Gly Asp
 260 265 270
 Gln Gly Lys Ser Lys Gly Lys Glu Glu Tyr Ile Ala Thr Phe Lys Gly
 275 280 285

 Ser Glu Tyr Phe Cys Tyr Asp Leu Ser Gln Asn Pro Ile Gln Ser Ser

290 295 300
 Ser Asp Glu Ile Thr Leu Ser Phe Lys Thr Leu Gln Arg Asn Gly Leu
 305 310 315 320
 Met Leu His Thr Gly Lys Ser Ala Asp Tyr Val Asn Leu Ala Leu Lys
 325 330 335
 Asn Gly Ala Val Ser Leu Val Ile Asn Leu Gly Ser Gly Ala Phe Glu
 340 345 350

 Ala Leu Val Glu Pro Val Asn Gly Lys Phe Asn Asp Asn Ala Trp His
 355 360 365
 Asp Val Lys Val Thr Arg Asn Leu Arg Gln Val Thr Ile Ser Val Asp
 370 375 380
 Gly Ile Leu Thr Thr Thr Gly Tyr Thr Gln Glu Asp Tyr Thr Met Leu
 385 390 395 400
 Gly Ser Asp Asp Phe Phe Tyr Val Gly Gly Ser Pro Ser Thr Ala Asp
 405 410 415

 Leu Pro Gly Ser Pro Val Ser Asn Asn Phe Met Gly Cys Leu Lys Glu
 420 425 430
 Val Val Tyr Lys Asn Asn Asp Val Arg Leu Glu Leu Ser Arg Leu Ala
 435 440 445
 Lys Gln Gly Asp Pro Lys Met Lys Ile His Gly Val Val Ala Phe Lys
 450 455 460
 Cys Glu Asn Val Ala Thr Leu Asp Pro Ile Thr Phe Glu Thr Pro Glu
 465 470 475 480

 Ser Phe Ile Ser Leu Pro Lys Trp Asn Ala Lys Lys Thr Gly Ser Ile
 485 490 495
 Ser Phe Asp Phe Arg Thr Thr Glu Pro Asn Gly Leu Ile Leu Phe Ser
 500 505 510
 His Gly Lys Pro Arg His Gln Lys Asp Ala Lys His Pro Gln Met Ile
 515 520 525
 Lys Val Asp Phe Phe Ala Ile Glu Met Leu Asp Gly His Leu Tyr Leu
 530 535 540

Leu Leu Asp Met Gly Ser Gly Thr Ile Lys Ile Lys Ala Leu Leu Lys
 545 550 555 560
 Lys Val Asn Asp Gly Glu Trp Tyr His Val Asp Phe Gln Arg Asp Gly
 565 570 575
 Arg Ser Gly Thr Ile Ser Val Asn Thr Leu Arg Thr Pro Tyr Thr Ala
 580 585 590
 Pro Gly Glu Ser Glu Ile Leu Asp Leu Asp Asp Glu Leu Tyr Leu Gly
 595 600 605

 Gly Leu Pro Glu Asn Lys Ala Gly Leu Val Phe Pro Thr Glu Val Trp
 610 615 620
 Thr Ala Leu Leu Asn Tyr Gly Tyr Val Gly Cys Ile Arg Asp Leu Phe
 625 630 635 640
 Ile Asp Gly Gln Ser Lys Asp Ile Arg Gln Met Ala Glu Val Gln Ser
 645 650 655
 Thr Ala Gly Val Lys Pro Ser Cys Ser Lys Glu Thr Ala Lys Pro Cys
 660 665 670

 Leu Ser Asn Pro Cys Lys Asn Asn Gly Met Cys Arg Asp Gly Trp Asn
 675 680 685
 Arg Tyr Val Cys Asp Cys Ser Gly Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Ser Cys
 690 695 700
 Glu Arg Glu Ala Thr Val Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Met Phe Met Lys
 705 710 715 720
 Ile Gln Leu Pro Val Val Met His Thr Glu Ala Glu Asp Val Ser Leu
 725 730 735

 Arg Phe Arg Ser Gln Arg Ala Tyr Gly Ile Leu Met Ala Thr Thr Ser
 740 745 750
 Arg Asp Ser Ala Asp Thr Leu Arg Leu Glu Leu Asp Ala Gly Arg Val
 755 760 765
 Lys Leu Thr Val Asn Leu Asp Cys Ile Arg Ile Asn Cys Asn Ser Ser
 770 775 780
 Lys Gly Pro Glu Thr Leu Phe Ala Gly Tyr Asn Leu Asn Asp Asn Glu

785 790 795 800

Trp His Thr Val Arg Val Val Arg Arg Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr

805 810 815

Val Asp Asp Gln Gln Ala Met Thr Gly Gln Met Ala Gly Asp His Thr

820 825 830

Arg Leu Glu Phe His Asn Ile Glu Thr Gly Ile Ile Thr Glu Arg Arg

835 840 845

Tyr Leu Ser Ser Val Pro Ser Asn Phe Ile Gly His Leu Gln Ser Leu

850 855 860

Thr Phe Asn Gly Met Ala Tyr Ile Asp Leu Cys Lys Asn Gly Asp Ile

865 870 875 880

Asp Tyr Cys Glu Leu Asn Ala Arg Phe Gly Phe Arg Asn Ile Ile Ala

885 890 895

Asp Pro Val Thr Phe Lys Thr Lys Ser Ser Tyr Val Ala Leu Ala Thr

900 905 910

Leu Gln Ala Tyr Thr Ser Met His Leu Phe Phe Gln Phe Lys Thr Thr

915 920 925

Ser Leu Asp Gly Leu Ile Leu Tyr Asn Ser Gly Asp Gly Asn Asp Phe

930 935 940

Ile Val Val Glu Leu Val Lys Gly Tyr Leu His Tyr Val Phe Asp Leu

945 950 955 960

Gly Asn Gly Ala Asn Leu Ile Lys Gly Ser Ser Asn Lys Pro Leu Asn

965 970 975

Asp Asn Gln Trp His Asn Val Met Ile Ser Arg Asp Thr Ser Asn Leu

980 985 990

His Thr Val Lys Ile Asp Thr Lys Ile Thr Thr Gln Ile Thr Ala Gly

995 1000 1005

Ala Arg Asn Leu Asp Leu Lys Ser Asp Leu Tyr Ile Gly Gly Val

1010 1015 1020

Ala Lys Glu Thr Tyr Lys Ser Leu Pro Lys Leu Val His Ala Lys

1025 1030 1035

Glu Gly	Phe Gln Gly Cys Leu	Ala Ser Val Asp Leu	Asn Gly Arg
1040	1045	1050	
Leu Pro	Asp Leu Ile Ser Asp	Ala Leu Phe Cys Asn	Gly Gln Ile
1055	1060	1065	
Glu Arg	Gly Cys Glu Gly Pro	Ser Thr Thr Cys Gln	Glu Asp Ser
1070	1075	1080	
Cys Ser	Asn Gln Gly Val Cys	Leu Gln Gln Trp Asp	Gly Phe Ser
1085	1090	1095	
Cys Asp	Cys Ser Met Thr Ser	Phe Ser Gly Pro Leu	Cys Asn Asp
1100	1105	1110	
Pro Gly	Thr Thr Tyr Ile Phe	Ser Lys Gly Gly Gly	Gln Ile Thr
1115	1120	1125	
Tyr Lys	Trp Pro Pro Asn Asp	Arg Pro Ser Thr Arg	Ala Asp Arg
1130	1135	1140	
Leu Ala	Ile Gly Phe Ser Thr	Val Gln Lys Glu Ala	Val Leu Val
1145	1150	1155	
Arg Val	Asp Ser Ser Ser Gly	Leu Gly Asp Tyr Leu	Glu Leu His
1160	1165	1170	
Ile His	Gln Gly Lys Ile Gly	Val Lys Phe Asn Val	Gly Thr Asp
1175	1180	1185	
Asp Ile	Ala Ile Glu Glu Ser	Asn Ala Ile Ile Asn	Asp Gly Lys
1190	1195	1200	
Tyr His	Val Val Arg Phe Thr	Arg Ser Gly Gly Asn	Ala Thr Leu
1205	1210	1215	
Gln Val	Asp Ser Trp Pro Val	Ile Glu Arg Tyr Pro	Ala Gly Asn
1220	1225	1230	
Asn Asp	Asn Glu Arg Leu Ala	Ile Ala Arg Gln Arg	Ile Pro Tyr
1235	1240	1245	
Arg Leu	Gly Arg Val Val Asp	Glu Trp Leu Leu Asp	Lys Gly Arg
1250	1255	1260	
Gln Leu	Thr Ile Phe Asn Ser	Gln Ala Thr Ile Ile	Ile Gly Gly

1265	1270	1275
Lys Glu Gln Gly Gln Pro Phe	Gln Gly Gln Leu Ser	Gly Leu Tyr
1280	1285	1290
Tyr Asn Gly Leu Lys Val Leu	Asn Met Ala Ala Glu	Asn Asp Ala
1295	1300	1305
Asn Ile Ala Ile Val Gly Asn	Val Arg Leu Val Gly	Glu Val Pro
1310	1315	1320
Ser Ser Met Thr Thr Glu Ser	Thr Ala Thr Ala Met	Gln Ser Glu
1325	1330	1335
Met Ser Thr Ser Ile Met Glu	Thr Thr Thr Thr Leu	Ala Thr Ser
1340	1345	1350
Thr Ala Arg Arg Gly Lys Pro	Pro Thr Lys Glu Pro	Ile Ser Gln
1355	1360	1365
Thr Thr Asp Asp Ile Leu Val	Ala Ser Ala Glu Cys	Pro Ser Asp
1370	1375	1380
Asp Glu Asp Ile Asp Pro Cys	Glu Pro Ser Ser Ala	Asn Pro Thr
1385	1390	1395
Arg Ala Gly Gly Arg Glu Pro	Tyr Pro Gly Ser Ala	Glu Val Ile
1400	1405	1410
Arg Glu Ser Ser Ser Thr Thr	Gly Met Val Val Gly	Ile Val Ala
1415	1420	1425
Ala Ala Ala Leu Cys Ile Leu	Ile Leu Leu Tyr Ala	Met Tyr Lys
1430	1435	1440
Tyr Arg Asn Arg Asp Glu Gly	Ser Tyr His Val Asp	Glu Ser Arg
1445	1450	1455
Asn Tyr Ile Ser Asn Ser Ala	Gln Ser Asn Gly Ala	Val Val Lys
1460	1465	1470
Glu Lys Gln Pro Ser Ser Ala	Lys Ser Ser Asn Lys	Asn Lys Lys
1475	1480	1485
Asn Lys Asp Lys Glu Tyr Tyr	Val	
1490	1495	

<210> 106

<211> 1547

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRXN1-Alpha Isoform 3a

<400> 106

Met Gly Thr Ala Leu Leu Gln Arg Gly Gly Cys Phe Leu Leu Cys Leu

1 5 10 15

Ser Leu Leu Leu Leu Gly Cys Trp Ala Glu Leu Gly Ser Gly Leu Glu

20 25 30

Phe Pro Gly Ala Glu Gly Gln Trp Thr Arg Phe Pro Lys Trp Asn Ala

35 40 45

Cys Cys Glu Ser Glu Met Ser Phe Gln Leu Lys Thr Arg Ser Ala Arg

50 55 60

Gly Leu Val Leu Tyr Phe Asp Asp Glu Gly Phe Cys Asp Phe Leu Glu

65 70 75 80

Leu Ile Leu Thr Arg Gly Gly Arg Leu Gln Leu Ser Phe Ser Ile Phe

85 90 95

Cys Ala Glu Pro Ala Thr Leu Leu Ala Asp Thr Pro Val Asn Asp Gly

100 105 110

Ala Trp His Ser Val Arg Ile Arg Arg Gln Phe Arg Asn Thr Thr Leu

115 120 125

Phe Ile Asp Gln Val Glu Ala Lys Trp Val Glu Val Lys Ser Lys Arg

130 135 140

Arg Asp Met Thr Val Phe Ser Gly Leu Phe Val Gly Gly Leu Pro Pro

145 150 155 160

Glu Leu Arg Ala Ala Ala Leu Lys Leu Thr Leu Ala Ser Val Arg Glu

165 170 175

Arg Glu Pro Phe Lys Gly Trp Ile Arg Asp Val Arg Val Asn Ser Ser

180 185 190

Gln Val Leu Pro Val Asp Ser Gly Glu Val Lys Leu Asp Asp Glu Pro

195 200 205

Pro Asn Ser Gly Gly Gly Ser Pro Cys Glu Ala Gly Glu Glu Gly Glu

210

215

220

Gly Gly Val Cys Leu Asn Gly Gly Val Cys Ser Val Val Asp Asp Gln

225

230

235

240

Ala Val Cys Asp Cys Ser Arg Thr Gly Phe Arg Gly Lys Asp Cys Ser

245

250

255

Gln Glu Ile Lys Phe Gly Leu Gln Cys Val Leu Pro Val Leu Leu His

260

265

270

Asp Asn Asp Gln Gly Lys Tyr Cys Cys Ile Asn Thr Ala Lys Pro Leu

275

280

285

Thr Glu Lys Asp Asn Asn Val Glu Gly Leu Ala His Leu Met Met Gly

290

295

300

Asp Gln Gly Lys Ser Lys Gly Lys Glu Glu Tyr Ile Ala Thr Phe Lys

305

310

315

320

Gly Ser Glu Tyr Phe Cys Tyr Asp Leu Ser Gln Asn Pro Ile Gln Ser

325

330

335

Ser Ser Asp Glu Ile Thr Leu Ser Phe Lys Thr Leu Gln Arg Asn Gly

340

345

350

Leu Met Leu His Thr Gly Lys Ser Ala Asp Tyr Val Asn Leu Ala Leu

355

360

365

Lys Asn Gly Ala Val Ser Leu Val Ile Asn Leu Gly Ser Gly Ala Phe

370

375

380

Glu Ala Leu Val Glu Pro Val Asn Gly Lys Phe Asn Asp Asn Ala Trp

385

390

395

400

His Asp Val Lys Val Thr Arg Asn Leu Arg Gln His Ser Gly Ile Gly

405

410

415

His Ala Met Val Asn Lys Leu His Cys Ser Val Thr Ile Ser Val Asp

420

425

430

Gly Ile Leu Thr Thr Thr Gly Tyr Thr Gln Glu Asp Tyr Thr Met Leu

435

440

445

Gly Ser Asp Asp Phe Phe Tyr Val Gly Gly Ser Pro Ser Thr Ala Asp

450 455 460
 Leu Pro Gly Ser Pro Val Ser Asn Asn Phe Met Gly Cys Leu Lys Glu

 465 470 475 480
 Val Val Tyr Lys Asn Asn Asp Val Arg Leu Glu Leu Ser Arg Leu Ala

 485 490 495
 Lys Gln Gly Asp Pro Lys Met Lys Ile His Gly Val Val Ala Phe Lys

 500 505 510
 Cys Glu Asn Val Ala Thr Leu Asp Pro Ile Thr Phe Glu Thr Pro Glu

 515 520 525
 Ser Phe Ile Ser Leu Pro Lys Trp Asn Ala Lys Lys Thr Gly Ser Ile

 530 535 540
 Ser Phe Asp Phe Arg Thr Thr Glu Pro Asn Gly Leu Ile Leu Phe Ser

 545 550 555 560
 His Gly Lys Pro Arg His Gln Lys Asp Ala Lys His Pro Gln Met Ile

 565 570 575
 Lys Val Asp Phe Phe Ala Ile Glu Met Leu Asp Gly His Leu Tyr Leu

 580 585 590
 Leu Leu Asp Met Gly Ser Gly Thr Ile Lys Ile Lys Ala Leu Leu Lys

 595 600 605
 Lys Val Asn Asp Gly Glu Trp Tyr His Val Asp Phe Gln Arg Asp Gly

 610 615 620
 Arg Ser Gly Thr Ile Ser Val Asn Thr Leu Arg Thr Pro Tyr Thr Ala

 625 630 635 640
 Pro Gly Glu Ser Glu Ile Leu Asp Leu Asp Asp Glu Leu Tyr Leu Gly

 645 650 655
 Gly Leu Pro Glu Asn Lys Ala Gly Leu Val Phe Pro Thr Glu Val Trp

 660 665 670
 Thr Ala Leu Leu Asn Tyr Gly Tyr Val Gly Cys Ile Arg Asp Leu Phe

 675 680 685
 Ile Asp Gly Gln Ser Lys Asp Ile Arg Gln Met Ala Glu Val Gln Ser

 690 695 700

Thr Ala Gly Val Lys Pro Ser Cys Ser Lys Glu Thr Ala Lys Pro Cys
 705 710 715 720
 Leu Ser Asn Pro Cys Lys Asn Asn Gly Met Cys Arg Asp Gly Trp Asn

 725 730 735
 Arg Tyr Val Cys Asp Cys Ser Gly Thr Gly Tyr Leu Gly Arg Ser Cys
 740 745 750
 Glu Arg Glu Ala Thr Val Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Met Phe Met Lys
 755 760 765
 Ile Gln Leu Pro Val Val Met His Thr Glu Ala Glu Asp Val Ser Leu
 770 775 780
 Arg Phe Arg Ser Gln Arg Ala Tyr Gly Ile Leu Met Ala Thr Thr Ser

 785 790 795 800
 Arg Asp Ser Ala Asp Thr Leu Arg Leu Glu Leu Asp Ala Gly Arg Val
 805 810 815
 Lys Leu Thr Val Asn Leu Asp Cys Ile Arg Ile Asn Cys Asn Ser Ser
 820 825 830
 Lys Gly Pro Glu Thr Leu Phe Ala Gly Tyr Asn Leu Asn Asp Asn Glu
 835 840 845
 Trp His Thr Val Arg Val Val Arg Arg Gly Lys Ser Leu Lys Leu Thr

 850 855 860
 Val Asp Asp Gln Gln Ala Met Thr Gly Gln Met Ala Gly Asp His Thr
 865 870 875 880
 Arg Leu Glu Phe His Asn Ile Glu Thr Gly Ile Ile Thr Glu Arg Arg
 885 890 895
 Tyr Leu Ser Ser Val Pro Ser Asn Phe Ile Gly His Leu Gln Ser Leu
 900 905 910
 Thr Phe Asn Gly Met Ala Tyr Ile Asp Leu Cys Lys Asn Gly Asp Ile

 915 920 925
 Asp Tyr Cys Glu Leu Asn Ala Arg Phe Gly Phe Arg Asn Ile Ile Ala
 930 935 940
 Asp Pro Val Thr Phe Lys Thr Lys Ser Ser Tyr Val Ala Leu Ala Thr

945 950 955 960
 Leu Gln Ala Tyr Thr Ser Met His Leu Phe Phe Gln Phe Lys Thr Thr
 965 970 975
 Ser Leu Asp Gly Leu Ile Leu Tyr Asn Ser Gly Asp Gly Asn Asp Phe

 980 985 990
 Ile Val Val Glu Leu Val Lys Gly Tyr Leu His Tyr Val Phe Asp Leu
 995 1000 1005
 Gly Asn Gly Ala Asn Leu Ile Lys Gly Ser Ser Asn Lys Pro Leu
 1010 1015 1020
 Asn Asp Asn Gln Trp His Asn Val Met Ile Ser Arg Asp Thr Ser
 1025 1030 1035
 Asn Leu His Thr Val Lys Ile Asp Thr Lys Ile Thr Thr Gln Ile

 1040 1045 1050
 Thr Ala Gly Ala Arg Asn Leu Asp Leu Lys Ser Asp Leu Tyr Ile
 1055 1060 1065
 Gly Gly Val Ala Lys Glu Thr Tyr Lys Ser Leu Pro Lys Leu Val
 1070 1075 1080
 His Ala Lys Glu Gly Phe Gln Gly Cys Leu Ala Ser Val Asp Leu
 1085 1090 1095
 Asn Gly Arg Leu Pro Asp Leu Ile Ser Asp Ala Leu Phe Cys Asn

 1100 1105 1110
 Gly Gln Ile Glu Arg Gly Cys Glu Gly Pro Ser Thr Thr Cys Gln
 1115 1120 1125
 Glu Asp Ser Cys Ser Asn Gln Gly Val Cys Leu Gln Gln Trp Asp
 1130 1135 1140
 Gly Phe Ser Cys Asp Cys Ser Met Thr Ser Phe Ser Gly Pro Leu
 1145 1150 1155
 Cys Asn Asp Pro Gly Thr Thr Tyr Ile Phe Ser Lys Gly Gly Gly

 1160 1165 1170
 Gln Ile Thr Tyr Lys Trp Pro Pro Asn Asp Arg Pro Ser Thr Arg
 1175 1180 1185

Ala Asp	Arg Leu	Ala Ile	Gly Phe	Ser Thr	Val Gln	Lys Glu	Ala
1190			1195			1200	
Val Leu	Val Arg	Val Asp	Ser Ser	Ser Gly	Leu Gly	Asp Tyr	Leu
1205			1210			1215	
Glu Leu	His Ile	His Gln	Gly Lys	Ile Gly	Val Lys	Phe Asn	Val
1220			1225			1230	
Gly Thr	Asp Asp	Ile Ala	Ile Glu	Glu Ser	Asn Ala	Ile Ile	Asn
1235			1240			1245	
Asp Gly	Lys Tyr	His Val	Val Arg	Phe Thr	Arg Ser	Gly Gly	Asn
1250			1255			1260	
Ala Thr	Leu Gln	Val Asp	Ser Trp	Pro Val	Ile Glu	Arg Tyr	Pro
1265			1270			1275	
Ala Gly	Asn Asn	Asp Asn	Glu Arg	Leu Ala	Ile Ala	Arg Gln	Arg
1280			1285			1290	
Ile Pro	Tyr Arg	Leu Gly	Arg Val	Val Asp	Glu Trp	Leu Leu	Asp
1295			1300			1305	
Lys Gly	Arg Gln	Leu Thr	Ile Phe	Asn Ser	Gln Ala	Thr Ile	Ile
1310			1315			1320	
Ile Gly	Gly Lys	Glu Gln	Gly Gln	Pro Phe	Gln Gly	Gln Leu	Ser
1325			1330			1335	
Gly Leu	Tyr Tyr	Asn Gly	Leu Lys	Val Leu	Asn Met	Ala Ala	Glu
1340			1345			1350	
Asn Asp	Ala Asn	Ile Ala	Ile Val	Gly Asn	Val Arg	Leu Val	Gly
1355			1360			1365	
Glu Val	Pro Ser	Ser Met	Thr Thr	Glu Ser	Thr Ala	Thr Ala	Met
1370			1375			1380	
Gln Ser	Glu Met	Ser Thr	Ser Ile	Met Glu	Thr Thr	Thr Thr	Leu
1385			1390			1395	
Ala Thr	Ser Thr	Ala Arg	Arg Gly	Lys Pro	Pro Thr	Lys Glu	Pro
1400			1405			1410	
Ile Ser	Gln Thr	Thr Asp	Asp Ile	Leu Val	Ala Ser	Ala Glu	Cys

1415 1420 1425
 Pro Ser Asp Asp Glu Asp Ile Asp Pro Cys Glu Pro Ser Ser Gly
 1430 1435 1440
 Gly Leu Ala Asn Pro Thr Arg Ala Gly Gly Arg Glu Pro Tyr Pro
 1445 1450 1455
 Gly Ser Ala Glu Val Ile Arg Glu Ser Ser Ser Thr Thr Gly Met

 1460 1465 1470
 Val Val Gly Ile Val Ala Ala Ala Ala Leu Cys Ile Leu Ile Leu
 1475 1480 1485
 Leu Tyr Ala Met Tyr Lys Tyr Arg Asn Arg Asp Glu Gly Ser Tyr
 1490 1495 1500
 His Val Asp Glu Ser Arg Asn Tyr Ile Ser Asn Ser Ala Gln Ser
 1505 1510 1515
 Asn Gly Ala Val Val Lys Glu Lys Gln Pro Ser Ser Ala Lys Ser

 1520 1525 1530
 Ser Asn Lys Asn Lys Lys Asn Lys Asp Lys Glu Tyr Tyr Val
 1535 1540 1545
 <210> 107
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> artificial Sequence
 <220><223> NRXN1-Alpha Isoform 4a
 <400> 107
 Met Asp Met Arg Trp His Cys Glu Asn Ser Gln Thr Thr Asp Asp Ile
 1 5 10 15
 Leu Val Ala Ser Ala Glu Cys Pro Ser Asp Asp Glu Asp Ile Asp Pro
 20 25 30

 Cys Glu Pro Ser Ser Ala Asn Pro Thr Arg Ala Gly Gly Arg Glu Pro
 35 40 45
 Tyr Pro Gly Ser Ala Glu Val Ile Arg Glu Ser Ser Ser Thr Thr Gly
 50 55 60
 Met Val Val Gly Ile Val Ala Ala Ala Ala Leu Cys Ile Leu Ile Leu

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Met Tyr Lys Tyr Arg Asn Arg Asp Glu Gly Ser Tyr His

85 90 95

Val	Asp	Glu	Ser	Arg	Asn	Tyr	Ile	Ser	Asn	Ser	Ala	Gln	Ser	Asn	Gly
			100					105					110		
Ala	Val	Val	Lys	Glu	Lys	Gln	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Ser	Asn	Lys
			115					120					125		
Asn	Lys	Lys	Asn	Lys	Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Val					
			130					135							

<210> 108

<211> 472

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRXN1-Bet a Isoform 1b

<400> 108

Met Tyr Gln Arg Met Leu Arg Cys Gly Ala Glu Leu Gly Ser Pro Gly

1	5				10				15						
Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly	Ala	Gly	Gly	Arg	Leu	Ala
20				25				30							
Leu	Leu	Trp	Ile	Val	Pro	Leu	Thr	Leu	Ser	Gly	Leu	Leu	Gly	Val	Ala
35				40				45							
Trp	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gly	Ala	His	His	Ile	His	His	Phe	His	Gly
50				55				60							
Ser	Ser	Lys	His	His	Ser	Val	Pro	Ile	Ala	Ile	Tyr	Arg	Ser	Pro	Ala

65						70						75						80
Ser	Leu	Arg	Gly	Gly	His	Ala	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile	Phe	Ser	Lys	Gly			
					85						90						95	
Gly	Gly	Gln	Ile	Thr	Tyr	Lys	Trp	Pro	Pro	Asn	Asp	Arg	Pro	Ser	Thr			
					100						105						110	
Arg	Ala	Asp	Arg	Leu	Ala	Ile	Gly	Phe	Ser	Thr	Val	Gln	Lys	Glu	Ala			
					115						120						125	

Val Leu Val Arg Val Asp Ser Ser Ser Gly Leu Gly Asp Tyr Leu Glu

130

135

140

Leu His Ile His Gln Gly Lys Ile Gly Val Lys Phe Asn Val Gly Thr

145

150

155

160

Asp Asp Ile Ala Ile Glu Glu Ser Asn Ala Ile Ile Asn Asp Gly Lys

165

170

175

Tyr His Val Val Arg Phe Thr Arg Ser Gly Gly Asn Ala Thr Leu Gln

180

185

190

Val Asp Ser Trp Pro Val Ile Glu Arg Tyr Pro Ala Gly Asn Asn Asp

195

200

205

Asn Glu Arg Leu Ala Ile Ala Arg Gln Arg Ile Pro Tyr Arg Leu Gly

210

215

220

Arg Val Val Asp Glu Trp Leu Leu Asp Lys Gly Arg Gln Leu Thr Ile

225

230

235

240

Phe Asn Ser Gln Ala Thr Ile Ile Ile Gly Gly Lys Glu Gln Gly Gln

245

250

255

Pro Phe Gln Gly Gln Leu Ser Gly Leu Tyr Tyr Asn Gly Leu Lys Val

260

265

270

Leu Asn Met Ala Ala Glu Asn Asp Ala Asn Ile Ala Ile Val Gly Asn

275

280

285

Val Arg Leu Val Gly Glu Val Pro Ser Ser Met Thr Thr Glu Ser Thr

290

295

300

Ala Thr Ala Met Gln Ser Glu Met Ser Thr Ser Ile Met Glu Thr Thr

305

310

315

320

Thr Thr Leu Ala Thr Ser Thr Ala Arg Arg Gly Lys Pro Pro Thr Lys

325

330

335

Glu Pro Ile Ser Gln Thr Thr Asp Asp Ile Leu Val Ala Ser Ala Glu

340

345

350

Cys Pro Ser Asp Asp Glu Asp Ile Asp Pro Cys Glu Pro Ser Ser Gly

355

360

365

Gly Leu Ala Asn Pro Thr Arg Ala Gly Gly Arg Glu Pro Tyr Pro Gly

370 375 380
Ser Ala Glu Val Ile Arg Glu Ser Ser Ser Thr Thr Gly Met Val Val

385 390 395 400
Gly Ile Val Ala Ala Ala Ala Leu Cys Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Ala

405 410 415
Met Tyr Lys Tyr Arg Asn Arg Asp Glu Gly Ser Tyr His Val Asp Glu

420 425 430
Ser Arg Asn Tyr Ile Ser Asn Ser Ala Gln Ser Asn Gly Ala Val Val

435 440 445
Lys Glu Lys Gln Pro Ser Ser Ala Lys Ser Ser Asn Lys Asn Lys Lys

450 455 460
Asn Lys Asp Lys Glu Tyr Tyr Val

465 470

<210> 109

<211> 442

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NRXN1-Beta Isoform 3b

<400> 109

Met Tyr Gln Arg Met Leu Arg Cys Gly Ala Glu Leu Gly Ser Pro Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Arg Leu Ala

20 25 30

Leu Leu Trp Ile Val Pro Leu Thr Leu Ser Gly Leu Leu Gly Val Ala

35 40 45

Trp Gly Ala Ser Ser Leu Gly Ala His His Ile His His Phe His Gly

50 55 60

Ser Ser Lys His His Ser Val Pro Ile Ala Ile Tyr Arg Ser Pro Ala

65 70 75 80

Ser Leu Arg Gly Gly His Ala Gly Thr Thr Tyr Ile Phe Ser Lys Gly

85 90 95

Gly Gly Gln Ile Thr Tyr Lys Trp Pro Pro Asn Asp Arg Pro Ser Thr
 100 105 110
 Arg Ala Asp Arg Leu Ala Ile Gly Phe Ser Thr Val Gln Lys Glu Ala
 115 120 125
 Val Leu Val Arg Val Asp Ser Ser Ser Gly Leu Gly Asp Tyr Leu Glu
 130 135 140
 Leu His Ile His Gln Gly Lys Ile Gly Val Lys Phe Asn Val Gly Thr
 145 150 155 160

 Asp Asp Ile Ala Ile Glu Glu Ser Asn Ala Ile Ile Asn Asp Gly Lys
 165 170 175
 Tyr His Val Val Arg Phe Thr Arg Ser Gly Gly Asn Ala Thr Leu Gln
 180 185 190
 Val Asp Ser Trp Pro Val Ile Glu Arg Tyr Pro Ala Gly Arg Gln Leu
 195 200 205
 Thr Ile Phe Asn Ser Gln Ala Thr Ile Ile Ile Gly Gly Lys Glu Gln
 210 215 220

 Gly Gln Pro Phe Gln Gly Gln Leu Ser Gly Leu Tyr Tyr Asn Gly Leu
 225 230 235 240
 Lys Val Leu Asn Met Ala Ala Glu Asn Asp Ala Asn Ile Ala Ile Val
 245 250 255
 Gly Asn Val Arg Leu Val Gly Glu Val Pro Ser Ser Met Thr Thr Glu
 260 265 270
 Ser Thr Ala Thr Ala Met Gln Ser Glu Met Ser Thr Ser Ile Met Glu
 275 280 285

 Thr Thr Thr Thr Leu Ala Thr Ser Thr Ala Arg Arg Gly Lys Pro Pro
 290 295 300
 Thr Lys Glu Pro Ile Ser Gln Thr Thr Asp Asp Ile Leu Val Ala Ser
 305 310 315 320
 Ala Glu Cys Pro Ser Asp Asp Glu Asp Ile Asp Pro Cys Glu Pro Ser
 325 330 335
 Ser Gly Gly Leu Ala Asn Pro Thr Arg Ala Gly Gly Arg Glu Pro Tyr

				340						345									350
Pro	Gly	Ser	Ala	Glu	Val	Ile	Arg	Glu	Ser	Ser	Ser	Thr	Thr	Gly	Met				
		355						360					365						
Val	Val	Gly	Ile	Val	Ala	Ala	Ala	Ala	Leu	Cys	Ile	Leu	Ile	Leu	Leu				
	370					375					380								
Tyr	Ala	Met	Tyr	Lys	Tyr	Arg	Asn	Arg	Asp	Glu	Gly	Ser	Tyr	His	Val				
385					390					395					400				
Asp	Glu	Ser	Arg	Asn	Tyr	Ile	Ser	Asn	Ser	Ala	Gln	Ser	Asn	Gly	Ala				
				405					410					415					
Val	Val	Lys	Glu	Lys	Gln	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys	Ser	Ser	Asn	Lys	Asn				
		420						425					430						
Lys	Lys	Asn	Lys	Asp	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Val										
		435					440												
<210>	110																		
<211>	2527																		
<212>	PRT																		
<213>	artificial Sequence																		
<220><223>	LRKK2 Protein																		
<400>	110																		
Met	Ala	Ser	Gly	Ser	Cys	Gln	Gly	Cys	Glu	Glu	Asp	Glu	Glu	Thr	Leu				
1			5					10						15					
Lys	Lys	Leu	Ile	Val	Arg	Leu	Asn	Asn	Val	Gln	Glu	Gly	Lys	Gln	Ile				
		20						25					30						
Glu	Thr	Leu	Val	Gln	Ile	Leu	Glu	Asp	Leu	Leu	Val	Phe	Thr	Tyr	Ser				
		35						40					45						
Glu	Arg	Ala	Ser	Lys	Leu	Phe	Gln	Gly	Lys	Asn	Ile	His	Val	Pro	Leu				
	50					55				60									
Leu	Ile	Val	Leu	Asp	Ser	Tyr	Met	Arg	Val	Ala	Ser	Val	Gln	Gln	Val				
65				70				75							80				
Gly	Trp	Ser	Leu	Leu	Cys	Lys	Leu	Ile	Glu	Val	Cys	Pro	Gly	Thr	Met				
				85				90							95				

Gln Ser Leu Met Gly Pro Gln Asp Val Gly Asn Asp Trp Glu Val Leu
100 105 110
Gly Val His Gln Leu Ile Leu Lys Met Leu Thr Val His Asn Ala Ser
115 120 125
Val Asn Leu Ser Val Ile Gly Leu Lys Thr Leu Asp Leu Leu Leu Thr
130 135 140
Ser Gly Lys Ile Thr Leu Leu Ile Leu Asp Glu Glu Ser Asp Ile Phe
145 150 155 160
Met Leu Ile Phe Asp Ala Met His Ser Phe Pro Ala Asn Asp Glu Val
165 170 175
Gln Lys Leu Gly Cys Lys Ala Leu His Val Leu Phe Glu Arg Val Ser
180 185 190
Glu Glu Gln Leu Thr Glu Phe Val Glu Asn Lys Asp Tyr Met Ile Leu
195 200 205
Leu Ser Ala Leu Thr Asn Phe Lys Asp Glu Glu Glu Ile Val Leu His
210 215 220
Val Leu His Cys Leu His Ser Leu Ala Ile Pro Cys Asn Asn Val Glu
225 230 235 240
Val Leu Met Ser Gly Asn Val Arg Cys Tyr Asn Ile Val Val Glu Ala
245 250 255
Met Lys Ala Phe Pro Met Ser Glu Arg Ile Gln Glu Val Ser Cys Cys
260 265 270
Leu Leu His Arg Leu Thr Leu Gly Asn Phe Phe Asn Ile Leu Val Leu
275 280 285
Asn Glu Val His Glu Phe Val Val Lys Ala Val Gln Gln Tyr Pro Glu
290 295 300
Asn Ala Ala Leu Gln Ile Ser Ala Leu Ser Cys Leu Ala Leu Leu Thr
305 310 315 320
Glu Thr Ile Phe Leu Asn Gln Asp Leu Glu Glu Lys Asn Glu Asn Gln
325 330 335
Glu Asn Asp Asp Glu Gly Glu Glu Asp Lys Leu Phe Trp Leu Glu Ala

340 345 350
 Cys Tyr Lys Ala Leu Thr Trp His Arg Lys Asn Lys His Val Gln Glu
 355 360 365
 Ala Ala Cys Trp Ala Leu Asn Asn Leu Leu Met Tyr Gln Asn Ser Leu
 370 375 380
 His Glu Lys Ile Gly Asp Glu Asp Gly His Phe Pro Ala His Arg Glu
 385 390 395 400
 Val Met Leu Ser Met Leu Met His Ser Ser Ser Lys Glu Val Phe Gln

 405 410 415
 Ala Ser Ala Asn Ala Leu Ser Thr Leu Leu Glu Gln Asn Val Asn Phe
 420 425 430
 Arg Lys Ile Leu Leu Ser Lys Gly Ile His Leu Asn Val Leu Glu Leu
 435 440 445
 Met Gln Lys His Ile His Ser Pro Glu Val Ala Glu Ser Gly Cys Lys
 450 455 460
 Met Leu Asn His Leu Phe Glu Gly Ser Asn Thr Ser Leu Asp Ile Met

 465 470 475 480
 Ala Ala Val Val Pro Lys Ile Leu Thr Val Met Lys Arg His Glu Thr
 485 490 495
 Ser Leu Pro Val Gln Leu Glu Ala Leu Arg Ala Ile Leu His Phe Ile
 500 505 510
 Val Pro Gly Met Pro Glu Glu Ser Arg Glu Asp Thr Glu Phe His His
 515 520 525
 Lys Leu Asn Met Val Lys Lys Gln Cys Phe Lys Asn Asp Ile His Lys

 530 535 540
 Leu Val Leu Ala Ala Leu Asn Arg Phe Ile Gly Asn Pro Gly Ile Gln
 545 550 555 560
 Lys Cys Gly Leu Lys Val Ile Ser Ser Ile Val His Phe Pro Asp Ala
 565 570 575
 Leu Glu Met Leu Ser Leu Glu Gly Ala Met Asp Ser Val Leu His Thr
 580 585 590

Leu Gln Met Tyr Pro Asp Asp Gln Glu Ile Gln Cys Leu Gly Leu Ser

595 600 605

Leu Ile Gly Tyr Leu Ile Thr Lys Lys Asn Val Phe Ile Gly Thr Gly

610 615 620

His Leu Leu Ala Lys Ile Leu Val Ser Ser Leu Tyr Arg Phe Lys Asp

625 630 635 640

Val Ala Glu Ile Gln Thr Lys Gly Phe Gln Thr Ile Leu Ala Ile Leu

645 650 655

Lys Leu Ser Ala Ser Phe Ser Lys Leu Leu Val His His Ser Phe Asp

660 665 670

Leu Val Ile Phe His Gln Met Ser Ser Asn Ile Met Glu Gln Lys Asp

675 680 685

Gln Gln Phe Leu Asn Leu Cys Cys Lys Cys Phe Ala Lys Val Ala Met

690 695 700

Asp Asp Tyr Leu Lys Asn Val Met Leu Glu Arg Ala Cys Asp Gln Asn

705 710 715 720

Asn Ser Ile Met Val Glu Cys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Asp Ala Asn

725 730 735

Gln Ala Lys Glu Gly Ser Ser Leu Ile Cys Gln Val Cys Glu Lys Glu

740 745 750

Ser Ser Pro Lys Leu Val Glu Leu Leu Leu Asn Ser Gly Ser Arg Glu

755 760 765

Gln Asp Val Arg Lys Ala Leu Thr Ile Ser Ile Gly Lys Gly Asp Ser

770 775 780

Gln Ile Ile Ser Leu Leu Leu Arg Arg Leu Ala Leu Asp Val Ala Asn

785 790 795 800

Asn Ser Ile Cys Leu Gly Gly Phe Cys Ile Gly Lys Val Glu Pro Ser

805 810 815

Trp Leu Gly Pro Leu Phe Pro Asp Lys Thr Ser Asn Leu Arg Lys Gln

820 825 830

Thr Asn Ile Ala Ser Thr Leu Ala Arg Met Val Ile Arg Tyr Gln Met

835 840 845
 Lys Ser Ala Val Glu Glu Gly Thr Ala Ser Gly Ser Asp Gly Asn Phe

 850 855 860
 Ser Glu Asp Val Leu Ser Lys Phe Asp Glu Trp Thr Phe Ile Pro Asp
 865 870 875 880
 Ser Ser Met Asp Ser Val Phe Ala Gln Ser Asp Asp Leu Asp Ser Glu
 885 890 895
 Gly Ser Glu Gly Ser Phe Leu Val Lys Lys Lys Ser Asn Ser Ile Ser
 900 905 910
 Val Gly Glu Phe Tyr Arg Asp Ala Val Leu Gln Arg Cys Ser Pro Asn

 915 920 925
 Leu Gln Arg His Ser Asn Ser Leu Gly Pro Ile Phe Asp His Glu Asp
 930 935 940
 Leu Leu Lys Arg Lys Arg Lys Ile Leu Ser Ser Asp Asp Ser Leu Arg
 945 950 955 960
 Ser Ser Lys Leu Gln Ser His Met Arg His Ser Asp Ser Ile Ser Ser
 965 970 975
 Leu Ala Ser Glu Arg Glu Tyr Ile Thr Ser Leu Asp Leu Ser Ala Asn

 980 985 990
 Glu Leu Arg Asp Ile Asp Ala Leu Ser Gln Lys Cys Cys Ile Ser Val
 995 1000 1005
 His Leu Glu His Leu Glu Lys Leu Glu Leu His Gln Asn Ala Leu
 1010 1015 1020
 Thr Ser Phe Pro Gln Gln Leu Cys Glu Thr Leu Lys Ser Leu Thr
 1025 1030 1035
 His Leu Asp Leu His Ser Asn Lys Phe Thr Ser Phe Pro Ser Tyr

 1040 1045 1050
 Leu Leu Lys Met Ser Cys Ile Ala Asn Leu Asp Val Ser Arg Asn
 1055 1060 1065
 Asp Ile Gly Pro Ser Val Val Leu Asp Pro Thr Val Lys Cys Pro
 1070 1075 1080

Thr Leu Lys Gln Phe Asn Leu Ser Tyr Asn Gln Leu Ser Phe Val		
1085	1090	1095
Pro Glu Asn Leu Thr Asp Val Val Glu Lys Leu Glu Gln Leu Ile		
1100	1105	1110
Leu Glu Gly Asn Lys Ile Ser Gly Ile Cys Ser Pro Leu Arg Leu		
1115	1120	1125
Lys Glu Leu Lys Ile Leu Asn Leu Ser Lys Asn His Ile Ser Ser		
1130	1135	1140
Leu Ser Glu Asn Phe Leu Glu Ala Cys Pro Lys Val Glu Ser Phe		
1145	1150	1155
Ser Ala Arg Met Asn Phe Leu Ala Ala Met Pro Phe Leu Pro Pro		
1160	1165	1170
Ser Met Thr Ile Leu Lys Leu Ser Gln Asn Lys Phe Ser Cys Ile		
1175	1180	1185
Pro Glu Ala Ile Leu Asn Leu Pro His Leu Arg Ser Leu Asp Met		
1190	1195	1200
Ser Ser Asn Asp Ile Gln Tyr Leu Pro Gly Pro Ala His Trp Lys		
1205	1210	1215
Ser Leu Asn Leu Arg Glu Leu Leu Phe Ser His Asn Gln Ile Ser		
1220	1225	1230
Ile Leu Asp Leu Ser Glu Lys Ala Tyr Leu Trp Ser Arg Val Glu		
1235	1240	1245
Lys Leu His Leu Ser His Asn Lys Leu Lys Glu Ile Pro Pro Glu		
1250	1255	1260
Ile Gly Cys Leu Glu Asn Leu Thr Ser Leu Asp Val Ser Tyr Asn		
1265	1270	1275
Leu Glu Leu Arg Ser Phe Pro Asn Glu Met Gly Lys Leu Ser Lys		
1280	1285	1290
Ile Trp Asp Leu Pro Leu Asp Glu Leu His Leu Asn Phe Asp Phe		
1295	1300	1305
Lys His Ile Gly Cys Lys Ala Lys Asp Ile Ile Arg Phe Leu Gln		

1310	1315	1320
Gln Arg Leu Lys Lys Ala Val	Pro Tyr Asn Arg Met	Lys Leu Met
1325	1330	1335
Ile Val Gly Asn Thr Gly Ser	Gly Lys Thr Thr Leu	Leu Gln Gln

1340	1345	1350
Leu Met Lys Thr Lys Lys Ser	Asp Leu Gly Met Gln	Ser Ala Thr
1355	1360	1365
Val Gly Ile Asp Val Lys Asp	Trp Pro Ile Gln Ile	Arg Asp Lys
1370	1375	1380
Arg Lys Arg Asp Leu Val Leu	Asn Val Trp Asp Phe	Ala Gly Arg
1385	1390	1395
Glu Glu Phe Tyr Ser Thr His	Pro His Phe Met Thr	Gln Arg Ala

1400	1405	1410
Leu Tyr Leu Ala Val Tyr Asp	Leu Ser Lys Gly Gln	Ala Glu Val
1415	1420	1425
Asp Ala Met Lys Pro Trp Leu	Phe Asn Ile Lys Ala	Arg Ala Ser
1430	1435	1440
Ser Ser Pro Val Ile Leu Val	Gly Thr His Leu Asp	Val Ser Asp
1445	1450	1455
Glu Lys Gln Arg Lys Ala Cys	Met Ser Lys Ile Thr	Lys Glu Leu

1460	1465	1470
Leu Asn Lys Arg Gly Phe Pro	Ala Ile Arg Asp Tyr	His Phe Val
1475	1480	1485
Asn Ala Thr Glu Glu Ser Asp	Ala Leu Ala Lys Leu	Arg Lys Thr
1490	1495	1500
Ile Ile Asn Glu Ser Leu Asn	Phe Lys Ile Arg Asp	Gln Leu Val
1505	1510	1515
Val Gly Gln Leu Ile Pro Asp	Cys Tyr Val Glu Leu	Glu Lys Ile

1520	1525	1530
Ile Leu Ser Glu Arg Lys Asn	Val Pro Ile Glu Phe	Pro Val Ile
1535	1540	1545

Asp Arg Lys Arg Leu Leu Gln	Leu Val Arg Glu Asn	Gln Leu Gln
1550	1555	1560
Leu Asp Glu Asn Glu Leu Pro	His Ala Val His Phe	Leu Asn Glu
1565	1570	1575
Ser Gly Val Leu Leu His Phe	Gln Asp Pro Ala Leu	Gln Leu Ser
1580	1585	1590
Asp Leu Tyr Phe Val Glu Pro	Lys Trp Leu Cys Lys	Ile Met Ala
1595	1600	1605
Gln Ile Leu Thr Val Lys Val	Glu Gly Cys Pro Lys	His Pro Lys
1610	1615	1620
Gly Ile Ile Ser Arg Arg Asp	Val Glu Lys Phe Leu	Ser Lys Lys
1625	1630	1635
Arg Lys Phe Pro Lys Asn Tyr	Met Ser Gln Tyr Phe	Lys Leu Leu
1640	1645	1650
Glu Lys Phe Gln Ile Ala Leu	Pro Ile Gly Glu Glu	Tyr Leu Leu
1655	1660	1665
Val Pro Ser Ser Leu Ser Asp	His Arg Pro Val Ile	Glu Leu Pro
1670	1675	1680
His Cys Glu Asn Ser Glu Ile	Ile Ile Arg Leu Tyr	Glu Met Pro
1685	1690	1695
Tyr Phe Pro Met Gly Phe Trp	Ser Arg Leu Ile Asn	Arg Leu Leu
1700	1705	1710
Glu Ile Ser Pro Tyr Met Leu	Ser Gly Arg Glu Arg	Ala Leu Arg
1715	1720	1725
Pro Asn Arg Met Tyr Trp Arg	Gln Gly Ile Tyr Leu	Asn Trp Ser
1730	1735	1740
Pro Glu Ala Tyr Cys Leu Val	Gly Ser Glu Val Leu	Asp Asn His
1745	1750	1755
Pro Glu Ser Phe Leu Lys Ile	Thr Val Pro Ser Cys	Arg Lys Gly
1760	1765	1770
Cys Ile Leu Leu Gly Gln Val	Val Asp His Ile Asp	Ser Leu Met

1775	1780	1785
Glu Glu Trp Phe Pro Gly Leu	Leu Glu Ile Asp Ile	Cys Gly Glu
1790	1795	1800
Gly Glu Thr Leu Leu Lys Lys	Trp Ala Leu Tyr Ser	Phe Asn Asp
1805	1810	1815
Gly Glu Glu His Gln Lys Ile	Leu Leu Asp Asp Leu	Met Lys Lys
1820	1825	1830
Ala Glu Glu Gly Asp Leu Leu	Val Asn Pro Asp Gln	Pro Arg Leu
1835	1840	1845
Thr Ile Pro Ile Ser Gln Ile	Ala Pro Asp Leu Ile	Leu Ala Asp
1850	1855	1860
Leu Pro Arg Asn Ile Met Leu	Asn Asn Asp Glu Leu	Glu Phe Glu
1865	1870	1875
Gln Ala Pro Glu Phe Leu Leu	Gly Asp Gly Ser Phe	Gly Ser Val
1880	1885	1890
Tyr Arg Ala Ala Tyr Glu Gly	Glu Glu Val Ala Val	Lys Ile Phe
1895	1900	1905
Asn Lys His Thr Ser Leu Arg	Leu Leu Arg Gln Glu	Leu Val Val
1910	1915	1920
Leu Cys His Leu His His Pro	Ser Leu Ile Ser Leu	Leu Ala Ala
1925	1930	1935
Gly Ile Arg Pro Arg Met Leu	Val Met Glu Leu Ala	Ser Lys Gly
1940	1945	1950
Ser Leu Asp Arg Leu Leu Gln	Gln Asp Lys Ala Ser	Leu Thr Arg
1955	1960	1965
Thr Leu Gln His Arg Ile Ala	Leu His Val Ala Asp	Gly Leu Arg
1970	1975	1980
Tyr Leu His Ser Ala Met Ile	Ile Tyr Arg Asp Leu	Lys Pro His
1985	1990	1995
Asn Val Leu Leu Phe Thr Leu	Tyr Pro Asn Ala Ala	Ile Ile Ala
2000	2005	2010

Lys Ile	Ala Asp Tyr Gly Ile	Ala Gln Tyr Cys Cys	Arg Met Gly
2015	2020	2025	
Ile Lys	Thr Ser Glu Gly Thr	Pro Gly Phe Arg Ala	Pro Glu Val
2030	2035	2040	
Ala Arg	Gly Asn Val Ile Tyr	Asn Gln Gln Ala Asp	Val Tyr Ser
2045	2050	2055	
Phe Gly	Leu Leu Leu Tyr Asp	Ile Leu Thr Thr Gly	Gly Arg Ile
2060	2065	2070	
Val Glu	Gly Leu Lys Phe Pro	Asn Glu Phe Asp Glu	Leu Glu Ile
2075	2080	2085	
Gln Gly	Lys Leu Pro Asp Pro	Val Lys Glu Tyr Gly	Cys Ala Pro
2090	2095	2100	
Trp Pro	Met Val Glu Lys Leu	Ile Lys Gln Cys Leu	Lys Glu Asn
2105	2110	2115	
Pro Gln	Glu Arg Pro Thr Ser	Ala Gln Val Phe Asp	Ile Leu Asn
2120	2125	2130	
Ser Ala	Glu Leu Val Cys Leu	Thr Arg Arg Ile Leu	Leu Pro Lys
2135	2140	2145	
Asn Val	Ile Val Glu Cys Met	Val Ala Thr His His	Asn Ser Arg
2150	2155	2160	
Asn Ala	Ser Ile Trp Leu Gly	Cys Gly His Thr Asp	Arg Gly Gln
2165	2170	2175	
Leu Ser	Phe Leu Asp Leu Asn	Thr Glu Gly Tyr Thr	Ser Glu Glu
2180	2185	2190	
Val Ala	Asp Ser Arg Ile Leu	Cys Leu Ala Leu Val	His Leu Pro
2195	2200	2205	
Val Glu	Lys Glu Ser Trp Ile	Val Ser Gly Thr Gln	Ser Gly Thr
2210	2215	2220	
Leu Leu	Val Ile Asn Thr Glu	Asp Gly Lys Lys Arg	His Thr Leu
2225	2230	2235	
Glu Lys	Met Thr Asp Ser Val	Thr Cys Leu Tyr Cys	Asn Ser Phe

2240	2245	2250
Ser Lys Gln Ser Lys Gln Lys Asn Phe Leu Leu Val Gly Thr Ala		
2255	2260	2265
Asp Gly Lys Leu Ala Ile Phe Glu Asp Lys Thr Val Lys Leu Lys		
2270	2275	2280
Gly Ala Ala Pro Leu Lys Ile Leu Asn Ile Gly Asn Val Ser Thr		
2285	2290	2295
Pro Leu Met Cys Leu Ser Glu Ser Thr Asn Ser Thr Glu Arg Asn		
2300	2305	2310
Val Met Trp Gly Gly Cys Gly Thr Lys Ile Phe Ser Phe Ser Asn		
2315	2320	2325
Asp Phe Thr Ile Gln Lys Leu Ile Glu Thr Arg Thr Ser Gln Leu		
2330	2335	2340
Phe Ser Tyr Ala Ala Phe Ser Asp Ser Asn Ile Ile Thr Val Val		
2345	2350	2355
Val Asp Thr Ala Leu Tyr Ile Ala Lys Gln Asn Ser Pro Val Val		
2360	2365	2370
Glu Val Trp Asp Lys Lys Thr Glu Lys Leu Cys Gly Leu Ile Asp		
2375	2380	2385
Cys Val His Phe Leu Arg Glu Val Met Val Lys Glu Asn Lys Glu		
2390	2395	2400
Ser Lys His Lys Met Ser Tyr Ser Gly Arg Val Lys Thr Leu Cys		
2405	2410	2415
Leu Gln Lys Asn Thr Ala Leu Trp Ile Gly Thr Gly Gly Gly His		
2420	2425	2430
Ile Leu Leu Leu Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Ile Arg Val Ile		
2435	2440	2445
Tyr Asn Phe Cys Asn Ser Val Arg Val Met Met Thr Ala Gln Leu		
2450	2455	2460
Gly Ser Leu Lys Asn Val Met Leu Val Leu Gly Tyr Asn Arg Lys		
2465	2470	2475

Asn Thr Glu Gly Thr Gln Lys Gln Lys Glu Ile Gln Ser Cys Leu

2480 2485 2490

Thr Val Trp Asp Ile Asn Leu Pro His Glu Val Gln Asn Leu Glu

2495 2500 2505

Lys His Ile Glu Val Arg Lys Glu Leu Ala Glu Lys Met Arg Arg

2510 2515 2520

Thr Ser Val Glu

2525

<210> 111

<211> 873

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> VLDLR isoform long

<400> 111

Met Gly Thr Ser Ala Leu Trp Ala Leu Trp Leu Leu Ala Leu Cys

1 5 10 15

Trp Ala Pro Arg Glu Ser Gly Ala Thr Gly Thr Gly Arg Lys Ala Lys

20 25 30

Cys Glu Pro Ser Gln Phe Gln Cys Thr Asn Gly Arg Cys Ile Thr Leu

35 40 45

Leu Trp Lys Cys Asp Gly Asp Glu Asp Cys Val Asp Gly Ser Asp Glu

50 55 60

Lys Asn Cys Val Lys Lys Thr Cys Ala Glu Ser Asp Phe Val Cys Asn

65 70 75 80

Asn Gly Gln Cys Val Pro Ser Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Pro Asp

85 90 95

Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Gln Cys His Met Arg Thr

100 105 110

Cys Arg Ile His Glu Ile Ser Cys Gly Ala His Ser Thr Gln Cys Ile

115 120 125

Pro Val Ser Trp Arg Cys Asp Gly Glu Asn Asp Cys Asp Ser Gly Glu

130 135 140
 Asp Glu Glu Asn Cys Gly Asn Ile Thr Cys Ser Pro Asp Glu Phe Thr
 145 150 155 160
 Cys Ser Ser Gly Arg Cys Ile Ser Arg Asn Phe Val Cys Asn Gly Gln
 165 170 175
 Asp Asp Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Leu Asp Cys Ala Pro Pro Thr
 180 185 190
 Cys Gly Ala His Glu Phe Gln Cys Ser Thr Ser Ser Cys Ile Pro Ile

 195 200 205
 Ser Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Asp Cys Ser Asp Gln Ser Asp Glu
 210 215 220
 Ser Leu Glu Gln Cys Gly Arg Gln Pro Val Ile His Thr Lys Cys Pro
 225 230 235 240
 Ala Ser Glu Ile Gln Cys Gly Ser Gly Glu Cys Ile His Lys Lys Trp
 245 250 255
 Arg Cys Asp Gly Asp Pro Asp Cys Lys Asp Gly Ser Asp Glu Val Asn

 260 265 270
 Cys Pro Ser Arg Thr Cys Arg Pro Asp Gln Phe Glu Cys Glu Asp Gly
 275 280 285
 Ser Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asn Gly Ile Arg Asp Cys Val
 290 295 300
 Asp Gly Ser Asp Glu Val Asn Cys Lys Asn Val Asn Gln Cys Leu Gly
 305 310 315 320
 Pro Gly Lys Phe Lys Cys Arg Ser Gly Glu Cys Ile Asp Ile Ser Lys

 325 330 335
 Val Cys Asn Gln Glu Gln Asp Cys Arg Asp Trp Ser Asp Glu Pro Leu
 340 345 350
 Lys Glu Cys His Ile Asn Glu Cys Leu Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser
 355 360 365
 His Ile Cys Lys Asp Leu Val Ile Gly Tyr Glu Cys Asp Cys Ala Ala
 370 375 380

Gly Phe Glu Leu Ile Asp Arg Lys Thr Cys Gly Asp Ile Asp Glu Cys

385 390 395 400

Gln Asn Pro Gly Ile Cys Ser Gln Ile Cys Ile Asn Leu Lys Gly Gly

405 410 415

Tyr Lys Cys Glu Cys Ser Arg Gly Tyr Gln Met Asp Leu Ala Thr Gly

420 425 430

Val Cys Lys Ala Val Gly Lys Glu Pro Ser Leu Ile Phe Thr Asn Arg

435 440 445

Arg Asp Ile Arg Lys Ile Gly Leu Glu Arg Lys Glu Tyr Ile Gln Leu

450 455 460

Val Glu Gln Leu Arg Asn Thr Val Ala Leu Asp Ala Asp Ile Ala Ala

465 470 475 480

Gln Lys Leu Phe Trp Ala Asp Leu Ser Gln Lys Ala Ile Phe Ser Ala

485 490 495

Ser Ile Asp Asp Lys Val Gly Arg His Val Lys Met Ile Asp Asn Val

500 505 510

Tyr Asn Pro Ala Ala Ile Ala Val Asp Trp Val Tyr Lys Thr Ile Tyr

515 520 525

Trp Thr Asp Ala Ala Ser Lys Thr Ile Ser Val Ala Thr Leu Asp Gly

530 535 540

Thr Lys Arg Lys Phe Leu Phe Asn Ser Asp Leu Arg Glu Pro Ala Ser

545 550 555 560

Ile Ala Val Asp Pro Leu Ser Gly Phe Val Tyr Trp Ser Asp Trp Gly

565 570 575

Glu Pro Ala Lys Ile Glu Lys Ala Gly Met Asn Gly Phe Asp Arg Arg

580 585 590

Pro Leu Val Thr Ala Asp Ile Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp

595 600 605

Leu Ile Lys Ser Arg Leu Tyr Trp Leu Asp Ser Lys Leu His Met Leu

610 615 620

Ser Ser Val Asp Leu Asn Gly Gln Asp Arg Arg Ile Val Leu Lys Ser

625 630 635 640
 Leu Glu Phe Leu Ala His Pro Leu Ala Leu Thr Ile Phe Glu Asp Arg

 645 650 655
 Val Tyr Trp Ile Asp Gly Glu Asn Glu Ala Val Tyr Gly Ala Asn Lys
 660 665 670
 Phe Thr Gly Ser Glu Leu Ala Thr Leu Val Asn Asn Leu Asn Asp Ala
 675 680 685
 Gln Asp Ile Ile Val Tyr His Glu Leu Val Gln Pro Ser Gly Lys Asn
 690 695 700
 Trp Cys Glu Glu Asp Met Glu Asn Gly Gly Cys Glu Tyr Leu Cys Leu

 705 710 715 720
 Pro Ala Pro Gln Ile Asn Asp His Ser Pro Lys Tyr Thr Cys Ser Cys
 725 730 735
 Pro Ser Gly Tyr Asn Val Glu Glu Asn Gly Arg Asp Cys Gln Ser Thr
 740 745 750
 Ala Thr Thr Val Thr Tyr Ser Glu Thr Lys Asp Thr Asn Thr Thr Glu
 755 760 765
 Ile Ser Ala Thr Ser Gly Leu Val Pro Gly Gly Ile Asn Val Thr Thr

 770 775 780
 Ala Val Ser Glu Val Ser Val Pro Pro Lys Gly Thr Ser Ala Ala Trp
 785 790 795 800
 Ala Ile Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Met Ala Ala Val Gly Gly Tyr
 805 810 815
 Leu Met Trp Arg Asn Trp Gln His Lys Asn Met Lys Ser Met Asn Phe
 820 825 830
 Asp Asn Pro Val Tyr Leu Lys Thr Thr Glu Glu Asp Leu Ser Ile Asp

 835 840 845
 Ile Gly Arg His Ser Ala Ser Val Gly His Thr Tyr Pro Ala Ile Ser
 850 855 860
 Val Val Ser Thr Asp Asp Asp Leu Ala
 865 870

<210> 112

<211> 845

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> VLDLR isoform short

<400> 112

Met Gly Thr Ser Ala Leu Trp Ala Leu Trp Leu Leu Leu Ala Leu Cys

1 5 10 15

Trp Ala Pro Arg Glu Ser Gly Ala Thr Gly Thr Gly Arg Lys Ala Lys

20 25 30

Cys Glu Pro Ser Gln Phe Gln Cys Thr Asn Gly Arg Cys Ile Thr Leu

35 40 45

Leu Trp Lys Cys Asp Gly Asp Glu Asp Cys Val Asp Gly Ser Asp Glu

50 55 60

Lys Asn Cys Val Lys Lys Thr Cys Ala Glu Ser Asp Phe Val Cys Asn

65 70 75 80

Asn Gly Gln Cys Val Pro Ser Arg Trp Lys Cys Asp Gly Asp Pro Asp

85 90 95

Cys Glu Asp Gly Ser Asp Glu Ser Pro Glu Gln Cys His Met Arg Thr

100 105 110

Cys Arg Ile His Glu Ile Ser Cys Gly Ala His Ser Thr Gln Cys Ile

115 120 125

Pro Val Ser Trp Arg Cys Asp Gly Glu Asn Asp Cys Asp Ser Gly Glu

130 135 140

Asp Glu Glu Asn Cys Gly Asn Ile Thr Cys Ser Pro Asp Glu Phe Thr

145 150 155 160

Cys Ser Ser Gly Arg Cys Ile Ser Arg Asn Phe Val Cys Asn Gly Gln

165 170 175

Asp Asp Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Leu Asp Cys Ala Pro Pro Thr

180 185 190

Cys Gly Ala His Glu Phe Gln Cys Ser Thr Ser Ser Cys Ile Pro Ile

195	200	205
Ser Trp Val Cys Asp Asp Asp Ala Asp Cys Ser Asp Gln Ser Asp Glu		
210	215	220
Ser Leu Glu Gln Cys Gly Arg Gln Pro Val Ile His Thr Lys Cys Pro		
225	230	235
Ala Ser Glu Ile Gln Cys Gly Ser Gly Glu Cys Ile His Lys Lys Trp		
245	250	255
Arg Cys Asp Gly Asp Pro Asp Cys Lys Asp Gly Ser Asp Glu Val Asn		
260	265	270
Cys Pro Ser Arg Thr Cys Arg Pro Asp Gln Phe Glu Cys Glu Asp Gly		
275	280	285
Ser Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asn Gly Ile Arg Asp Cys Val		
290	295	300
Asp Gly Ser Asp Glu Val Asn Cys Lys Asn Val Asn Gln Cys Leu Gly		
305	310	315
Pro Gly Lys Phe Lys Cys Arg Ser Gly Glu Cys Ile Asp Ile Ser Lys		
325	330	335
Val Cys Asn Gln Glu Gln Asp Cys Arg Asp Trp Ser Asp Glu Pro Leu		
340	345	350
Lys Glu Cys His Ile Asn Glu Cys Leu Val Asn Asn Gly Gly Cys Ser		
355	360	365
His Ile Cys Lys Asp Leu Val Ile Gly Tyr Glu Cys Asp Cys Ala Ala		
370	375	380
Gly Phe Glu Leu Ile Asp Arg Lys Thr Cys Gly Asp Ile Asp Glu Cys		
385	390	395
Gln Asn Pro Gly Ile Cys Ser Gln Ile Cys Ile Asn Leu Lys Gly Gly		
405	410	415
Tyr Lys Cys Glu Cys Ser Arg Gly Tyr Gln Met Asp Leu Ala Thr Gly		
420	425	430
Val Cys Lys Ala Val Gly Lys Glu Pro Ser Leu Ile Phe Thr Asn Arg		
435	440	445

Arg Asp Ile Arg Lys Ile Gly Leu Glu Arg Lys Glu Tyr Ile Gln Leu
450 455 460

Val Glu Gln Leu Arg Asn Thr Val Ala Leu Asp Ala Asp Ile Ala Ala
465 470 475 480

Gln Lys Leu Phe Trp Ala Asp Leu Ser Gln Lys Ala Ile Phe Ser Ala
485 490 495

Ser Ile Asp Asp Lys Val Gly Arg His Val Lys Met Ile Asp Asn Val
500 505 510

Tyr Asn Pro Ala Ala Ile Ala Val Asp Trp Val Tyr Lys Thr Ile Tyr
515 520 525

Trp Thr Asp Ala Ala Ser Lys Thr Ile Ser Val Ala Thr Leu Asp Gly
530 535 540

Thr Lys Arg Lys Phe Leu Phe Asn Ser Asp Leu Arg Glu Pro Ala Ser
545 550 555 560

Ile Ala Val Asp Pro Leu Ser Gly Phe Val Tyr Trp Ser Asp Trp Gly
565 570 575

Glu Pro Ala Lys Ile Glu Lys Ala Gly Met Asn Gly Phe Asp Arg Arg
580 585 590

Pro Leu Val Thr Ala Asp Ile Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp
595 600 605

Leu Ile Lys Ser Arg Leu Tyr Trp Leu Asp Ser Lys Leu His Met Leu
610 615 620

Ser Ser Val Asp Leu Asn Gly Gln Asp Arg Arg Ile Val Leu Lys Ser
625 630 635 640

Leu Glu Phe Leu Ala His Pro Leu Ala Leu Thr Ile Phe Glu Asp Arg
645 650 655

Val Tyr Trp Ile Asp Gly Glu Asn Glu Ala Val Tyr Gly Ala Asn Lys
660 665 670

Phe Thr Gly Ser Glu Leu Ala Thr Leu Val Asn Asn Leu Asn Asp Ala
675 680 685

Gln Asp Ile Ile Val Tyr His Glu Leu Val Gln Pro Ser Gly Lys Asn

690 695 700
 Trp Cys Glu Glu Asp Met Glu Asn Gly Gly Cys Glu Tyr Leu Cys Leu
 705 710 715 720

Pro Ala Pro Gln Ile Asn Asp His Ser Pro Lys Tyr Thr Cys Ser Cys
 725 730 735
 Pro Ser Gly Tyr Asn Val Glu Glu Asn Gly Arg Asp Cys Gln Arg Ile
 740 745 750
 Asn Val Thr Thr Ala Val Ser Glu Val Ser Val Pro Pro Lys Gly Thr
 755 760 765
 Ser Ala Ala Trp Ala Ile Leu Pro Leu Leu Leu Leu Val Met Ala Ala
 770 775 780

Val Gly Gly Tyr Leu Met Trp Arg Asn Trp Gln His Lys Asn Met Lys
 785 790 795 800
 Ser Met Asn Phe Asp Asn Pro Val Tyr Leu Lys Thr Thr Glu Glu Asp
 805 810 815
 Leu Ser Ile Asp Ile Gly Arg His Ser Ala Ser Val Gly His Thr Tyr
 820 825 830
 Pro Ala Ile Ser Val Val Ser Thr Asp Asp Asp Leu Ala
 835 840 845

<210> 113

<211> 902

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> GRIA4 isoform 1

<400> 113

Met Arg Ile Ile Ser Arg Gln Ile Val Leu Leu Phe Ser Gly Phe Trp
 1 5 10 15
 Gly Leu Ala Met Gly Ala Phe Pro Ser Ser Val Gln Ile Gly Gly Leu
 20 25 30
 Phe Ile Arg Asn Thr Asp Gln Glu Tyr Thr Ala Phe Arg Leu Ala Ile
 35 40 45

Phe Leu His Asn Thr Ser Pro Asn Ala Ser Glu Ala Pro Phe Asn Leu

50 55 60

Val Pro His Val Asp Asn Ile Glu Thr Ala Asn Ser Phe Ala Val Thr

65 70 75 80

Asn Ala Phe Cys Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Val Phe Ala Ile Phe Gly

85 90 95

Leu Tyr Asp Lys Arg Ser Val His Thr Leu Thr Ser Phe Cys Ser Ala

100 105 110

Leu His Ile Ser Leu Ile Thr Pro Ser Phe Pro Thr Glu Gly Glu Ser

115 120 125

Gln Phe Val Leu Gln Leu Arg Pro Ser Leu Arg Gly Ala Leu Leu Ser

130 135 140

Leu Leu Asp His Tyr Glu Trp Asn Cys Phe Val Phe Leu Tyr Asp Thr

145 150 155 160

Asp Arg Gly Tyr Ser Ile Leu Gln Ala Ile Met Glu Lys Ala Gly Gln

165 170 175

Asn Gly Trp His Val Ser Ala Ile Cys Val Glu Asn Phe Asn Asp Val

180 185 190

Ser Tyr Arg Gln Leu Leu Glu Glu Leu Asp Arg Arg Gln Glu Lys Lys

195 200 205

Phe Val Ile Asp Cys Glu Ile Glu Arg Leu Gln Asn Ile Leu Glu Gln

210 215 220

Ile Val Ser Val Gly Lys His Val Lys Gly Tyr His Tyr Ile Ile Ala

225 230 235 240

Asn Leu Gly Phe Lys Asp Ile Ser Leu Glu Arg Phe Ile His Gly Gly

245 250 255

Ala Asn Val Thr Gly Phe Gln Leu Val Asp Phe Asn Thr Pro Met Val

260 265 270

Ile Lys Leu Met Asp Arg Trp Lys Lys Leu Asp Gln Arg Glu Tyr Pro

275 280 285

Gly Ser Glu Thr Pro Pro Lys Tyr Thr Ser Ala Leu Thr Tyr Asp Gly

290				295				300							
Val	Leu	Val	Met	Ala	Glu	Thr	Phe	Arg	Ser	Leu	Arg	Arg	Gln	Lys	Ile
305				310				315				320			
Asp	Ile	Ser	Arg	Arg	Gly	Asn	Ala	Gly	Asp	Cys	Leu	Ala	Asn	Pro	Ala
325				330				335							
Ala	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly	Ile	Asp	Met	Glu	Arg	Thr	Leu	Lys	Gln	Val
340				345				350							
Arg	Ile	Gln	Gly	Leu	Thr	Gly	Asn	Val	Gln	Phe	Asp	His	Tyr	Gly	Arg
355				360				365							
Arg	Val	Asn	Tyr	Thr	Met	Asp	Val	Phe	Glu	Leu	Lys	Ser	Thr	Gly	Pro
370				375				380							
Arg	Lys	Val	Gly	Tyr	Trp	Asn	Asp	Met	Asp	Lys	Leu	Val	Leu	Ile	Gln
385				390				395				400			
Asp	Val	Pro	Thr	Leu	Gly	Asn	Asp	Thr	Ala	Ala	Ile	Glu	Asn	Arg	Thr
405				410				415							
Val	Val	Val	Thr	Thr	Ile	Met	Glu	Ser	Pro	Tyr	Val	Met	Tyr	Lys	Lys
420				425				430							
Asn	His	Glu	Met	Phe	Glu	Gly	Asn	Asp	Lys	Tyr	Glu	Gly	Tyr	Cys	Val
435				440				445							
Asp	Leu	Ala	Ser	Glu	Ile	Ala	Lys	His	Ile	Gly	Ile	Lys	Tyr	Lys	Ile
450				455				460							
Ala	Ile	Val	Pro	Asp	Gly	Lys	Tyr	Gly	Ala	Arg	Asp	Ala	Asp	Thr	Lys
465				470				475				480			
Ile	Trp	Asn	Gly	Met	Val	Gly	Glu	Leu	Val	Tyr	Gly	Lys	Ala	Glu	Ile
485				490				495							
Ala	Ile	Ala	Pro	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Val	Arg	Glu	Glu	Val	Ile	Asp
500				505				510							
Phe	Ser	Lys	Pro	Phe	Met	Ser	Leu	Gly	Ile	Ser	Ile	Met	Ile	Lys	Lys
515				520				525							
Pro	Gln	Lys	Ser	Lys	Pro	Gly	Val	Phe	Ser	Phe	Leu	Asp	Pro	Leu	Ala
530				535				540							

Tyr Glu Ile Trp Met Cys Ile Val Phe Ala Tyr Ile Gly Val Ser Val
 545 550 555 560
 Val Leu Phe Leu Val Ser Arg Phe Ser Pro Tyr Glu Trp His Thr Glu

 565 570 575
 Glu Pro Glu Asp Gly Lys Glu Gly Pro Ser Asp Gln Pro Pro Asn Glu
 580 585 590
 Phe Gly Ile Phe Asn Ser Leu Trp Phe Ser Leu Gly Ala Phe Met Gln
 595 600 605
 Gln Gly Cys Asp Ile Ser Pro Arg Ser Leu Ser Gly Arg Ile Val Gly
 610 615 620
 Gly Val Trp Trp Phe Phe Thr Leu Ile Ile Ile Ser Ser Tyr Thr Ala

 625 630 635 640
 Asn Leu Ala Ala Phe Leu Thr Val Glu Arg Met Val Ser Pro Ile Glu
 645 650 655
 Ser Ala Glu Asp Leu Ala Lys Gln Thr Glu Ile Ala Tyr Gly Thr Leu
 660 665 670
 Asp Ser Gly Ser Thr Lys Glu Phe Phe Arg Arg Ser Lys Ile Ala Val
 675 680 685
 Tyr Glu Lys Met Trp Thr Tyr Met Arg Ser Ala Glu Pro Ser Val Phe

 690 695 700
 Thr Arg Thr Thr Ala Glu Gly Val Ala Arg Val Arg Lys Ser Lys Gly
 705 710 715 720
 Lys Phe Ala Phe Leu Leu Glu Ser Thr Met Asn Glu Tyr Ile Glu Gln
 725 730 735
 Arg Lys Pro Cys Asp Thr Met Lys Val Gly Gly Asn Leu Asp Ser Lys
 740 745 750
 Gly Tyr Gly Val Ala Thr Pro Lys Gly Ser Ser Leu Arg Thr Pro Val

 755 760 765
 Asn Leu Ala Val Leu Lys Leu Ser Glu Ala Gly Val Leu Asp Lys Leu
 770 775 780
 Lys Asn Lys Trp Trp Tyr Asp Lys Gly Glu Cys Gly Pro Lys Asp Ser

785 790 795 800
 Gly Ser Lys Asp Lys Thr Ser Ala Leu Ser Leu Ser Asn Val Ala Gly
 805 810 815
 Val Phe Tyr Ile Leu Val Gly Gly Leu Gly Leu Ala Met Leu Val Ala

 820 825 830
 Leu Ile Glu Phe Cys Tyr Lys Ser Arg Ala Glu Ala Lys Arg Met Lys
 835 840 845
 Leu Thr Phe Ser Glu Ala Ile Arg Asn Lys Ala Arg Leu Ser Ile Thr
 850 855 860
 Gly Ser Val Gly Glu Asn Gly Arg Val Leu Thr Pro Asp Cys Pro Lys
 865 870 875 880
 Ala Val His Thr Gly Thr Ala Ile Arg Gln Ser Ser Gly Leu Ala Val

 885 890 895
 Ile Ala Ser Asp Leu Pro
 900
 <210> 114
 <211> 433
 <212> PRT
 <213> artificial Sequence
 <220><223> GRIA4 isoform 2
 <400> 114
 Met Arg Ile Ile Ser Arg Gln Ile Val Leu Leu Phe Ser Gly Phe Trp
 1 5 10 15
 Gly Leu Ala Met Gly Ala Phe Pro Ser Ser Val Gln Ile Gly Gly Leu
 20 25 30
 Phe Ile Arg Asn Thr Asp Gln Glu Tyr Thr Ala Phe Arg Leu Ala Ile

 35 40 45
 Phe Leu His Asn Thr Ser Pro Asn Ala Ser Glu Ala Pro Phe Asn Leu
 50 55 60
 Val Pro His Val Asp Asn Ile Glu Thr Ala Asn Ser Phe Ala Val Thr
 65 70 75 80
 Asn Ala Phe Cys Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Val Phe Ala Ile Phe Gly

85 90 95
 Leu Tyr Asp Lys Arg Ser Val His Thr Leu Thr Ser Phe Cys Ser Ala
 100 105 110
 Leu His Ile Ser Leu Ile Thr Pro Ser Phe Pro Thr Glu Gly Glu Ser
 115 120 125
 Gln Phe Val Leu Gln Leu Arg Pro Ser Leu Arg Gly Ala Leu Leu Ser
 130 135 140
 Leu Leu Asp His Tyr Glu Trp Asn Cys Phe Val Phe Leu Tyr Asp Thr
 145 150 155 160
 Asp Arg Gly Tyr Ser Ile Leu Gln Ala Ile Met Glu Lys Ala Gly Gln
 165 170 175
 Asn Gly Trp His Val Ser Ala Ile Cys Val Glu Asn Phe Asn Asp Val
 180 185 190
 Ser Tyr Arg Gln Leu Leu Glu Glu Leu Asp Arg Arg Gln Glu Lys Lys
 195 200 205
 Phe Val Ile Asp Cys Glu Ile Glu Arg Leu Gln Asn Ile Leu Glu Gln
 210 215 220
 Ile Val Ser Val Gly Lys His Val Lys Gly Tyr His Tyr Ile Ile Ala
 225 230 235 240
 Asn Leu Gly Phe Lys Asp Ile Ser Leu Glu Arg Phe Ile His Gly Gly
 245 250 255
 Ala Asn Val Thr Gly Phe Gln Leu Val Asp Phe Asn Thr Pro Met Val
 260 265 270
 Ile Lys Leu Met Asp Arg Trp Lys Lys Leu Asp Gln Arg Glu Tyr Pro
 275 280 285
 Gly Ser Glu Thr Pro Pro Lys Tyr Thr Ser Ala Leu Thr Tyr Asp Gly
 290 295 300
 Val Leu Val Met Ala Glu Thr Phe Arg Ser Leu Arg Arg Gln Lys Ile
 305 310 315 320
 Asp Ile Ser Arg Arg Gly Asn Ala Gly Asp Cys Leu Ala Asn Pro Ala
 325 330 335

Ala Pro Trp Gly Gln Gly Ile Asp Met Glu Arg Thr Leu Lys Gln Val

340 345 350

Arg Ile Gln Gly Leu Thr Gly Asn Val Gln Phe Asp His Tyr Gly Arg

355 360 365

Arg Val Asn Tyr Thr Met Asp Val Phe Glu Leu Lys Ser Thr Gly Pro

370 375 380

Arg Lys Val Gly Tyr Trp Asn Asp Met Asp Lys Leu Val Leu Ile Gln

385 390 395 400

Asp Val Pro Thr Leu Gly Asn Asp Thr Ala Ala Ile Glu Asn Arg Thr

405 410 415

Val Val Val Thr Thr Ile Met Pro Leu Met Lys Asn Pro Ile Leu Arg

420 425 430

Asn

<210> 115

<211> 271

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> NXPH1

<400> 115

Met Gln Ala Ala Cys Trp Tyr Val Leu Phe Leu Leu Gln Pro Thr Val

1 5 10 15

Tyr Leu Val Thr Cys Ala Asn Leu Thr Asn Gly Gly Lys Ser Glu Leu

20 25 30

Leu Lys Ser Gly Ser Ser Lys Ser Thr Leu Lys His Ile Trp Thr Glu

35 40 45

Ser Ser Lys Asp Leu Ser Ile Ser Arg Leu Leu Ser Gln Thr Phe Arg

50 55 60

Gly Lys Glu Asn Asp Thr Asp Leu Asp Leu Arg Tyr Asp Thr Pro Glu

65 70 75 80

Pro Tyr Ser Glu Gln Asp Leu Trp Asp Trp Leu Arg Asn Ser Thr Asp

85 90 95

Leu Gln Glu Pro Arg Pro Arg Ala Lys Arg Arg Pro Ile Val Lys Thr

100 105 110
Gly Lys Phe Lys Lys Met Phe Gly Trp Gly Asp Phe His Ser Asn Ile
115 120 125
Lys Thr Val Lys Leu Asn Leu Leu Ile Thr Gly Lys Ile Val Asp His
130 135 140
Gly Asn Gly Thr Phe Ser Val Tyr Phe Arg His Asn Ser Thr Gly Gln
145 150 155 160
Gly Asn Val Ser Val Ser Leu Val Pro Pro Thr Lys Ile Val Glu Phe

165 170 175
Asp Leu Ala Gln Gln Thr Val Ile Asp Ala Lys Asp Ser Lys Ser Phe
180 185 190
Asn Cys Arg Ile Glu Tyr Glu Lys Val Asp Lys Ala Thr Lys Asn Thr
195 200 205
Leu Cys Asn Tyr Asp Pro Ser Lys Thr Cys Tyr Gln Glu Gln Thr Gln
210 215 220
Ser His Val Ser Trp Leu Cys Ser Lys Pro Phe Lys Val Ile Cys Ile

225 230 235 240
Tyr Ile Ser Phe Tyr Ser Thr Asp Tyr Lys Leu Val Gln Lys Val Cys
245 250 255
Pro Asp Tyr Asn Tyr His Ser Asp Thr Pro Tyr Phe Pro Ser Gly
260 265 270

<210> 116

<211> 724

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> PSD-95 isoform 1

<400> 116

Met Asp Cys Leu Cys Ile Val Thr Thr Lys Lys Tyr Arg Tyr Gln Asp
1 5 10 15

Glu Asp Thr Pro Pro Leu Glu His Ser Pro Ala His Leu Pro Asn Gln

20 25 30
 Ala Asn Ser Pro Pro Val Ile Val Asn Thr Asp Thr Leu Glu Ala Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Glu Leu Gln Val Asn Gly Thr Glu Gly Glu Met Glu Tyr Glu
 50 55 60
 Glu Ile Thr Leu Glu Arg Gly Asn Ser Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala
 65 70 75 80

 Gly Gly Thr Asp Asn Pro His Ile Gly Asp Asp Pro Ser Ile Phe Ile
 85 90 95
 Thr Lys Ile Ile Pro Gly Gly Ala Ala Ala Gln Asp Gly Arg Leu Arg
 100 105 110
 Val Asn Asp Ser Ile Leu Phe Val Asn Glu Val Asp Val Arg Glu Val
 115 120 125
 Thr His Ser Ala Ala Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Gly Ser Ile Val
 130 135 140

 Arg Leu Tyr Val Met Arg Arg Lys Pro Pro Ala Glu Lys Val Met Glu
 145 150 155 160
 Ile Lys Leu Ile Lys Gly Pro Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala Gly
 165 170 175
 Gly Val Gly Asn Gln His Ile Pro Gly Asp Asn Ser Ile Tyr Val Thr
 180 185 190
 Lys Ile Ile Glu Gly Gly Ala Ala His Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile
 195 200 205

 Gly Asp Lys Ile Leu Ala Val Asn Ser Val Gly Leu Glu Asp Val Met
 210 215 220
 His Glu Asp Ala Val Ala Ala Leu Lys Asn Thr Tyr Asp Val Val Tyr
 225 230 235 240
 Leu Lys Val Ala Lys Pro Ser Asn Ala Tyr Leu Ser Asp Ser Tyr Ala
 245 250 255
 Pro Pro Asp Ile Thr Thr Ser Tyr Ser Gln His Leu Asp Asn Glu Ile
 260 265 270

Ser His Ser Ser Tyr Leu Gly Thr Asp Tyr Pro Thr Ala Met Thr Pro
275 280 285

Thr Ser Pro Arg Arg Tyr Ser Pro Val Ala Lys Asp Leu Leu Gly Glu
290 295 300

Glu Asp Ile Pro Arg Glu Pro Arg Arg Ile Val Ile His Arg Gly Ser
305 310 315 320

Thr Gly Leu Gly Phe Asn Ile Val Gly Gly Glu Asp Gly Glu Gly Ile
325 330 335

Phe Ile Ser Phe Ile Leu Ala Gly Gly Pro Ala Asp Leu Ser Gly Glu
340 345 350

Leu Arg Lys Gly Asp Gln Ile Leu Ser Val Asn Gly Val Asp Leu Arg
355 360 365

Asn Ala Ser His Glu Gln Ala Ala Ile Ala Leu Lys Asn Ala Gly Gln
370 375 380

Thr Val Thr Ile Ile Ala Gln Tyr Lys Pro Glu Glu Tyr Ser Arg Phe
385 390 395 400

Glu Ala Lys Ile His Asp Leu Arg Glu Gln Leu Met Asn Ser Ser Leu
405 410 415

Gly Ser Gly Thr Ala Ser Leu Arg Ser Asn Pro Lys Arg Gly Phe Tyr
420 425 430

Ile Arg Ala Leu Phe Asp Tyr Asp Lys Thr Lys Asp Cys Gly Phe Leu
435 440 445

Ser Gln Ala Leu Ser Phe Arg Phe Gly Asp Val Leu His Val Ile Asp
450 455 460

Ala Ser Asp Glu Glu Trp Trp Gln Ala Arg Arg Val His Ser Asp Ser
465 470 475 480

Glu Thr Asp Asp Ile Gly Phe Ile Pro Ser Lys Arg Arg Val Glu Arg
485 490 495

Arg Glu Trp Ser Arg Leu Lys Ala Lys Asp Trp Gly Ser Ser Ser Gly
500 505 510

Ser Gln Gly Arg Glu Asp Ser Val Leu Ser Tyr Glu Thr Val Thr Gln

515					520					525						
Met	Glu	Val	His	Tyr	Ala	Arg	Pro	Ile	Ile	Ile	Leu	Gly	Pro	Thr	Lys	
530					535					540						
Asp	Arg	Ala	Asn	Asp	Asp	Leu	Leu	Ser	Glu	Phe	Pro	Asp	Lys	Phe	Gly	
545					550					555					560	
Ser	Cys	Val	Pro	His	Thr	Thr	Arg	Pro	Lys	Arg	Glu	Tyr	Glu	Ile	Asp	
565					570					575						
Gly	Arg	Asp	Tyr	His	Phe	Val	Ser	Ser	Arg	Glu	Lys	Met	Glu	Lys	Asp	
580					585					590						
Ile	Gln	Ala	His	Lys	Phe	Ile	Glu	Ala	Gly	Gln	Tyr	Asn	Ser	His	Leu	
595					600					605						
Tyr	Gly	Thr	Ser	Val	Gln	Ser	Val	Arg	Glu	Val	Ala	Glu	Gln	Gly	Lys	
610					615					620						
His	Cys	Ile	Leu	Asp	Val	Ser	Ala	Asn	Ala	Val	Arg	Arg	Leu	Gln	Ala	
625					630					635					640	
Ala	His	Leu	His	Pro	Ile	Ala	Ile	Phe	Ile	Arg	Pro	Arg	Ser	Leu	Glu	
645					650					655						
Asn	Val	Leu	Glu	Ile	Asn	Lys	Arg	Ile	Thr	Glu	Glu	Gln	Ala	Arg	Lys	
660					665					670						
Ala	Phe	Asp	Arg	Ala	Thr	Lys	Leu	Glu	Gln	Glu	Phe	Thr	Glu	Cys	Phe	
675					680					685						
Ser	Ala	Ile	Val	Glu	Gly	Asp	Ser	Phe	Glu	Glu	Ile	Tyr	His	Lys	Val	
690					695					700						
Lys	Arg	Val	Ile	Glu	Asp	Leu	Ser	Gly	Pro	Tyr	Ile	Trp	Val	Pro	Ala	
705					710					715					720	
Arg Glu Arg Leu																

<210> 117

<211> 767

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> PSD-95 isoform 2

<400> 117

Met Ser Gln Arg Pro Arg Ala Pro Arg Ser Ala Leu Trp Leu Leu Ala

1 5 10 15

Pro Pro Leu Leu Arg Trp Ala Pro Pro Leu Leu Thr Val Leu His Ser

20 25 30

Asp Leu Phe Gln Ala Leu Leu Asp Ile Leu Asp Tyr Tyr Glu Ala Ser

35 40 45

Leu Ser Glu Ser Gln Lys Tyr Arg Tyr Gln Asp Glu Asp Thr Pro Pro

50 55 60

Leu Glu His Ser Pro Ala His Leu Pro Asn Gln Ala Asn Ser Pro Pro

65 70 75 80

Val Ile Val Asn Thr Asp Thr Leu Glu Ala Pro Gly Tyr Glu Leu Gln

85 90 95

Val Asn Gly Thr Glu Gly Glu Met Glu Tyr Glu Glu Ile Thr Leu Glu

100 105 110

Arg Gly Asn Ser Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala Gly Gly Thr Asp Asn

115 120 125

Pro His Ile Gly Asp Asp Pro Ser Ile Phe Ile Thr Lys Ile Ile Pro

130 135 140

Gly Gly Ala Ala Ala Gln Asp Gly Arg Leu Arg Val Asn Asp Ser Ile

145 150 155 160

Leu Phe Val Asn Glu Val Asp Val Arg Glu Val Thr His Ser Ala Ala

165 170 175

Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Gly Ser Ile Val Arg Leu Tyr Val Met

180 185 190

Arg Arg Lys Pro Pro Ala Glu Lys Val Met Glu Ile Lys Leu Ile Lys

195 200 205

Gly Pro Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly Asn Gln

210 215 220

His Ile Pro Gly Asp Asn Ser Ile Tyr Val Thr Lys Ile Ile Glu Gly

225						230						235						240	
Gly	Ala	Ala	His	Lys	Asp	Gly	Arg	Leu	Gln	Ile	Gly	Asp	Lys	Ile	Leu				
					245						250						255		
Ala	Val	Asn	Ser	Val	Gly	Leu	Glu	Asp	Val	Met	His	Glu	Asp	Ala	Val				
					260						265						270		
Ala	Ala	Leu	Lys	Asn	Thr	Tyr	Asp	Val	Val	Tyr	Leu	Lys	Val	Ala	Lys				
					275						280						285		
Pro	Ser	Asn	Ala	Tyr	Leu	Ser	Asp	Ser	Tyr	Ala	Pro	Pro	Asp	Ile	Thr				
					290						295						300		
Thr	Ser	Tyr	Ser	Gln	His	Leu	Asp	Asn	Glu	Ile	Ser	His	Ser	Ser	Tyr				
					310						315						320		
Leu	Gly	Thr	Asp	Tyr	Pro	Thr	Ala	Met	Thr	Pro	Thr	Ser	Pro	Arg	Arg				
					325						330						335		
Tyr	Ser	Pro	Val	Ala	Lys	Asp	Leu	Leu	Gly	Glu	Glu	Asp	Ile	Pro	Arg				
					340						345						350		
Glu	Pro	Arg	Arg	Ile	Val	Ile	His	Arg	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Gly	Phe				
					355						360						365		
Asn	Ile	Val	Gly	Gly	Glu	Asp	Gly	Glu	Gly	Ile	Phe	Ile	Ser	Phe	Ile				
					370						375						380		
Leu	Ala	Gly	Gly	Pro	Ala	Asp	Leu	Ser	Gly	Glu	Leu	Arg	Lys	Gly	Asp				
					390						395						400		
Gln	Ile	Leu	Ser	Val	Asn	Gly	Val	Asp	Leu	Arg	Asn	Ala	Ser	His	Glu				
					405						410						415		
Gln	Ala	Ala	Ile	Ala	Leu	Lys	Asn	Ala	Gly	Gln	Thr	Val	Thr	Ile	Ile				
					420						425						430		
Ala	Gln	Tyr	Lys	Pro	Glu	Glu	Tyr	Ser	Arg	Phe	Glu	Ala	Lys	Ile	His				
					435						440						445		
Asp	Leu	Arg	Glu	Gln	Leu	Met	Asn	Ser	Ser	Leu	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala				
					450						455						460		
Ser	Leu	Arg	Ser	Asn	Pro	Lys	Arg	Gly	Phe	Tyr	Ile	Arg	Ala	Leu	Phe				
					465						470						475	480	

Asp Tyr Asp Lys Thr Lys Asp Cys Gly Phe Leu Ser Gln Ala Leu Ser
485 490 495

Phe Arg Phe Gly Asp Val Leu His Val Ile Asp Ala Ser Asp Glu Glu
500 505 510

Trp Trp Gln Ala Arg Arg Val His Ser Asp Ser Glu Thr Asp Asp Ile
515 520 525

Gly Phe Ile Pro Ser Lys Arg Arg Val Glu Arg Arg Glu Trp Ser Arg
530 535 540

Leu Lys Ala Lys Asp Trp Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gln Gly Arg Glu
545 550 555 560

Asp Ser Val Leu Ser Tyr Glu Thr Val Thr Gln Met Glu Val His Tyr
565 570 575

Ala Arg Pro Ile Ile Ile Leu Gly Pro Thr Lys Asp Arg Ala Asn Asp
580 585 590

Asp Leu Leu Ser Glu Phe Pro Asp Lys Phe Gly Ser Cys Val Pro His
595 600 605

Thr Thr Arg Pro Lys Arg Glu Tyr Glu Ile Asp Gly Arg Asp Tyr His
610 615 620

Phe Val Ser Ser Arg Glu Lys Met Glu Lys Asp Ile Gln Ala His Lys
625 630 635 640

Phe Ile Glu Ala Gly Gln Tyr Asn Ser His Leu Tyr Gly Thr Ser Val
645 650 655

Gln Ser Val Arg Glu Val Ala Glu Gln Gly Lys His Cys Ile Leu Asp
660 665 670

Val Ser Ala Asn Ala Val Arg Arg Leu Gln Ala Ala His Leu His Pro
675 680 685

Ile Ala Ile Phe Ile Arg Pro Arg Ser Leu Glu Asn Val Leu Glu Ile
690 695 700

Asn Lys Arg Ile Thr Glu Glu Gln Ala Arg Lys Ala Phe Asp Arg Ala
705 710 715 720

Thr Lys Leu Glu Gln Glu Phe Thr Glu Cys Phe Ser Ala Ile Val Glu

725 730 735
 Gly Asp Ser Phe Glu Glu Ile Tyr His Lys Val Lys Arg Val Ile Glu
 740 745 750

Asp Leu Ser Gly Pro Tyr Ile Trp Val Pro Ala Arg Glu Arg Leu
 755 760 765

<210> 118

<211> 720

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> PSD-95 isoform 3

<400> 118

Met Asp Cys Leu Cys Ile Val Thr Thr Lys Lys Tyr Arg Tyr Gln Asp
 1 5 10 15

Glu Asp Thr Pro Pro Leu Glu His Ser Pro Ala His Leu Pro Asn Gln
 20 25 30

Ala Asn Ser Pro Pro Val Ile Val Asn Thr Asp Thr Leu Glu Ala Pro

35 40 45
 Gly Tyr Val Asn Gly Thr Glu Gly Glu Met Glu Tyr Glu Glu Ile Thr
 50 55 60

Leu Glu Arg Gly Asn Ser Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala Gly Gly Thr
 65 70 75 80

Asp Asn Pro His Ile Gly Asp Asp Pro Ser Ile Phe Ile Thr Lys Ile
 85 90 95

Ile Pro Gly Gly Ala Ala Ala Gln Asp Gly Arg Leu Arg Val Asn Asp

100 105 110
 Ser Ile Leu Phe Val Asn Glu Val Asp Val Arg Glu Val Thr His Ser
 115 120 125

Ala Ala Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Gly Ser Ile Val Arg Leu Tyr
 130 135 140

Val Met Arg Arg Lys Pro Pro Ala Glu Lys Val Met Glu Ile Lys Leu
 145 150 155 160

Ile Lys Gly Pro Lys Gly Leu Gly Phe Ser Ile Ala Gly Gly Val Gly

165 170 175

Asn Gln His Ile Pro Gly Asp Asn Ser Ile Tyr Val Thr Lys Ile Ile

180 185 190

Glu Gly Gly Ala Ala His Lys Asp Gly Arg Leu Gln Ile Gly Asp Lys

195 200 205

Ile Leu Ala Val Asn Ser Val Gly Leu Glu Asp Val Met His Glu Asp

210 215 220

Ala Val Ala Ala Leu Lys Asn Thr Tyr Asp Val Val Tyr Leu Lys Val

225 230 235 240

Ala Lys Pro Ser Asn Ala Tyr Leu Ser Asp Ser Tyr Ala Pro Pro Asp

245 250 255

Ile Thr Thr Ser Tyr Ser Gln His Leu Asp Asn Glu Ile Ser His Ser

260 265 270

Ser Tyr Leu Gly Thr Asp Tyr Pro Thr Ala Met Thr Pro Thr Ser Pro

275 280 285

Arg Arg Tyr Ser Pro Val Ala Lys Asp Leu Leu Gly Glu Glu Asp Ile

290 295 300

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Ile Val Ile His Arg Gly Ser Thr Gly Leu

305 310 315 320

Gly Phe Asn Ile Val Gly Gly Glu Asp Gly Glu Gly Ile Phe Ile Ser

325 330 335

Phe Ile Leu Ala Gly Gly Pro Ala Asp Leu Ser Gly Glu Leu Arg Lys

340 345 350

Gly Asp Gln Ile Leu Ser Val Asn Gly Val Asp Leu Arg Asn Ala Ser

355 360 365

His Glu Gln Ala Ala Ile Ala Leu Lys Asn Ala Gly Gln Thr Val Thr

370 375 380

Ile Ile Ala Gln Tyr Lys Pro Glu Glu Tyr Ser Arg Phe Glu Ala Lys

385 390 395 400

Ile His Asp Leu Arg Glu Gln Leu Met Asn Ser Ser Leu Gly Ser Gly

405 410 415
Thr Ala Ser Leu Arg Ser Asn Pro Lys Arg Gly Phe Tyr Ile Arg Ala

420 425 430
Leu Phe Asp Tyr Asp Lys Thr Lys Asp Cys Gly Phe Leu Ser Gln Ala

435 440 445
Leu Ser Phe Arg Phe Gly Asp Val Leu His Val Ile Asp Ala Ser Asp

450 455 460
Glu Glu Trp Trp Gln Ala Arg Arg Val His Ser Asp Ser Glu Thr Asp

465 470 475 480
Asp Ile Gly Phe Ile Pro Ser Lys Arg Arg Val Glu Arg Arg Glu Trp

485 490 495
Ser Arg Leu Lys Ala Lys Asp Trp Gly Ser Ser Ser Gly Ser Gln Gly

500 505 510
Arg Glu Asp Ser Val Leu Ser Tyr Glu Thr Val Thr Gln Met Glu Val

515 520 525
His Tyr Ala Arg Pro Ile Ile Ile Leu Gly Pro Thr Lys Asp Arg Ala

530 535 540
Asn Asp Asp Leu Leu Ser Glu Phe Pro Asp Lys Phe Gly Ser Cys Val

545 550 555 560
Pro His Thr Thr Arg Pro Lys Arg Glu Tyr Glu Ile Asp Gly Arg Asp

565 570 575
Tyr His Phe Val Ser Ser Arg Glu Lys Met Glu Lys Asp Ile Gln Ala

580 585 590
His Lys Phe Ile Glu Ala Gly Gln Tyr Asn Ser His Leu Tyr Gly Thr

595 600 605
Ser Val Gln Ser Val Arg Glu Val Ala Glu Gln Gly Lys His Cys Ile

610 615 620
Leu Asp Val Ser Ala Asn Ala Val Arg Arg Leu Gln Ala Ala His Leu

625 630 635 640
His Pro Ile Ala Ile Phe Ile Arg Pro Arg Ser Leu Glu Asn Val Leu

645 650 655

Glu Ile Asn Lys Arg Ile Thr Glu Glu Gln Ala Arg Lys Ala Phe Asp
660 665 670
Arg Ala Thr Lys Leu Glu Gln Glu Phe Thr Glu Cys Phe Ser Ala Ile
675 680 685
Val Glu Gly Asp Ser Phe Glu Glu Ile Tyr His Lys Val Lys Arg Val
690 695 700
Ile Glu Asp Leu Ser Gly Pro Tyr Ile Trp Val Pro Ala Arg Glu Arg
705 710 715 720
<210> 119
<211> 313
<212> PRT
<213> artificial Sequence
<220><223> Synaptophysin isoform 1
<400> 119
Met Leu Leu Leu Ala Asp Met Asp Val Val Asn Gln Leu Val Ala Gly
1 5 10 15
Gly Gln Phe Arg Val Val Lys Glu Pro Leu Gly Phe Val Lys Val Leu
20 25 30
Gln Trp Val Phe Ala Ile Phe Ala Phe Ala Thr Cys Gly Ser Tyr Ser
35 40 45
Gly Glu Leu Gln Leu Ser Val Asp Cys Ala Asn Lys Thr Glu Ser Asp
50 55 60
Leu Ser Ile Glu Val Glu Phe Glu Tyr Pro Phe Arg Leu His Gln Val
65 70 75 80
Tyr Phe Asp Ala Pro Thr Cys Arg Gly Gly Thr Thr Lys Val Phe Leu
85 90 95
Val Gly Asp Tyr Ser Ser Ser Ala Glu Phe Phe Val Thr Val Ala Val
100 105 110
Phe Ala Phe Leu Tyr Ser Met Gly Ala Leu Ala Thr Tyr Ile Phe Leu
115 120 125
Gln Asn Lys Tyr Arg Glu Asn Asn Lys Gly Pro Met Leu Asp Phe Leu

130 135 140
 Ala Thr Ala Val Phe Ala Phe Met Trp Leu Val Ser Ser Ser Ala Trp
 145 150 155 160
 Ala Lys Gly Leu Ser Asp Val Lys Met Ala Thr Asp Pro Glu Asn Ile
 165 170 175
 Ile Lys Glu Met Pro Val Cys Arg Gln Thr Gly Asn Thr Cys Lys Glu
 180 185 190
 Leu Arg Asp Pro Val Thr Ser Gly Leu Asn Thr Ser Val Val Phe Gly

 195 200 205
 Phe Leu Asn Leu Val Leu Trp Val Gly Asn Leu Trp Phe Val Phe Lys
 210 215 220
 Glu Thr Gly Trp Ala Ala Pro Phe Leu Arg Ala Pro Pro Gly Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Lys Gln Pro Ala Pro Gly Asp Ala Tyr Gly Asp Ala Gly Tyr Gly
 245 250 255
 Gln Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro Gln Asp Ser Tyr Gly Pro Gln Gly

 260 265 270
 Gly Tyr Gln Pro Asp Tyr Gly Gln Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 275 280 285
 Tyr Gly Pro Gln Gly Asp Tyr Gly Gln Gln Gly Tyr Gly Pro Gln Gly
 290 295 300
 Ala Pro Thr Ser Phe Ser Asn Gln Met
 305 310
 <210> 120
 <211> 193
 <212> PRT
 <213> artificial Sequence
 <220><223> Synaptophysin isoform 2

 <400> 120
 Ala Leu Ala Thr Tyr Ile Phe Leu Gln Asn Lys Tyr Arg Glu Asn Asn
 1 5 10 15
 Lys Gly Pro Met Leu Asp Phe Leu Ala Thr Ala Val Phe Ala Phe Met

20 25 30
 Trp Leu Val Ser Ser Ser Ala Trp Ala Lys Gly Leu Ser Asp Val Lys
 35 40 45
 Met Ala Thr Asp Pro Glu Asn Ile Ile Lys Glu Met Pro Val Cys Arg
 50 55 60

 Gln Thr Gly Asn Thr Cys Lys Glu Leu Arg Asp Pro Val Thr Ser Gly
 65 70 75 80
 Leu Asn Thr Ser Val Val Phe Gly Phe Leu Asn Leu Val Leu Trp Val
 85 90 95
 Gly Asn Leu Trp Phe Val Phe Lys Glu Thr Gly Trp Ala Ala Pro Phe
 100 105 110
 Leu Arg Ala Pro Pro Gly Ala Pro Glu Lys Gln Pro Ala Pro Gly Asp
 115 120 125

 Ala Tyr Gly Asp Ala Gly Tyr Gly Gln Gly Pro Gly Gly Tyr Gly Pro
 130 135 140
 Gln Asp Ser Tyr Gly Pro Gln Gly Gly Tyr Gln Pro Asp Tyr Gly Gln
 145 150 155 160
 Pro Ala Gly Ser Gly Gly Ser Gly Tyr Gly Pro Gln Gly Asp Tyr Gly
 165 170 175
 Gln Gln Gly Tyr Gly Pro Gln Gly Ala Pro Thr Ser Phe Ser Asn Gln
 180 185 190

Met

<210> 121

<211> 277

<212> PRT

<213> artificial Sequence

<220><223> Caspase-3

<400> 121

Met Glu Asn Thr Glu Asn Ser Val Asp Ser Lys Ser Ile Lys Asn Leu
 1 5 10 15
 Glu Pro Lys Ile Ile His Gly Ser Glu Ser Met Asp Ser Gly Ile Ser

20 25 30
 Leu Asp Asn Ser Tyr Lys Met Asp Tyr Pro Glu Met Gly Leu Cys Ile
 35 40 45

 Ile Ile Asn Asn Lys Asn Phe His Lys Ser Thr Gly Met Thr Ser Arg
 50 55 60
 Ser Gly Thr Asp Val Asp Ala Ala Asn Leu Arg Glu Thr Phe Arg Asn
 65 70 75 80
 Leu Lys Tyr Glu Val Arg Asn Lys Asn Asp Leu Thr Arg Glu Glu Ile
 85 90 95
 Val Glu Leu Met Arg Asp Val Ser Lys Glu Asp His Ser Lys Arg Ser
 100 105 110

 Ser Phe Val Cys Val Leu Leu Ser His Gly Glu Glu Gly Ile Ile Phe
 115 120 125
 Gly Thr Asn Gly Pro Val Asp Leu Lys Lys Ile Thr Asn Phe Phe Arg
 130 135 140
 Gly Asp Arg Cys Arg Ser Leu Thr Gly Lys Pro Lys Leu Phe Ile Ile
 145 150 155 160
 Gln Ala Cys Arg Gly Thr Glu Leu Asp Cys Gly Ile Glu Thr Asp Ser
 165 170 175

 Gly Val Asp Asp Asp Met Ala Cys His Lys Ile Pro Val Glu Ala Asp
 180 185 190
 Phe Leu Tyr Ala Tyr Ser Thr Ala Pro Gly Tyr Tyr Ser Trp Arg Asn
 195 200 205
 Ser Lys Asp Gly Ser Trp Phe Ile Gln Ser Leu Cys Ala Met Leu Lys
 210 215 220
 Gln Tyr Ala Asp Lys Leu Glu Phe Met His Ile Leu Thr Arg Val Asn
 225 230 235 240

 Arg Lys Val Ala Thr Glu Phe Glu Ser Phe Ser Phe Asp Ala Thr Phe
 245 250 255
 His Ala Lys Lys Gln Ile Pro Cys Ile Val Ser Met Leu Thr Lys Glu
 260 265 270

Leu Tyr Phe Tyr His

275

<210> 122

<211> 8873

<212> DNA

<213> artificial Sequence

<220><223> pLenti-III-mir-GFP vector

<400> 122

ttttggattg aagccaatat gataatgagg gggtggagtt tgtgacgtgg cgcggggcgt 60

gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg atgttgcaag tgtggcggaa 120

cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagtg acgttttttg tgtgcgccgg tgtacacagg 180

aagtgacaat tticgcgcgg ttttaggcgg atgttgtagt aaatttgggc gtaaccgagt 240

aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa gtgaaatctg aataattttg 300

tgttactcat agcgcgtaat acggcagacc tcagcgctag attatgaag catttatcag 360

ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataagg 420

gttccgcgca catttccccg aaaagtgcc cctgacgtta actataacgg tcctaaggta 480

gcgaaaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 540

caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 600

tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 660

gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacat aaacgggtct 720

ctctggttag accagatctg agcctgggag ctctctggct aactaggga cccactgctt 780

aagcctcaat aaagcttgcc ttgagtgtct caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac 840

tctggtaact agagatccct cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc 900

gcccgaacag ggacttgaaa gcgaaaggga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc 960

ggcttgctga agcgcgcacg gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgcaaaaaa 1020

ttttgactag cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg 1080

ggagaattag atcgcatgg gaaaaaattc ggttaaggcc aggggggaaag aaaaaatata 1140

aattaaaaca tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgagtt aatcctggcc 1200

tgtagaaac atcagaaggc ttagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga 1260

caggatcaga agaacttaga tcattatata atacagtagc aacctctat tgtgtgcatc 1320

aaaggataga gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca 1380

aaagtaagac caccgcacag caagcccgt gatcttcaga cctggaggag gagatatgag	1440
ggacattgga gaagtgaatt atataaatat aaagtagtaa aaattgaacc attaggagta	1500
gcaccacca aggcaaagag aagagtgttg cagagagaaa aaagagcagt gggaatagga	1560
gtttgttcc ttgggttctt gggagcagca ggaagcacta tgggcgcagc gtcaatgacg	1620
ctgacggtac aggccagaca attattgtct ggtatagtgc agcagcagaa caatttgctg	1680
agggctattg aggcgcaaca gcatctgttg caactcacag tctggggcat caagcagctc	1740
caggcaagaa tcctggctgt ggaaagatac cttaaaggatc aacagctcct ggggatttgg	1800
ggttgctctg gaaaactcat ttgcaccact gctgtgcctt ggaatgctag ttggagtaat	1860
aaatctctgg aacagatttg gaatcacacg acctggatgg agtgggacag agaaattaac	1920
aattacaaa gcitaaata ctccttaatt gaagaatcgc aaaaccagca agaaaagaat	1980
gaacaagaat tattggaatt agataaatgg gcaagtttgt ggaattggtt taacataaca	2040
aattggctgt ggtatataaa attattcata atgatatagtag gaggcttggt aggtttaaga	2100
atagtttttg ctgtacttcc tatagtgaat agagtttaggc agggatattc accattatcg	2160
tttcagacc accctccaac cccgagggga cccgacaggc ccgaaggaat agaagaagaa	2220
ggtggagaga gagacagaga cagatccatt cgattagtga acggatctcg acggtatcga	2280
aagcttggga ttgcaattta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag	2340
aatagtagac ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ctacaaaaac aaattacaaa	2400
aattcaaaat ttctgggttt ttgcaacctt gggttccgcg ttacataact tacggtaaat	2460
ggcccgctg gctgaccgcc caacgacccc cgccattga cgtcaataat gacgtatgtt	2520
cccatagtaa cgccaatagg gactttccat tgacgtcaat gggtggagta ttacggtaa	2580
actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa gtacgcccc tattgacgtc	2640
aatgacggta aatggcccgc ctggcattat gcccagtaca tgaccttatg ggactttcct	2700
acttggcagt acatctacgt ttagtcacg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt	2760
acatcaatgg gcgtggatag cggtttgact cacggggatt tccaagtctc cacccttg	2820
acgtcaatgg gaggttgttt tggcaccaaa atcaacggga ctttcaaaa tgtcgtaaca	2880
actccgccc attgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca	2940
gagctcgttt agtgaaccgt cagatgcct ggagacgcca tccacgtgt tttgacctcc	3000
atagaagaac cgagtttaaa ctccctatca gtgatagaga tctccctatc agtgatagag	3060
agctagaatc tagaggtacc gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg	3120
tggtgcccat cctggctgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg	3180
gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg	3240

gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccacct gacctacggc gtgcagtgt	3300
tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag	3360
gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg	3420
aggtgaagtt cgagggcgac accctgggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca	3480
aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct	3540
atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtaga cttcaagatc cgccacaaca	3600
tcgaggacgg cagcgtgcag ctgcgcgacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg	3660
gccccgtgtc gctgcccga aaccactacc tgagcaccca gtccgcccgt agcaaagacc	3720
ccaacgagaa gcgcgatcac atggctcctgc tggagtctgt gaccgcccgc gggatcactc	3780
tcggcatgga cgagctgtac aagtgaggta ccgatatcga attcatagct agccctgcag	3840
gtctagactc gaggtcatac accgctctcc tctctgcggc cgcagtcgag taccatac	3900
acgtcccaga ctacgttga gtttaaacac gcgtgggtgt gaaagtcgcc aggtcccca	3960
gcaggcagaa gtatgcaaag catgcattc aattagtcag caaccaggtg tggaaagtcc	4020
ccaggtcccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcac tcaattagtc agcaaccata	4080
gtcccccccc taactccgcc catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg	4140
ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc ggcctctgag	4200
ctattccaga agtagtgagg aggtcttttt ggaggccatg accgagtaca agcccacggt	4260
gcgcctcgcc acccgcgacg acgtccctcg ggccgtacgc accctcgccg ccgcgttcgc	4320
cgactacccc gccacgcgcc acacgtgga cccggaccgc cacatcgagc gggtcaccga	4380
gttgcaagaa ctcttctca cgcgcgtcgg gctcgacatc ggcaaggtgt gggtcgcgga	4440
cgacggcgcc gcggtggcgg tctggaccac gccggagagc gtgcaagcgg gggcggtgtt	4500
cgccgagatc ggcccgcgca tggccgagtt gagcggttcc cggtggccg cgcagcaaca	4560
gatggaaggg ctcttgccgc cgcaccggcc caaggagccc gcgtggttcc tggccaccgt	4620
cggcgctcgc cccgaccacc agggcaaggg tctgggcagc gccgtcgtgc tccccggagt	4680
ggaggcggcc gagcgcgccg ggggtccccgc ctctctggag acctccgcgc cccgcaacct	4740
ccccctctac gagcggctcg gcttcaccgt caccgccgac gtcgaggtgc ccgaaggacc	4800
gcgcacctgg tgcatgacce gcaagcccgg tgctgaacg cgttcgggaa atcaacctct	4860
ggattacaaa atttgtgaaa gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct	4920
atgtggatac gctgctttaa tgcctttgta tcatgtatt gcttcccgtg tggctttcat	4980
tttctctcc ttgtataaat cctggttgct gtctctttat gaggagtgtt ggcccgttgt	5040
caggcaacgt ggctgtgtgt gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat	5100

tgccaccacc tgcagctcc ttccgggac ttctgcttc cccctcccta ttgccacggc 5160

 ggaactcacc gccgcctgcc ttgcccgtg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga 5220
 caattccgtg gtgttgtcgg ggaagctgac gtcctttcca tggtctctcg cctgtgttgc 5280
 cacctggatt ctgcgcggga cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcggg 5340
 ccttccttcc cgcggcctgc tgcgggtctc gcggcctctt ccgctctctg ccttcgcctt 5400
 cagacgagtc ggatctccct ttggcccgcc tccccgctg tccgatgga agggctaatt 5460
 cactcccaac gaatacaaga tctgttttt gcttgtactg ggtctctctg gttagaccag 5520
 atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaaccac tcttaagcc tcaataaagc 5580

 ttgccttagg tgcctcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga 5640
 tccctcagac ccttttagtc agtgtgaaa attctagcag tagtagttca tgtcatctta 5700
 ttattcagta ttataactt gcaaagaaat gaatatcaga gagttagagg aacttgttta 5760
 ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat 5820
 ttttttact gcattctagt tgtgttttgt ccaaaactcat caatgtatct tatcatgtct 5880
 ggcatctatg tcgggtgcgg agaaagaggt aatgaaatgg cattatgggt attatgggtc 5940
 tgcattaatg aatcggccaa cgatcccggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa 6000

 aataccgcac caggcgtctt tccgttccct cgtcactga ctgctgcgc tcggtcgttc 6060
 ggctgcggcg agcggatatc gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag 6120
 gggataacgc aggaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa 6180
 aggccgctt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc 6240
 gacgtcgaag tcagaggtag cgaaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc 6300
 ctggaagctc cctcgtgcgc tctctgttc cgacctgcc gcttaccgga tacctgtccg 6360
 cctttctccc ttcggaagc gtggcgcttt ctcatagctc acgtgtagg tatctcagtt 6420

 cgggttaggt cgttcgtcc aagctgggt gtgtgcacga acccccgtt cagcccgacc 6480
 gctgcgcctt atccggtaac tatgtcttg agtccaacce ggtaagacac gacttatcgc 6540
 cactggcagc agccactggt aacaggattg gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag 6600
 agttcttgaa gtggtggcct aactacggct aactagaag gacagtattt ggtatctgcg 6660
 ctctgtgaa gccagtacc ttcgaaaaaa gatttgtag ctcttgatcc ggcaaaaaaa 6720
 ccaccgctgg tagcgggtgt tttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag 6780
 gatctcaaga agatccttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact 6840

cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa	6900
attaaaaatg aagtttttaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt	6960
accaatgctt aatcagttag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag	7020
ttgcttgact ccccgctgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca	7080
gtgctgcaat gataccgga gaccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc	7140
agccagccgg aaggcccgag cgcagaagtg gtcttgcaac tttatccgc tccatccagt	7200
ctattaattg ttgccgggaa gctagagtaa gtagttcgcc agttaatagt ttgcgcaacg	7260
ttgttgaaaa aggatcttca cctagatcct tttcacgtag aaagccagtc cgcagaaacg	7320
gtgctgaccc cggatgaatg tcagctactg ggctatctgg acaagggaaa acgcaagcgc	7380
aaagagaaag caggtagctt gcagtgggct tacatggcga tagctagact gggcggtttt	7440
atggacagca agcgaaccgg aattgccagc tggggcgccc tctggtaagg ttgggaagcc	7500
ctgcaaagta aactggatgg cttttcgcgc gccaaaggatc tgatggcgca ggggatcaag	7560
ctctgatcaa gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc	7620
aggtttctcc gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat	7680
cggtgctctt gatgccgccc gtgtccggct gtcagcgag gggcgcccgg ttctttttgt	7740
caagaccgac ctgtccggtg ccttgaatga actgcaagac gaggcagcgc ggctatcgtg	7800
gtggccacg acggcggttc cttgcgcagc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag	7860
ggactggctg ctattggcg aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc	7920
tgccagaaaa gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc	7980
tacctgcccc ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcgatgga	8040
agccggtctt gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga	8100
actgttcgcc aggtcaagg cgagcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacctatgg	8160
cgatgcctgc ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg	8220
tggccggctg ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc	8280
tgaagagctt ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc	8340
cgattcgag cgcatgcct tctatgcct tcttgacgag ttcttctgaa tttgtttaa	8400
atttttgtta aatcagctca ttttttaacc aataggccga aatcggaac atcccttata	8460
aatcaaaaga atagaccgag atagggttga gtgttgttcc agtttgaac aagagtcac	8520
tattaaagaa cgtggactcc aacgtcaaag ggcgaaaaac cgtctatcag ggcgatggcc	8580
cactacgtga accatcacc aaatcaagtt ttttgcggtc gagtgccgt aaagctctaa	8640
atcggaaccc taaagggagc ccccgattta gagcttgacg gggaaagccg gcgaacgtgg	8700

cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag ggcgctggca agtgtagcgg	8760
tcacgtgcg cgtaaccacc acaccgcgc gcttaatgcg ccgtacagg gcgcgtccat	8820
tcgccattca ggatcgaatt aattcttaat taacatcatc aataatatac ctt	8873