(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115461085 A
(43)申请公布日 2022.12.09

(21)申请号 202180026416.9

(22)申请日 2021.02.06

(30)优先权数据
62/971,775 2020.02.07 US
62/989,489 2020.03.13 US
63/047,151 2020.07.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/050976 2021.02.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/156833 EN 2021.08.12

(71)申请人 生物欧赛加有限责任公司
地址 韩国大田广域市

(72)发明人 柳金孝 赫韩硕 金大勋 闵贤洙

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263
专利代理师 樊英如 张静

(51)Int.Cl.
A61K 48/00(2006.01)
A61K 31/7088(2006.01)
A61K 9/107(2006.01)
A61K 31/4164(2006.01)
A61K 31/455(2006.01)
A61K 47/10(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
C12N 15/113(2006.01)

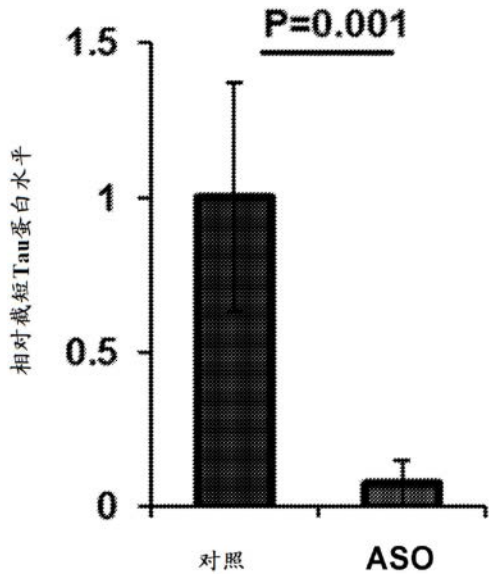
权利要求书7页 说明书47页
序列表117页 附图12页

(54)发明名称

miRNA-485抑制剂用于治疗tau蛋白病的用途

(57)摘要

本公开包括miRNA抑制剂用于治疗与SIRT1蛋白或SIRT1基因表达、PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因表达、和/或CD36和/或CD36基因表达的水平降低相关的tau蛋白病的用途。



CN 115461085 A

1.一种治疗有需要的受试者的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂)。

2.如权利要求1所述的方法,其中所述miRNA抑制剂增加所述受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平。

3.如权利要求1或2所述的方法,其中所述受试者患有与SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平降低相关的tau蛋白病。

4.如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂诱导自噬和/或治疗或预防炎症。

5.如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂增加所述受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的水平。

6.如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述受试者患有与CD36蛋白和/或CD36基因的水平降低相关的tau蛋白病。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂增加所述受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平。

8.如权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述受试者患有与PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平降低相关的tau蛋白病。

9.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂诱导神经发生。

10.如权利要求9所述的方法,其中诱导神经发生包括神经干细胞和/或祖细胞的增殖、分化、迁移和/或存活增加。

11.如权利要求9或10所述的方法,其中诱导神经发生包括神经干细胞和/或祖细胞的数量增加。

12.如权利要求9至11中任一项所述的方法,其中诱导神经发生包括轴突、树突和/或突触发育增加。

13.如权利要求1至12中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂诱导吞噬作用。

14.一种治疗有需要的受试者中与异常SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平。

15.一种治疗有需要的受试者中与异常CD36蛋白和/或CD36基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述CD36蛋白和/或CD36基因的水平。

16.一种治疗有需要的受试者中与异常PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平。

17.如权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂抑制miR485-3p。

18.如权利要求17所述的方法,其中所述miR485-3p包含5'-gucauacacggcucuccucucu-3'(SEQ ID NO:1)。

19.如权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列,所述核苷酸序列包含5'-UGUAUGA-3'(SEQ ID NO:2),并且其中所述miRNA抑制剂包含约6至约30个核苷酸的长度。

20.如权利要求1至19中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂增加SIRT1、PGC-1α和/或CD36基因的转录和/或SIRT1、PGC-1α和/或CD36蛋白的表达。

21.如权利要求1至20中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂在所述核苷酸序列的5'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。

22.如权利要求1至21中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂在所述核苷酸序列的3'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。

23.如权利要求1至17和20至22中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂具有选自由以下组成的组的序列：5'-UGUAUGA-3'(SEQ ID NO:2)、5'-GUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:3)、5'-CGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:4)、5'-CCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:5)、5'-GCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:6)、5'-AGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:7)、5'-GAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:8)、5'-AGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:9)、5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:10)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:11)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:12)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:13)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:14)、5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:15)、5'-UGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:16)、5'-GUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:17)、5'-CGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:18)、5'-CCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:19)、5'-GCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:20)、5'-AGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:21)、5'-GAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:22)、5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:23)、5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:24)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:25)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:26)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:27)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:28)、5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:29)和5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)。

24.如权利要求1至17和20至22中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂具有选自由以下组成的组的序列：5'-TGTATGA-3'(SEQ ID NO:62)、5'-GTGTATGA-3'(SEQ ID NO:63)、5'-CGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:64)、5'-CCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:65)、5'-GCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:66)、5'-AGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:67)、5'-GAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:68)、5'-AGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:69)、5'-GAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:70)、5'-GGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:71)、5'-AGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:72)、5'-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:73)、5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:74)、5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:75)、5'-TGTATGAC-3'(SEQ ID NO:76)、5'-GTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:77)、5'-CGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:78)、5'-CCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:79)、5'-GCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:80)、5'-AGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:81)、5'-GAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:82)、5'-AGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:83)、5'-GAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:84)、5'-

GGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:85)、5’-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:86)、5’-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:87)、5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)、5’-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:89)和5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)。

25.如权利要求1至23中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂的序列与5’-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:30)或5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)具有至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％序列同一性。

26.如权利要求24所述的方法，其中所述miRNA抑制剂具有与5’-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:30)或5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)具有至少90％相似性的序列。

27.如权利要求1至25中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:30)或5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)，具有一个取代或两个取代。

28.如权利要求1至26中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:30)或5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)。

29.如权利要求28所述的方法，其中所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:30)。

30.如权利要求1至27中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂包含至少一种经修饰的核苷酸。

31.如权利要求30所述的方法，其中所述至少一种经修饰的核苷酸是锁核酸(LNA)、解锁核酸(UNA)、阿拉伯核酸(ABA)、桥联核酸(BNA)和/或肽核酸(PNA)。

32.如权利要求1至31中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂包含主链修饰。

33.如权利要求32所述的方法，其中所述主链修饰是二氨基磷酸酯吗啉代低聚物(PMO)和/或硫代磷酸酯(PS)修饰。

34.如权利要求1至33中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂在递送剂中递送。

35.如权利要求34所述的方法，其中所述递送剂是胶束、外泌体、脂质纳米颗粒、细胞外囊泡或合成囊泡。

36.如权利要求1至35中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂通过病毒载体递送。

37.如权利要求36所述的方法，其中所述病毒载体是AAV、腺病毒、逆转录病毒或慢病毒。

38.如权利要求37所述的方法，其中所述病毒载体是具有血清型AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或它们的任何组合的AAV。

39.如权利要求1至38中任一项所述的方法，其中所述miRNA抑制剂用递送剂递送。

40.如权利要求39所述的方法，其中所述递送剂包括类脂质、脂质体、脂质复合物、脂质纳米颗粒、聚合化合物、肽、蛋白质、细胞、纳米颗粒模拟物、纳米管或缀合物。

41.如权利要求39或40所述的方法，其中所述递送剂包含阳离子载体单元，所述阳离子载体单元包含

[WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (式I)

或

[WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (式II)

其中

WP是水溶性生物聚合物部分;

CC是带正电荷的载体部分;

AM是佐剂部分;并且,

L1和L2独立地是任选的接头,并且

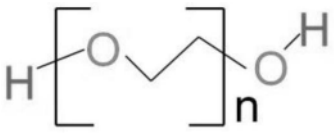
其中当以约1:1的离子比率与核酸混合时,所述阳离子载体单元形成胶束。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述miRNA抑制剂通过离子键与所述阳离子载体单元相互作用。

43.如权利要求41或42所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括聚(烷二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯烃醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟烷基甲基丙烯酰胺)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(糖类)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚甘油、聚磷腈、聚噁唑啉("POZ")聚(N-丙烯酰吗啉)或它们的任何组合。

44.如权利要求41至43所述的方法,其中所述水溶性聚合物包括聚乙二醇("PEG")、聚甘油或聚(丙二醇)("PPG")。

45.如权利要求41至44中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物包含:



, (式I),

其中n是1-1000。

46.如权利要求45所述的方法,其中所述n是至少约110、至少约111、至少约112、至少约113、至少约114、至少约115、至少约116、至少约117、至少约118、至少约119、至少约120、至少约121、至少约122、至少约123、至少约124、至少约125、至少约126、至少约127、至少约128、至少约129、至少约130、至少约131、至少约132、至少约133、至少约134、至少约135、至少约136、至少约137、至少约138、至少约139、至少约140或至少约141。

47.如权利要求45所述的方法,其中所述n是约80至约90、约90至约100、约100至约110、约110至约120、约120至约130、约140至约150、约150至约160。

48.如权利要求41至47中任一项所述的方法,其中所述水溶性聚合物是直链的、支链的或树枝状的。

49.如权利要求41至48中任一项所述的方法,其中所述阳离子载体部分包含一个或多个碱性氨基酸。

50.如权利要求49所述的方法,其中所述阳离子载体部分包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至

少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个、至少47个、至少48个、至少49个或至少50个碱性氨基酸。

51.如权利要求50所述的方法，其中所述阳离子载体部分包含约30至约50个碱性氨基酸。

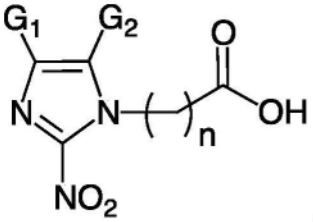
52.如权利要求50或51所述的方法，其中所述碱性氨基酸包括精氨酸、赖氨酸、组氨酸或它们的任何组合。

53.如权利要求41至52中任一项所述的方法，其中所述阳离子载体部分包含约40个赖氨酸单体。

54.如权利要求41至53中任一项所述的方法，其中所述佐剂部分能够调节免疫应答、炎症应答和/或组织微环境。

55.如权利要求41至54中任一项所述的方法，其中所述佐剂部分包含咪唑衍生物、氨基酸、维生素或它们的任何组合。

56.如权利要求55所述的组合物，其中所述佐剂部分包含：



，(式II)，

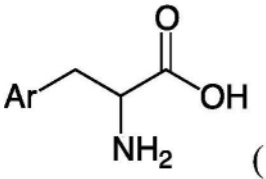
其中G1和G2各自是H、芳族环或1-10烷基，或者G1和G2一起形成芳族环，并且其中n是1-10。

57.如权利要求55所述的方法，其中所述佐剂部分包含硝基咪唑。

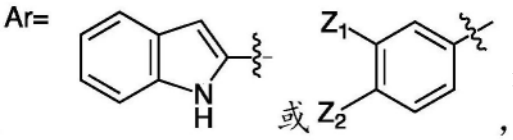
58.如权利要求55所述的方法，其中所述佐剂部分包含甲硝唑、替硝唑、尼莫唑、地美硝唑、普瑞玛尼、奥硝唑、美格唑、阿扎硝唑、苄硝唑或它们的任何组合。

59.如权利要求41至55中任一项所述的方法，其中所述佐剂部分包含氨基酸。

60.如权利要求59所述的方法，其中所述佐剂部分包含



(式III)，

其中Ar是  并且

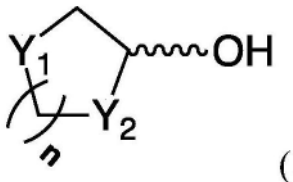
，

其中Z1和Z2各自是H或OH。

61.如权利要求41至54中任一项所述的方法，其中所述佐剂部分包含维生素。

62.如权利要求61所述的方法，其中所述维生素包含环状环或环状杂原子环和羧基或羟基。

63.如权利要求61或62所述的方法，其中所述维生素包含：



(式 IV),

其中Y1和Y2各自是C、N、O或S,并且其中n是1或2。

64.如权利要求61至63中任一项所述的方法,其中所述维生素选自由以下组成的组:维生素A、维生素B1、维生素B2、维生素B3、维生素B6、维生素B7、维生素B9、维生素B12、维生素C、维生素D2、维生素D3、维生素E、维生素M、维生素H以及它们的任何组合。

65.如权利要求61至64中任一项所述的方法,其中所述维生素是维生素B3。

66.如权利要求61至65中任一项所述的方法,其中所述佐剂部分包含至少约两个、至少约三个、至少约四个、至少约五个、至少约六个、至少约七个、至少约八个、至少约九个、至少约十个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个或至少约20个维生素B3。

67.如权利要求66所述的方法,其中所述佐剂部分包含约10个维生素B3。

68.如权利要求61至67中任一项所述的方法,其中所述递送剂约包含具有约120至约130个PEG单元的水溶性生物聚合物部分、包含具有约30至约40个赖氨酸的聚赖氨酸的阳离子载体部分和具有约5至约10个维生素B3的佐剂部分。

69.如权利要求61至68中任一项所述的方法,其中所述递送剂与所述miRNA抑制剂缔合,从而形成胶束。

70.如权利要求69所述的方法,其中所述缔合是共价键、非共价键或离子键。

71.如权利要求69或70所述的方法,其中所述胶束中的所述阳离子载体单元和所述miRNA抑制剂在溶液中混合,使得所述阳离子载体单元的正电荷与所述miRNA抑制剂的负电荷的离子比率是约1:1。

72.如权利要求69至71中任一项所述的方法,其中所述阳离子载体单元能够保护所述miRNA抑制剂免于酶促降解。

73.如权利要求1至72中任一项所述的方法,其中所述tau蛋白病包括额颞叶痴呆(FTD)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)、皮质基底节神经节变性、拳击员痴呆、与染色体17相关的额颞叶痴呆伴帕金森病(FTDP-17)、利替可-波帝格病、缠结优势型痴呆、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤病、亚急性硬化性全脑炎、铅中毒脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病、皮克氏病、嗜银颗粒性病、皮质基底节变性、额颞叶变性或它们的任何组合。

74.如权利要求1至73中任一项所述的方法,其中所述miRNA抑制剂延迟tau蛋白病发作。

75.如权利要求39所述的方法,其中所述递送剂是胶束。

76.如权利要求75所述的方法,其中所述胶束包含(i)约100至约200个PEG单元;(ii)约30至约40个赖氨酸,各自具有胺基团;(iii)约15至约20个赖氨酸,各自具有硫醇基团;以及(iv)约30至约40个赖氨酸,各自连接至维生素B3。

77.如权利要求76所述的方法,其中所述胶束包含(i)约120至约130个PEG单元;(ii)约32个赖氨酸,各自具有胺基团;(iii)约16个赖氨酸,各自具有硫醇基团;以及(iv)约32个赖

氨酸,各自连接至维生素B3。

78.如权利要求76或77所述的方法,其中靶向部分进一步连接至所述PEG单元。

79.如权利要求78所述的方法,其中所述靶向部分是LAT 1靶向配体。

80.如权利要求79所述的方法,其中所述靶向部分是苯丙氨酸。

miRNA-485抑制剂用于治疗tau蛋白病的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本PCT申请要求2020年2月7日提出申请的美国临时申请号62/971,775;2020年3月13日提出申请的美国临时申请号62/989,489;和2020年7月1日提出申请的美国临时申请号63/047,151的优先权权益,所述临时申请各自以引用的方式整体并入本文。

[0003] 对经由EFS-WEB以电子方式提交的序列表的引用

[0004] 与本申请一起提交的以ASCII文本文件(名称:4366_022PC03_Seqlisting_ST25.txt;大小:263,989字节;和创建日期:2021年2月5日)以电子方式提交的序列表的内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0005] 本公开提供了miR-485抑制剂(例如,编码包含至少一个miR-485结合位点的核苷酸分子的多核苷酸)用于治疗tau蛋白病(tauopathy)的用途。

[0006] 发明背景

[0007] Tau蛋白是与微管蛋白相互作用以使微管稳定并促进组装成微管的微管相关蛋白(MAP)。微管是细胞骨架的关键结构组分,并且参与各种细胞过程,包括有丝分裂、胞质分裂和囊泡转运。Tau蛋白存在于多种细胞和组织类型中,但与非神经元细胞相比,在神经元中尤其丰富。

[0008] 由于Tau在使微管稳定中的作用,所以Tau表达水平和/或功能的改变可破坏关键细胞过程,这被认为导致各种神经变性疾病,如tau蛋白病。

[0009] 然而,尽管自tau被认为是纤维缠结的主要组分以来已经研究了大约30年,但分子和细胞水平上的详细tau蛋白病的具体证据仍然有限,并且大部分病理数据获自使用死后大脑的研究。因此,tau蛋白及其动态变化如何影响各种神经变性疾病的发病机制仍是神秘的。许多悬而未决的问题正在被强调,包括哪些翻译后修饰对其产生毒性至关重要,其它涉及神经变性疾病的蛋白质是否与tau蛋白相互作用,哪些脑区域或细胞类型对tau的毒性最敏感和聚集体如何导致细胞功能障碍,以及缠结形成过程中哪些形式的tau是有毒的。

[0010] 此外,传统上认为tau的过度磷酸化诱导它从微管脱离并增加其毒性,但最近的发现表明一些磷酸化反而是保护性的。Ittner A.等人,Science 2016;354(6314):904-908;Povellato G.等人,Biology Open.2014;3(1):1-11。因此,仍然需要开发用于治疗tau蛋白病的有效疗法。

发明内容

[0011] 本文提供了一种治疗有需要的受试者的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂)。

[0012] 在一些方面,所述miRNA抑制剂增加所述受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平。在一些方面,所述受试者患有与SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平降低相关的tau蛋白病。

[0013] 在一些方面,所述miRNA抑制剂诱导自噬和/或治疗或预防炎症。

[0014] 在一些方面,所述miRNA抑制剂增加所述受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的水平。在一些方面,所述受试者患有与CD36蛋白和/或CD36基因的水平降低相关的tau蛋白病。

[0015] 在一些方面,所述miRNA抑制剂增加所述受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平。在一些方面,所述受试者患有与PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平降低相关的tau蛋白病。

[0016] 在一些方面,可用于上述方法中的miR-485抑制剂诱导神经发生。在某些方面,诱导神经发生包括神经干细胞和/或祖细胞的增殖、分化、迁移和/或存活增加。在一些方面,诱导神经发生包括神经干细胞和/或祖细胞的数量增加。在一些方面,诱导神经发生包括轴突、树突和/或突触发育增加。在一些方面,miR-485抑制剂诱导吞噬作用。

[0017] 本文还提供了一种治疗有需要的受试者中与异常SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平。本文还提供了一种治疗有需要的受试者中与异常CD36蛋白和/或CD36基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述CD36蛋白和/或CD36基因的水平。本文还提供了一种治疗有需要的受试者中与异常PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因水平相关的tau蛋白病的方法,所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485的化合物(miRNA抑制剂),其中所述miRNA抑制剂增加所述PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平。

[0018] 在一些方面,所述miRNA抑制剂抑制miR485-3p。在一些方面,所述miR485-3p包含5'-GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU-3'(SEQ ID NO:1)。在一些方面,所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列,所述核苷酸序列包含5'-UGUAUGA-3'(SEQ ID NO:2),并且其中所述miRNA抑制剂包含约6至约30个核苷酸的长度。

[0019] 在一些方面,所述miRNA抑制剂增加SIRT1、PGC-1α和/或CD36基因的转录和/或SIRT1、PGC-1α和/或CD36蛋白的表达。

[0020] 在一些方面,所述miRNA抑制剂在所述核苷酸序列的5'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。在一些方面,所述miRNA抑制剂在所述核苷酸序列的3'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。

[0021] 在一些方面,所述miRNA抑制剂具有选自由以下组成的组的序列:5'-UGUAUGA-3'(SEQ ID NO:2)、5'-GUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:3)、5'-CGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:4)、5'-CCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:5)、5'-GCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:6)、5'-AGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:7)、5'-GAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:8)、5'-AGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID

NO:9)、5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:10)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:11)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:12)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:13)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:14)、5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:15)、5'-UGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:16)、5'-GUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:17)、5'-CGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:18)、5'-CCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:19)、5'-GCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:20)、5'-AGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:21)、5'-GAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:22)、5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:23)、5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:24)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:25)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:26)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:27)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:28)、5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:29)和5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)。

[0022] 在一些方面,所述miRNA抑制剂具有选自由以下组成的组的序列:5'-TGTATGA-3'(SEQ ID NO:62)、5'-GTGTATGA-3'(SEQ ID NO:63)、5'-CGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:64)、5'-CCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:65)、5'-GCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:66)、5'-AGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:67)、5'-GAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:68)、5'-AGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:69)、5'-GAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:70)、5'-GGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:71)、5'-AGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:72)、5'-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:73)、5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:74)、5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:75)、5'-TGTATGAC-3'(SEQ ID NO:76)、5'-GTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:77)、5'-CGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:78)、5'-CCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:79)、5'-GCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:80)、5'-AGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:81)、5'-GAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:82)、5'-AGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:83)、5'-GAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:84)、5'-GGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:85)、5'-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:86)、5'-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:87)、5'-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:88)、5'-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:89)和5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:90)。

[0023] 在一些方面,所述miRNA抑制剂的序列与5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)或5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:90)具有至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%或至少约95%序列同一性。在某些方面,所述miRNA抑制剂具有与5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)或5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:90)具有至少90%相似性的序列。在一些方面,所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)或5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:90),具有一个取代或两个取代。在一些方面,所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)或5'-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3'(SEQ ID NO:90)。在一些方面,所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)。

[0024] 在一些方面,所述miRNA抑制剂包含至少一种经修饰的核苷酸。在某些方面,所述至少一种经修饰的核苷酸是锁核酸(LNA)、解锁核酸(UNA)、阿拉伯核酸(ABA)、桥联核酸

(BNA)和/或肽核酸(PNA)。

[0025] 在一些方面,所述miRNA抑制剂包含主链修饰。在某些方面,所述主链修饰是二氨基磷酸酯吗啉代低聚物(PMO)和/或硫代磷酸酯(PS)修饰。

[0026] 在一些方面,所述miRNA抑制剂在递送剂中递送。在某些方面,所述递送剂是胶束、外泌体、脂质纳米颗粒、细胞外囊泡或合成囊泡。

[0027] 在一些方面,所述miRNA抑制剂通过病毒载体递送。在某些方面,所述病毒载体是AAV、腺病毒、逆转录病毒或慢病毒。在一些方面,所述病毒载体是具有血清型AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或它们的任何组合的AAV。

[0028] 在一些方面,所述miRNA抑制剂与递送剂一起递送。在某些方面,所述递送剂包括类脂质、脂质体、脂质复合物、脂质纳米颗粒、聚合化合物、肽、蛋白质、细胞、纳米颗粒模拟物、纳米管或缀合物。

[0029] 在一些方面,所述递送剂包含阳离子载体单元,所述阳离子载体单元包含

[0030] [WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (式I)

[0031] 或

[0032] [WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (式II)

[0033] 其中

[0034] WP是水溶性生物聚合物部分;

[0035] CC是带正电荷的载体部分;

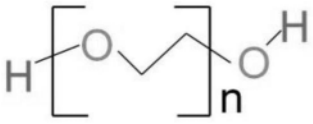
[0036] AM是佐剂部分;并且,

[0037] L1和L2独立地是任选的接头,并且

[0038] 其中当以约1:1的离子比率与核酸混合时,所述阳离子载体单元形成胶束。

[0039] 在一些方面,所述miRNA抑制剂通过离子键与所述阳离子载体单元相互作用。在一些方面,所述水溶性聚合物包括聚(烷二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯烃醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟烷基甲基丙烯酰胺)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(糖类)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚甘油、聚磷腈、聚噁唑啉(“POZ”)聚(N-丙烯酰吗啉)或它们的任何组合。在其它方面,所述水溶性聚合物包括聚乙二醇(“PEG”)、聚甘油或聚(丙二醇)(“PPG”)。

[0040] 在一些方面,所述水溶性聚合物包含:

[0041] 

, (式I),

[0042] 在一些方面,n是1-1000。在某些方面,n是至少约110、至少约111、至少约112、至少约113、至少约114、至少约115、至少约116、至少约117、至少约118、至少约119、至少约120、至少约121、至少约122、至少约123、至少约124、至少约125、至少约126、至少约127、至少约128、至少约129、至少约130、至少约131、至少约132、至少约133、至少约134、至少约135、至少约136、至少约137、至少约138、至少约139、至少约140或至少约141。在其它方面,n是约80至约90、约90至约100、约100至约110、约110至约120、约120至约130、约140至约150、约150至约160。

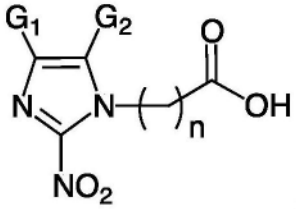
[0043] 在一些方面,所述水溶性聚合物是直链的、支链的或树枝状的。

[0044] 在一些方面，所述阳离子载体部分包含一个或多个碱性氨基酸。在某些方面，所述阳离子载体部分包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、至少46个、至少47个、至少48个、至少49个或至少50个碱性氨基酸。在某些方面，所述阳离子载体部分包含约30至约50个碱性氨基酸。

[0045] 在一些方面，所述碱性氨基酸包括精氨酸、赖氨酸、组氨酸或它们的任何组合。在一些方面，所述阳离子载体部分包含约40个赖氨酸单体。

[0046] 在一些方面，所述佐剂部分能够调节免疫应答、炎症应答和/或组织微环境。在某些方面，所述佐剂部分包含咪唑衍生物、氨基酸、维生素或它们的任何组合。

[0047] 在一些方面，所述佐剂部分包含：

[0048] 

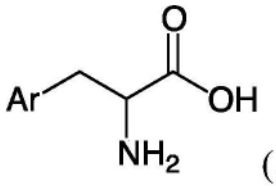
，(式 II)，

[0049] 其中G1和G2各自是H、芳族环或1-10烷基，或者G1和G2一起形成芳族环，并且其中n是1-10。

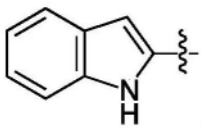
[0050] 在一些方面，所述佐剂部分包含硝基咪唑。在某些方面，所述佐剂部分包含甲硝唑、替硝唑、尼莫唑、地美硝唑、普瑞玛尼(pretomanid)、奥硝唑、美格唑(megazol)、阿扎硝唑、苄硝唑或它们的任何组合。

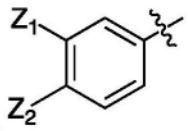
[0051] 在一些方面，所述佐剂部分包含氨基酸。

[0052] 在一些方面，所述佐剂部分包含

[0053] 

(式 III)，

[0054] 其中Ar是 Ar= 

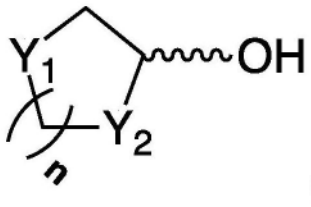


或 ，并且

[0055] 其中Z1和Z2各自是H或OH。

[0056] 在一些方面，所述佐剂部分包含维生素。在某些方面，所述维生素包含环状环或环状杂原子环和羧基或羟基。

[0057] 在一些方面，所述维生素包含：

[0058] 

(式 IV),

[0059] 其中Y1和Y2各自是C、N、O或S，并且其中n是1或2。

[0060] 在一些方面，所述维生素选自由以下组成的组：维生素A、维生素B1、维生素B2、维生素B3、维生素B6、维生素B7、维生素B9、维生素B12、维生素C、维生素D2、维生素D3、维生素E、维生素M、维生素H以及它们的任何组合。例如，所述维生素可以是维生素B3。

[0061] 在一些方面，所述佐剂部分包含至少约两个、至少约三个、至少约四个、至少约五个、至少约六个、至少约七个、至少约八个、至少约九个、至少约十个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19个或至少约20个维生素B3。在某些方面，所述佐剂部分包含约10个维生素B3。

[0062] 在一些方面，所述递送剂约包含具有约120至约130个PEG单元的水溶性生物聚合物部分、包含具有约30至约40个赖氨酸的聚赖氨酸的阳离子载体部分和具有约5至约10个维生素B3的佐剂部分。

[0063] 在一些方面，所述递送剂与所述miRNA抑制剂缔合，从而形成胶束。例如，所述缔合可以是共价键、非共价键或离子键。

[0064] 在一些方面，所述胶束中的阳离子载体单元和miRNA抑制剂在溶液中混合，使得所述阳离子载体单元的正电荷与所述miRNA抑制剂的负电荷的离子比率是约1:1。在一些方面，所述阳离子载体单元能够保护所述miRNA抑制剂免于酶促降解。

[0065] 在一些方面，可用本公开治疗的tau蛋白病包括额颞叶痴呆(FTD)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底节变性(CBD)、皮质基底节神经节变性、拳击员痴呆、与染色体17相关的额颞叶痴呆伴帕金森病(FTDP-17)、利替可-波帝格病(Lytico-Bodig disease)、缠结优势型痴呆、神经节神经胶质瘤、神经节细胞瘤、脑膜血管瘤病、亚急性硬化性全脑炎、铅中毒脑病、结节性硬化症、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、皮克氏病(Pick's disease)、嗜银颗粒性病、皮质基底节变性、额颞叶变性或它们的任何组合。

[0066] 在一些方面，所述miRNA抑制剂延迟tau蛋白病发作。

[0067] 在一些方面，所述递送剂是胶束。在一些方面，所述胶束包含(i)约100至约200个PEG单元；(ii)约30至约40个赖氨酸，各自具有胺基团；(iii)约15至约20个赖氨酸，各自具有硫醇基团；以及(iv)约30至约40个赖氨酸，各自连接至维生素B3。在一些方面，所述胶束包含(i)约120至约130个PEG单元；(ii)约32个赖氨酸，各自具有胺基团；(iii)约16个赖氨酸，各自具有硫醇基团；以及(iv)约32个赖氨酸，各自连接至维生素B3。

[0068] 在一些方面，靶向部分进一步连接至所述PEG单元。在一些方面，所述靶向部分是LAT 1靶向配体。在一些方面，所述靶向部分是苯丙氨酸(pennyl alanine)。

附图说明

[0069] 图1提供暴露于miR485抑制剂后截短tau表达水平。左侧条形示出对照的截短tau表达，并且右侧条形示出miR485抑制剂的截短tau表达。

[0070] 图2提供SIRT1 3`-UTR中野生型(WT)或突变体(MT)形式的示意性图示,示出推定miR-485-3p靶位点。对于MT构建体,带下划线的核苷酸表示已从WT构建体发生突变的那些核苷酸。

[0071] 图3A和3B示出miR-485抑制剂的施用分别对雄性大鼠和雌性大鼠的体重没有可观察到的影响。如所示,雄性大鼠和雌性大鼠接受了以下剂量的miR-485抑制剂之一:(i)0mg/kg(G1),(ii)3.75mg/kg(G2),(iii)7.5mg/kg(G3),和(iv)15mg/kg(G4)。在miR-485抑制剂施用后第0天、第3天、第7天和第14天测量体重。

[0072] 图4A和4B示出,miR-485抑制剂的施用分别对雄性大鼠和雌性大鼠的死亡率没有影响。如所示,雄性大鼠和雌性大鼠接受了以下剂量的miR-485抑制剂之一:(i)0mg/kg(G1),(ii)3.75mg/kg(G2),(iii)7.5mg/kg(G3),和(iv)15mg/kg(G4)。从miR-485抑制剂施用后0至14天每天测量动物的死亡率。

[0073] 图5A和5B示出当分别向雄性大鼠和雌性大鼠施用时,miR-485抑制剂的施用没有持久的临床副作用。如所示,雄性大鼠和雌性大鼠接受了以下剂量的miR-485抑制剂之一:(i)0mg/kg(G1),(ii)3.75mg/kg(G2),(iii)7.5mg/kg(G3),和(iv)15mg/kg(G4)。测量到的不良反应包括以下:(i)NOA(无可观察到的异常),(ii)充血(尾部),(iii)水肿(面部),(iv)水肿(前肢)和(v)水肿(后肢)。在miR-485抑制剂施用后0小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、1天、3天、5天、8天、11天和14天测量副作用。

[0074] 图6A和6B示出miR-485抑制剂的施用分别在雄性大鼠和雌性大鼠中没有可观察到的病理异常。如所示,雄性大鼠和雌性大鼠接受了以下剂量的miR-485抑制剂之一:(i)0mg/kg(G1),(ii)3.75mg/kg(G2),(iii)7.5mg/kg(G3),和(iv)15mg/kg(G4)。

[0075] 图7A、7B、7C、7D、7E和7F示出用PBS(对照)或miR-485抑制剂处理的小鼠中截短tau(TauC3)表达的比较。示出以下脑组织中的截短tau表达:(i)海马(图7A和7B),(ii)额叶皮层(图7C和7D),和(iii)大脑皮层(图7E和7F)。图7A、7C和7E示出通过蛋白质印迹分析的截短tau表达。图7B、7D和7F分别提供图7A、7C和7E中所示结果的定量比较。

[0076] 图8示出如使用蛋白质印迹分析测量的miR-485抑制剂在体外减少截短tau表达的能力。

[0077] 图9示出本公开的载体单元的示例性架构。所呈现的实施例包括阳离子载体部分,所述阳离子载体部分可与阴离子有效载荷静电相互作用,所述阴离子有效载荷例如核酸,如靶向基因的反义寡核苷酸,例如,miRNA(反义微小RNA(antimir))。在一些方面,AM可位于WP与CC之间。为简单起见,CC和AM组分以线性排列方式描绘。然而,如本文所述,在一些方面,CC和AM可以支架方式排列。

具体实施方式

[0078] 本公开涉及miR-485抑制剂的用途,所述miR-485抑制剂包含编码核苷酸分子的核苷酸序列,所述核苷酸分子包含至少一个miR-485结合位点,其中所述核苷酸分子不编码蛋白质。在一些方面,所述一个或多个miRNA结合位点可结合至内源性miR-485,所述内源性miR-485抑制和/或降低内源性SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达水平。在一些方面,内源性miR-485与一个或多个miRNA结合位点的结合可抑制和/或降低内源性CD36蛋白和/或CD36基因的表达水平。类似地,在一些方面,内源性miR-485与一个或多个miRNA结合位点的结合

可抑制和/或降低内源性PGC-1α的表达水平。因此，在一些方面，本公开涉及一种增加有需要的受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平的方法，所述方法包括向所述受试者施用miR-485抑制剂。在其它方面，增加受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平可用于治疗与SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平降低相关的tau蛋白病。在一些方面，本公开涉及一种增加有需要的受试者中CD36蛋白和/或CD36基因水平的方法，所述方法包括向所述受试者施用miR-485抑制剂。在其它方面，增加受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的水平可用于治疗与CD36蛋白和/或CD36基因的水平降低相关的tau蛋白病。在一些方面，本公开涉及一种增加有需要的受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因水平的方法，所述方法包括向所述受试者施用miR-485抑制剂。在其它方面，增加受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的水平可用于治疗与SIRT1蛋白和/或PGC-1α基因的水平降低相关的tau蛋白病。

[0079] 在更详细地描述本公开之前，应当理解，本公开不限于所描述的特定组合物或方法步骤，因此此类组合物或方法步骤当然可变化。本领域技术人员在阅读本公开时将显而易见的是，本文所描述且说明的各个个别方面具有离散的组分和特征，所述组分和特征可容易地与任何另外的若干方面的特征分离或组合而不偏离本公开的范围或精神。任何叙述的方法均可以叙述的事件的顺序或以在逻辑上可能的任何其它顺序进行。

[0080] 本文提供的标题并非是对本公开的各个方面的限制，所述各个方面可通过参考说明书整体来限定。还应理解，本文使用的术语仅出于描述特定方面的目的，并且并不意图是限制性的，因为本公开的范围将仅受所附权利要求限制。

[0081] I.术语

[0082] 为了能够更容易地理解本公开内容，首先定义某些术语。如本申请中所使用的，除非本文另有明确规定，否则以下术语中的每一个应具有下文所述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。

[0083] 应注意，术语“一个/种(a或an)”实体是指一个/种或多个/种所述实体；例如，“一个核苷酸序列”应理解为表示一个或多个核苷酸序列。因此，术语“一个(种)”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可互换使用。还应注意，权利要求可以被草拟为排除任何任选的要素。因此，对于与叙述权利要求要素结合使用的像“单独”、“只”等这样的排他性术语或所使用的“否定性”限制，这份说明书仅欲充当一个先行基础。

[0084] 此外，当在本文中使用时，“和/或”应视为特定公开两个指定特征或组分中的每一者，伴有或不伴有另一者。因此，本文在短语中使用的术语“和/或”诸如“A和/或B”意为包括：“A和B”；“A或B”；“A”(单独)；和“B”(单独)。同样，如在诸如“A、B和/或C”的短语中使用术语“和/或”意图包括以下方面的每一方面：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独的)；B(单独的)；和C(单独的)。

[0085] 应当理解，本文无论在何处用措辞“包含/包括(comprising)”来描述方面，都还提供了以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其它类似方面。

[0086] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本公开所相关领域中的普通技术人员通常理解相同的含义。举例来说，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology,Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC Press;The Dictionary of Cell and Molecular Biology,第3版,1999,Academic Press;以及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology,修订版,2000,Oxford

University Press对技术人员提供本公开中使用的许多术语的综合词典。

[0087] 单位、前缀和符号以它们的国际单位制(SI)接受形式表示。数值范围包括界定范围的数值。在列举值的范围的情况下,应理解的是,还具体公开了在该范围的所列举的上限与下限之间的每个居间整数值及其每个分数,以及在此类值之间的每个子范围。任何范围的上限和下限都可以独立地包括在该范围内或从该范围中排除,并且其中包括任一个限值、两个限值都不包括或包括两个限值的每个范围也涵盖于本公开中。因此,本文所列举的范围应理解为所述范围内所有值(包括所列举端点)的简写。例如,1至10的范围被理解为包括来自由1、2、3、4、5、6、7、8、9和10组成的组中的任何数值、数值组合或子范围。

[0088] 在明确列举值的情况下,应当理解,与所列举的值大致相同的数量或量的值也在本公开的范围内。在公开组合的情况下,还具体公开了该组合的元素的每个子组合,并且所述子组合在本公开的范围内。相反,在分别公开不同元素或元素组的情况下,也公开了其组合。在本公开的任何要素被公开为具有多个替代方案的情况下,特此还公开了其中每个替代方案单独地或与其它替代方案组合被排除在外的本公开的实施例;本公开的多于一个要素可具有此类排除,并且特此公开了具有此类排除的要素的所有组合。

[0089] 核苷酸可以由其普遍接受的单字母码表示。除非另外指示,否则核苷酸序列以5'至3'定向从左至右书写。核苷酸在本文中以其由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的众所周知的单字母符号提及。因此,'a'代表腺嘌呤,'c'代表胞嘧啶,'g'代表鸟嘌呤,'t'代表胸腺嘧啶,并且'u'代表尿嘧啶。

[0090] 氨基酸序列从左至右以氨基至羧基的取向书写。氨基酸可以在本文中由其通常已知的由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的三字母符号或单字母符号来表示。

[0091] 术语"约"在本文中用于意指近似、大致、约或在……左右。当术语"约"与数值范围结合使用时,其通过使边界延伸高于和低于阐述的数值来修饰那个范围。一般来说,术语"约"可通过例如向上或向下(升高或降低)10%的变化修饰高于或低于所述值的数值。

[0092] 如本文所用,术语"腺相关病毒"(AAV)包括但不限于AAV 1型、AAV 2型、AAV 3型(包括3A型和3B型)、AAV 4型、AAV 5型、AAV 6型、AAV 7型、AAV 8型、AAV 9型、AAV 10型、AAV 11型、AAV 12型、AAV 13型、AAVrh.74、蛇AAV、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、绵羊AAV、山羊AAV、虾AAV、由Gao等人(J.Virol.78:6381(2004))和Moris等人(Virol.33:375(2004))公开的那些AAV血清型和进化枝以及现在已知或后来发现的任何其它AAV。参见例如,FIELDS等人VIROLOGY,第2卷,第69章(第4版,Lippincott-Raven Publishers)。在一些方面,"AAV"包括已知AAV的衍生物。在一些方面,"AAV"包括经修饰的或人工AAV。

[0093] 术语"施用(administration)"、"施用(administering)"及其语法变体是指通过药学上可接受的途径将组合物,如本公开的miRNA抑制剂引入受试者。通过任何合适的途径将组合物,如包含本公开的miRNA抑制剂的胶束引入受试者,所述途径包括肿瘤内、经口、经肺、鼻内、胃肠外(静脉内、动脉内、肌内、腹膜内或皮下)、经直肠、淋巴管内、鞘内、眼周或局部途径。施用包括自我施用和由另外的人施用。合适的施用途径允许组合物或剂执行其预期功能。例如,如果合适的途径是静脉内途径,则通过将组合物或剂引入受试者的静脉来施用组合物。

[0094] 如本文所用,术语"与……相关"是指两种或更多种实体或属性之间的密切关系。例如,当用于描述可用本公开治疗的疾病或疾患(例如,与异常SIRT1蛋白和/或SIRT1基因

水平相关的疾病或疾患)时,术语“与……相关”是指当受试者表现出所述蛋白质和/或基因的异常表达时,受试者患有疾病或疾患的可能性增加。在一些方面,所述蛋白质和/或基因的异常表达引起所述疾病或疾患。在一些方面,异常表达不一定引起所述疾病或疾患,但与所述疾病或疾患相关。可用于确定受试者是否表现出与疾病或疾患相关的蛋白质和/或基因的异常表达的合适方法的非限制性实例在本公开的其它地方提供。

[0095] 如本文所用,在应用于一个或多个目标值时,术语“大约”是指类似于所阐述的参考值的值。在某些方面,术语“大约”是指在所阐述的参考值的任一方向上的(大于或小于)10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小范围内的值范围,除非另外说明或以另外的方式从上下文显而易见(除了这样的数值将超过可能值的100%的情况)。

[0096] 如本文所使用,术语“保守的”是指分别在所比较的两个或更多个序列的相同位置上未发生改变的多核苷酸序列或多肽序列的核苷酸或氨基酸残基。相对保守的核苷酸或氨基酸是在较为相关的序列之间比出现于序列的其它地方的核苷酸或氨基酸保守的那些核苷酸或氨基酸。

[0097] 在一些方面,如果两个或更多个序列彼此100%同一,则它们被称为“完全保守的”。在一些方面,如果两个或更多个序列彼此至少70%同一、至少80%同一、至少90%同一或至少95%同一,则它们被称为“高度保守的”。在一些方面,如果两个或更多个序列彼此约70%同一、约80%同一、约90%同一、约95%、约98%或约99%同一,则它们被称为“高度保守的”。在一些方面,如果两个或更多个序列彼此至少30%同一、至少40%同一、至少50%同一、至少60%同一、至少70%同一、至少80%同一、至少90%同一或至少95%同一,则它们被称为“保守的”。在一些方面,如果两个或更多个序列彼此约30%同一、约40%同一、约50%同一、约60%同一、约70%同一、约80%同一、约90%同一、约95%同一、约98%同一或约99%同一,则它们被称为“保守的”。序列的保守可适用于多核苷酸或多肽的整个长度或者可适用于其部分、区或特征。

[0098] 如本文所用,术语“源自”是指从特定分子或生物体中分离或使用特定分子或生物体制备的组分,或来自特定分子或生物体的信息(例如,氨基酸或核酸序列)。例如,源自第二核酸序列的核酸序列可包括与所述第二核酸序列的核苷酸序列同一或基本相似的核苷酸序列。在核苷酸或多肽的情况下,来源物种可通过例如天然存在的诱变、人工定向诱变或人工随机诱变获得。用于获得核苷酸或多肽的诱变可以是有意定向的或有意随机的,或两者的混合。核苷酸或多肽的诱变以产生源自第一核苷酸或多肽的不同核苷酸或多肽可以是随机事件(例如,由聚合酶失真引起)并且可通过适当的筛选方法(例如如本文所述)来鉴定来源核苷酸或多肽。在一些方面,源自第二核苷酸或氨基酸序列的核苷酸或氨基酸序列分别与所述第二核苷酸或氨基酸序列具有至少约50%、至少约51%、至少约52%、至少约53%、至少约54%、至少约55%、至少约56%、至少约57%、至少约58%、至少约59%、至少约60%、至少约61%、至少约62%、至少约63%、至少约64%、至少约65%、至少约66%、至少约67%、至少约68%、至少约69%、至少约70%、至少约71%、至少约72%、至少约73%、至少约74%、至少约75%、至少约76%、至少约77%、至少约78%、至少约79%、至少约80%、至少约81%、至少约82%、至少约83%、至少约84%、至少约85%、至少约86%、至少约87%、至少约88%、至少约89%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%的序列同一性,其中第

一核苷酸或氨基酸序列保留第二核苷酸或氨基酸序列的生物活性。

[0099] 如本文所用,“编码区”或“编码序列”是多核苷酸中由可翻译成氨基酸的密码子组成的一部分。虽然“终止密码子”(TAG、TGA或TAA)通常未被翻译成氨基酸,它可被认为是编码区的一部分,但是任何侧翼序列(例如启动子、核糖体结合位点、转录终止子、内含子等)并非编码区的一部分。编码区的边界通常通过位于5’末端处编码所得多肽的氨基末端的起始密码子和位于3’末端处编码所得多肽的羧基末端的翻译终止密码子决定。

[0100] 术语“互补的”和“互补性”是指通过沃森-克里克(Watson-Crick)碱基配对彼此相关的两种或更多种低聚物(即,各自包含核碱基序列),或在低聚物与靶基因之间。例如,核碱基序列“T-G-A(5’→3’)”与核碱基序列“A-C-T(3’→5’)”互补。互补性可以是“部分的”,其中根据碱基配对规则,给定核碱基序列的少于所有核碱基与另一核碱基序列匹配。例如,在一些方面,给定核碱基序列与其它核碱基序列之间的互补性可以是约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%。因此,在某些方面,术语“互补”是指与靶核酸序列(例如,miR-485核酸序列)至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约91%、至少约92%、至少约93%、至少约94%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%匹配或互补性。或者,在给定核碱基序列与其它核碱基序列之间可存在“完全”或“完美”(100%)互补性以继续所述实例。在一些方面,核碱基序列之间的互补性程度对序列之间杂交的效率和强度具有显著影响。

[0101] 术语“下游”是指位于参考核苷酸序列3’的核苷酸序列。在某些方面,下游核苷酸序列涉及转录起始点之后的序列。例如,基因的翻译起始密码子位于转录起始位点的下游。

[0102] 术语“赋形剂”和“载体”可互换使用并且是指添加至药物组合物中以进一步促进化合物,例如本公开的miRNA抑制剂的施用的惰性物质。

[0103] 如本文所用,术语“表达”是指多核苷酸产生基因产物,例如RNA或多肽的过程。它包括但不限于将多核苷酸转录成微小RNA结合位点、小发夹RNA(shRNA)、小干扰RNA(siRNA)或任何其它RNA产物。它包括但不限于将多核苷酸转录成信使RNA(mRNA)和将mRNA翻译成多肽。表达产生“基因产物”。如本文所用,基因产物可以是例如核酸,如通过基因的转录产生的RNA。如本文所用,基因产物可以是由基因的转录产生的核酸、RNA或miRNA,或从转录物翻译的多肽。本文所述的基因产物还包括具有转录后修饰的核酸,所述修饰例如为聚腺苷酸化或剪接;或具有翻译后修饰的多肽,所述修饰例如为磷酸化、甲基化、糖基化、添加脂质、与其它蛋白质亚基缔合或蛋白水解裂解。

[0104] 如本文所用,术语“同源性”是指聚合物分子之间,例如核酸分子之间的总体相关性。一般来说,术语“同源性”意味着两个分子之间的进化关系。因此,两个同源的分子将具有共同的进化祖先。在本公开的上下文中,术语同源性涵盖同一性和相似性两者。

[0105] 在一些方面,如果聚合物分子中至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或至少约99%的单体是同一的(完全相同的单体)或相似的(保守取代),则所述分子被认为是彼此“同源的”。术语“同源的”必定是指至少两个序列(例如,多核苷酸序列)之间的比较。

[0106] 在本公开的上下文中,取代(即使当它们被称为氨基酸取代时)在核酸水平下进行,即用替代氨基酸残基取代氨基酸残基通过用编码第二氨基酸的密码子取代编码第一氨

基酸的密码子来进行。

[0107] 如本文所用，术语“同一性”是指聚合物分子之间，例如多核苷酸分子之间的总体单体保守性。没有任何额外限定符的术语“同一的”，例如多核苷酸A与多核苷酸B同一，意味着多核苷酸序列是100％同一的(100％序列同一性)。将两个序列描述为例如“70％同一”等同于将它们描述为具有例如“70％序列同一性”。

[0108] 两个多肽或多核苷酸序列的同一性百分比的计算例如可通过出于最佳比较目的比对两个序列来进行(例如，为了最佳比对可将空位引入第一和第二多肽或多核苷酸序列之一或两者中并且出于比较目的可忽视不相同的序列)。在某些方面，出于比较目的比对的序列的长度是参考序列的长度的至少30％、至少40％、至少50％、至少60％、至少70％、至少80％、至少90％、至少95％或100％。然后比对相应氨基酸位置的氨基酸，或在多核苷酸的情况下碱基进行比较。

[0109] 第一序列中的位置被与第二序列中相应位置相同的氨基酸或核苷酸占据时，则分子在所述位置处是同一的。两个序列之间的同一性百分比随将为了两个序列的最优比对而需要引入的空位的数目和每个空位的长度考虑在内，由所述序列共有的相同位置的数目而变化。两个序列之间的序列的比较和一致性百分比的确定可使用数学算法来完成。

[0110] 可用于比对不同序列(例如，多核苷酸序列)的合适软件程序可从各种来源获得。用于确定序列同一性百分比的一种合适的程序是bl2seq，其为可从美国政府国家生物技术信息中心BLAST网址(blast.ncbi.nlm.nih.gov)获得的BLAST程序套件的一部分。Bl2seq使用BLASTN或BLASTP算法进行两个序列之间的比较。BLASTN用于比较核酸序列，而BLASTP用于比较氨基酸序列。其它合适的程序是例如Needle、Stretcher、Water或Matcher，其为生物信息学程序的EMBOSS套件的一部分，并且也可从欧洲生物信息学研究所(EBI)在worldwideweb.ebi.ac.uk/Tools/psa获得。

[0111] 序列比对可使用本领域中已知的方法如MAFFT、Clustal(ClustalW、Clustal X或Clustal Omega)、MUSCLE等来进行。

[0112] 与多核苷酸或多肽参考序列比对的单个多核苷酸或多肽靶序列内的不同区域可各自具有其自己的序列同一性百分比。应注意，序列同一性百分比值四舍五入至最接近的十分位。例如，80.11、80.12、80.13和80.14向下舍入到80.1，而80.15、80.16、80.17、80.18和80.19向上舍入到80.2。还应注意，长度值将始终是整数。

[0113] 在某些方面，第一氨基酸序列(或核酸序列)与第二氨基酸序列(或核酸序列)的同一性百分比(％ID)被计算为％ID＝100x(Y/Z)，其中Y是在第一序列和第二序列的比对中评分为相同匹配的氨基酸残基(或核碱基)的数目(如通过目视检查或特定序列比对程序所比对)，并且Z是第二序列中的残基总数。如果第一序列的长度长于第二序列，则第一序列与第二序列的同一性百分比将高于第二序列与第一序列的同一性百分比。

[0114] 本领域技术人员将理解，用于计算序列同一性百分比的序列比对的生成不限于仅由一级序列数据驱动的二进制序列-序列比较。还应理解，序列比对可通过将序列数据与来自异构源的数据如结构数据(例如，晶体学蛋白质结构)、功能数据(例如，突变的位置)或系统发育数据整合而产生。整合异构数据以生成多重序列比对的合适程序是可在worldwideweb.tcoffee.org获得且可替代地可例如从EBI获得的T-Coffee。还应理解，用于计算百分比序列同一性的最终比对可自动地或人工地加以验证。

[0115] 如本文所用,术语“分离的”、“纯化的”、“提取的”及其语法变体可互换地使用并且是指已进行一个或多个纯化过程的本公开的所需组合物,例如本公开的miRNA抑制剂的制剂状态。在一些方面,如本文所用的分离或纯化是从含有污染物的样品中除去、部分除去(例如,一部分)本公开的组合物,例如本公开的miRNA抑制剂的过程。

[0116] 在一些方面,分离的组合物没有可检测的不希望的活性,或者可替代地,不希望的活性的水平或量处于或低于可接受的水平或量。在其它方面,分离的组合物的本公开的所需组合物的量和/或浓度处于或高于可接受的量和/或浓度和/或活性。在其它方面,与从其中获得组合物的起始材料相比,分离的组合物得到富集。这种富集可以是与起始材料相比,至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%、至少约99.9%、至少约99.99%、至少约99.999%、至少约99.9999%或大于99.9999%。

[0117] 在一些方面,分离的制剂基本上不含残留生物产物。在一些方面,分离的制剂100%不含、至少约99%不含、至少约98%不含、至少约97%不含、至少约96%不含、至少约95%不含、至少约94%不含、至少约93%不含、至少约92%不含、至少约91%不含或至少约90%不含任何污染性生物物质。残留生物产物可包括非生物物质(包括化学物质)或不想要的核酸、蛋白质、脂质或代谢物。

[0118] 如本文所用,术语“连接的”是指第一氨基酸序列或多核苷酸序列分别共价或非共价连接至第二氨基酸序列或多核苷酸序列。第一氨基酸或多核苷酸序列可直接连接至第二氨基酸或多核苷酸序列或与第二氨基酸或多核苷酸序列并置,或者可替代地插入序列可将第一序列共价连接至第二序列。术语“连接”不仅指第一多核苷酸序列在5'-端或3'-端与第二多核苷酸序列的融合,而且包括将整个第一多核苷酸序列(或第二多核苷酸序列)插入第二多核苷酸序列(或相应地第一多核苷酸序列)中的任何两个核苷酸中。第一多核苷酸序列可通过磷酸二酯键或接头与第二多核苷酸序列连接。接头可以是例如多核苷酸。

[0119] 如本文所用,“miRNA抑制剂”是指可降低、改变和/或调节miRNA表达、功能和/或活性的化合物。miRNA抑制剂可以是与靶miRNA核酸序列至少部分互补的多核苷酸序列,使得所述miRNA抑制剂与所述靶miRNA序列杂交。例如,在一些方面,本公开的miR-485抑制剂包含编码与靶miR-485核酸序列至少部分互补的核苷酸序列,使得所述miR-485抑制剂与所述miR-485序列杂交。在其它方面,miR-485与miR-485序列的杂交降低、改变和/或调节miR-485的表达、功能和/或活性(例如,杂交导致SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达增加)。

[0120] 术语“miRNA”、“miR”和“微小RNA”可互换地使用,并且是指在真核生物中发现的参与基于RNA的基因调控的微小RNA分子。所述术语将用于指由前体加工的单链RNA分子。在一些方面,术语“反义低聚物”也可用于描述本公开的微小RNA分子。本文提供了与本公开有关的miRNA的名称及其序列。微小RNA通过不完美的碱基配对识别并结合至靶mRNA,从而导致靶mRNA的不稳定或翻译抑制,并且由此下调靶基因表达。相反,通过包含miRNA结合位点的分子(通常是包含与miRNA的种子区互补的序列的分子)靶向miRNA可减少或抑制miRNA诱导的翻译抑制,从而导致靶基因上调。

[0121] 术语“错配(mismatch)”或“错配(mismatches)”是指低聚物核碱基序列(例如,miR-485抑制剂)中根据碱基配对规则与靶核酸序列(例如,miR-485)不匹配的一个或多个核碱基(无论是连续的还是分离的)。虽然通常需要完美互补性,但在一些方面,可相对于靶

核酸序列存在一个或多个(例如,6、5、4、3、2或1个错配)。包括在低聚物内的任何位置处的变化。在某些方面,本公开的反义低聚物(例如,miR-485抑制剂)包括末端附近的核碱基序列的变化、内部的变化,并且如果存在,通常在5'和/或3'末端的约6、5、4、3、2或1个亚基范围内。在一些方面,可除去一个、两个或三个核碱基并且仍然提供中靶结合。

[0122] 如本文所用,术语"调节"、"修饰"及其语法变体当应用于特定浓度、水平、表达、功能或行为时,通常是指通过增加或降低,例如直接地或间接地促进/刺激/上调或干扰/抑制/下调特定浓度、水平、表达、功能或行为进行改变的能力,诸如,例如以充当拮抗剂或激动剂。在一些情况下,调节剂可相对于对照、或相对于通常可预期的平均活性水平、或相对于对照活性水平,增加和/或降低特定浓度、水平、活性或功能。在一些方面,本文公开的miRNA抑制剂(例如miR-485抑制剂)可调节(例如,降低、改变或消除)miR-485表达、功能和/或活性,并且由此调节SIRT1蛋白或基因表达和/或活性。

[0123] "核酸"、"核酸分子"、"核苷酸序列"、"多核苷酸"及其语法变化形式可互换使用并且是指呈单链形式或双链螺旋形式的核糖核苷(腺苷、鸟苷、尿苷或胞苷;"RNA分子")或脱氧核糖核苷(脱氧腺苷、脱氧鸟苷、脱氧胸苷或脱氧胞苷;"DNA分子")的磷酸酯聚合形式或其任何磷酸酯类似物,如硫代磷酸酯和硫酯。单链核酸序列是指单链DNA(ssDNA)或单链RNA(ssRNA)。双链DNA-DNA、DNA-RNA和RNA-RNA螺旋是可能的。术语核酸分子,并且特别是DNA或RNA分子,仅指分子的一级和二级结构,并切不将其限于任何特定三级形式。因此,这一术语包括尤其见于线性或环状DNA分子(例如限制片段)、质粒、超螺旋DNA和染色体中的双链DNA。在讨论特定双链DNA分子的结构时,在本文中可根据仅沿非转录DNA链(即具有与mRNA同源的序列的链)以5'至3'方向给出序列的正常惯例来描述序列。"重组DNA分子"是经过分子生物学操作的DNA分子。DNA包括但不限于cDNA、基因组DNA、质粒DNA、合成DNA和半合成DNA。本公开的"核酸组合物"包含一种或多种如本文所述的核酸。

[0124] 术语"药学上可接受的载体"、"药学上可接受的赋形剂"及其语法变化形式涵盖美国联邦政府的监管机构批准的或美国药典中列出的用于包括人在内的动物的任何剂,以及不会导致产生以至于禁止向受试者施用所述组合物的程度的不希望的生理效应并且不会消除所施用的化合物的生物活性和性质的任何载体或稀释剂。包括可用于制备药物组合物并且通常是安全、无毒且合乎需要的赋形剂和载体。

[0125] 如本文所用,术语"药物组合物"是指本文所述的一种或多种化合物,诸如(例如)与一种或多种其它化学组分,诸如药学上可接受的载体和赋形剂混合或掺混或悬浮在其中的本公开的miRNA抑制剂。药物组合物的一个目的是促进包含本公开的miRNA抑制剂的制剂至受试者的施用。

[0126] 如本文所用的术语"多核苷酸"是指任何长度的核苷酸聚合物,包括核糖核苷酸、脱氧核糖核苷酸、其类似物或其混合物。

[0127] 在一些方面,所述术语是指分子的一级结构。因此,所述术语包括三链、双链和单链脱氧核糖核酸("DNA"),以及三链、双链和单链核糖核酸("RNA")。它还包括修饰(例如通过烷基化和/或通过加帽)和未修饰形式的多核苷酸。

[0128] 在一些方面,术语"多核苷酸"包括聚脱氧核糖核苷酸(含有2-脱氧-D-核糖);聚核糖核苷酸(含有D-核糖),包括tRNA、rRNA、shRNA、siRNA、miRNA和mRNA,无论是剪接的还是未剪接的;为嘌呤或嘧啶碱基的N-或C-糖苷的任何其它类型的多核苷酸;以及含有正核苷酸

主链的其它聚合物，例如聚酰胺(例如，肽核酸“PNA”)和聚吗啉代聚合物；以及其它合成的序列特异性核酸聚合物，条件是所述聚合物含有呈允许碱基配对和碱基堆积，如在DNA和RNA中发现的构型的核碱基。

[0129] 在本公开的一些方面，多核苷酸可以是例如寡核苷酸，如反义寡核苷酸。在一些方面，寡核苷酸是RNA。在一些方面，RNA是合成RNA。在一些方面，合成mRNA包含至少一个非天然核碱基。在一些方面，某一类别的所有核碱基已被非天然核碱基替代(例如，本文公开的多核苷酸中的所有尿苷都可被非天然核碱基，例如5-甲氧基尿苷替代)。

[0130] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用以指例如由SIRT1基因编码的任何长度的氨基酸聚合物。所述聚合物可包含经修饰的氨基酸。所述术语还涵盖已经天然地或通过干预修饰的氨基酸聚合物；例如二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操纵或修饰，诸如与标记组分缀合。定义中还包括例如含有一种或多种氨基酸类似物(包括，例如非天然氨基酸，诸如高半胱氨酸、鸟氨酸、对乙酰基苯丙氨酸、D-氨基酸和肌酸)以及本领域已知的其它修饰的多肽。如本文所用，术语“多肽”是指具有任何大小、结构或功能的蛋白质、多肽和肽。

[0131] 多肽包括基因产物、天然存在的多肽、合成多肽、同源物、直向同源物、横向同源物、前述的片段和其它等效物、变体和类似物。

[0132] 多肽可以是单个多肽或者可以是多分子复合物，如二聚物、三聚物或四聚物。它们还可包含单链或多链多肽。最常见地，二硫连键存在于多链多肽中。术语多肽还可应用于氨基酸聚合物，其中一个或多个氨基酸残基是相应的天然存在的氨基酸的人工化学类似物。在一些方面，“肽”可小于或等于约50个氨基酸长，例如约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45或约50个氨基酸长。

[0133] 如本文所使用的术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”及其变体是指部分或完全延迟疾病、病症和/或疾患的发作；部分或完全延迟特定疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状、特征或临床表现的发作；部分或完全延迟特定疾病、病症和/或疾患的一种或多种症状、特征或表现的发作；部分或完全延迟从特定疾病、病症和/或疾患的进展；和/或降低发展与疾病、病症和/或疾患相关的病理的风险。在一些方面，通过防治性治疗来实现预防结果。

[0134] 如本文所用，术语“启动子”和“启动子序列”可互换使用并且是指能够控制编码序列或功能性RNA的表达的DNA序列。一般来说，编码序列位于启动子序列的3’。启动子可全部来源于天然基因，或由来源于自然界中发现的不同启动子的不同元件构成，或甚至包含合成的DNA区段。本领域技术人员应理解不同启动子可在不同组织或细胞类型中、或在不同发育阶段、或响应于不同环境或生理条件来引导基因的表达。引起基因大部分时候在大部分细胞类型中表达的启动子通常被称为“组成型启动子”。引起基因在特定细胞类型中表达的启动子通常被称为“细胞特异性启动子”或“组织特异性启动子”。引起基因在发育或细胞分化的特定阶段表达的启动子通常被称为“发育特异性启动子”或“细胞分化特异性启动子”。在用诱导启动子的剂、生物分子、化学品、配体、光等暴露或处理细胞后被诱导并引起基因表达的启动子通常被称为“诱导型启动子”或“可调控的启动子”。进一步认识到由于在大部分情况下调控序列的精确边界未完全限定，具有不同长度的DNA片段可具有相同的启动子活性。

[0135] 启动子序列通常在其3'末端上通过转录起始位点结合并且向上游(5'方向)延伸以包括启动高于背景的可检测水平转录所需要的最小数目的碱基或元件。在启动子序列内将发现转录起始位点(通常例如通过用核酸酶S1映射来限定)以及负责RNA聚合酶的结合的蛋白质结合结构域(共有序列)。在一些方面,可与本公开一起使用的启动子包括组织特异性启动子。

[0136] 如本文所用,"防治性(prophylactic)"是指用于预防tau蛋白病的发作或用于预防或延迟与tau蛋白病相关的症状的治疗或作用过程。

[0137] 如本文所用,"防治(prophylaxis)"是指为维持健康和预防tau蛋白病的发作或预防或延迟与tau蛋白病相关的症状而采取的措施。

[0138] 如本文所用,术语"tau蛋白病"是指以异常tau(微管蛋白相关单位)蛋白在脑内(例如,在神经原纤维或胶质原纤维缠结中)的沉积为特征的神经变性疾病。Tau蛋白病可进一步分类为原发性tau蛋白病或继发性tau蛋白病。"原发性tau蛋白病"是指tau蛋白累积是唯一或主要的脑内蛋白质累积的tau蛋白病。"继发性tau蛋白病"是指tau累积伴随脑内其它蛋白质(例如,α-β淀粉样蛋白或先前蛋白质)累积的tau蛋白病。在一些方面,可用本公开治疗的tau蛋白病是原发性tau蛋白病。在一些方面,可用本公开治疗的tau蛋白病是继发性tau蛋白病。在一些方面,可用本公开治疗的tau蛋白病包括原发性和继发性tau蛋白病两者。

[0139] 原发性tau蛋白病的非限制性实例包括进行性核上性麻痹(PSP)、嗜银颗粒性病(AGD)、皮质基底节变性(CBD)、额颞叶变性伴tau聚集(FTLD-tau;散发性或由MAPT突变引起)、额颞叶痴呆伴帕金森病-17(FTDP-17)、皮克氏病(PiD)、缠结优势型痴呆、瓜德罗普-帕金森痴呆复合征、关岛-帕金森痴呆复合征(利替可-波帝格病)、拳击员痴呆(慢性创伤性脑病)、进行性皮质下神经胶质增生以及它们的组合。

[0140] 继发性tau蛋白病的非限制性实例包括阿尔茨海默氏病(AD)、亨廷顿氏病(HD)、帕金森氏病(PD)、多系统萎缩症(MSA)、运动神经元疾病伴神经原纤维缠结(MND)、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)(HSD)、克罗伊茨费尔特—雅格布病(CJD)、格斯特曼-施特劳斯-沙因克尔病(Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease)、C型尼曼-匹克病、铅中毒脑病、肌强直性肌营养不良、朊蛋白脑淀粉样血管病、脑炎后帕金森症、亚急性硬化性全脑炎(SSPE)、结节性硬化症、唐氏综合症以及它们的组合。

[0141] 如本文所用,术语"基因调控区"或"调控区"是指位于编码区上游(5'非编码序列)、编码区内或编码区下游(3'非编码序列)的核苷酸序列,并且其影响相关编码区的转录、RNA加工、稳定性或翻译。调控区可包括启动子、翻译前导序列、内含子、聚腺苷酸化识别序列、RNA加工位点、效应子结合位点或茎环结构。如果编码区意图在真核细胞中表达,则聚腺苷酸化信号和转录终止序列通常将位于编码区的3'。

[0142] 在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂(例如,编码包含一个或多个miR-485结合位点的RNA的多核苷酸)可包含与一个或多个编码区可操作地关联的启动子和/或其它表达(例如,转录)控制元件。在可操作关联中,基因产物的编码区按以下这种方式与一个或多个调控区缔合,所述方式使得所述基因产物的表达处于所述一个或多个调控区的影响或控制之下。例如,如果启动子功能的诱导导致编码由所述编码区编码的基因产物的mRNA的转录,并且如果所述启动子与所述编码区之间的连键的性质不干扰表达启动子引导基因产物的

表达的能力或不干扰DNA模板转录的能力，那么所述编码区和启动子“可操作地关联”。除了启动子以外，其它表达控制元件例如增强子、操纵子、阻遏子以及转录终止信号也能够与编码区可操作地关联以便引导基因产物表达。

[0143] 如本文所用，术语“相似性”是指聚合物分子之间，例如多核苷酸分子(例如miRNA分子)之间的总体相关性。可与同一性百分比计算相同的方式进行聚合物分子彼此的相似性百分比的计算，除了相似性百分比计算将如本领域中所理解的保守性取代考虑在内。应当理解，相似性百分比取决于所使用的比较量表，即是否例如根据核酸的进化相近性、电荷、体积、柔性、极性、疏水性、芳香性、等电点、抗原性或它们的组合来对核酸进行比较。

[0144] 术语“受试者”、“患者”、“个体”和“宿主”及其变体在本文中可互换使用，并且是指需要诊断、治疗或疗法的任何哺乳动物受试者，包括但不限于人、家养动物(例如，狗、猫等)、农场动物(例如，牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如，猴、大鼠、小鼠、兔、豚鼠等)，特别是人。本文描述的方法适用于人的疗法和兽医应用。

[0145] 如本文所用，短语“有需要的受试者”包括将受益于施用本公开的miRNA抑制剂(例如，miR-485抑制剂)例如以增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达水平的受试者，如哺乳动物受试者。

[0146] 如本文所用，术语“治疗有效量”是指足以对有需要的受试者产生所需的治疗作用、药理学和/或生理学作用的包含本公开的miRNA抑制剂的试剂或药物化合物的量。在防治可视为疗法时，治疗有效量可以是“防治有效量”。

[0147] 如本文所用，术语“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指例如tau蛋白病的严重程度的降低；病程持续时间的缩短；与tau蛋白病(例如，糖尿病)相关的一种或多种症状的改善或消除；向患有tau蛋白病的受试者提供有益作用，但不一定治愈所述tau蛋白病。所述术语还包括tau蛋白病或其症状的防治或预防。

[0148] 术语“下游”是指位于参考核苷酸序列5’的核苷酸序列。

[0149] “载体”是指用于将核酸克隆和/或转移至宿主细胞中的任何运载体。载体可以是复制子，另一个核酸区段可连接至所述复制子以引起所连接的区段的复制。“复制子”是指充当体内复制的自主单元，即能够在其自身控制下复制的任何遗传元件(例如，质粒、噬菌体、粘粒、染色体、病毒)。术语“载体”包括用于在体外、离体或体内将核酸引入细胞中的病毒和非病毒媒介物。大量载体是本领域已知和使用的，包括例如质粒、经修饰的真核病毒或经修饰的细菌病毒。将多核苷酸插入合适的载体中可通过将适当的多核苷酸片段连接至具有互补粘性末端的选定载体中来完成。

[0150] 可对载体进行工程化以编码选择性标记物或报告基因，所述选择性标记物或报告基因提供已掺入所述载体的细胞的选择或鉴定。选择性标记物或报告基因的表达允许鉴定和/或选择掺入并表达所述载体上含有的其它编码区的宿主细胞。本领域已知和使用的选择性标记物基因的实例包括：提供对氨苄青霉素、链霉素、庆大霉素、卡那霉素、潮霉素、双丙氨膦除草剂、磺胺等的抗性的基因；以及用作表型标记物的基因，即花青素调控基因、异戊基转移酶基因等。本领域中已知和使用的报告基因的实例包括：荧光素酶(Luc)、绿色荧光蛋白(GFP)、氯霉素乙酰转移酶(CAT)、β-半乳糖苷酶(LacZ)、β-葡萄糖醛酸酶(Gus)等。选择性标记物也可被认为是报告基因。

[0151] II.使用方法

[0152] SIRT1调控

[0153] 在一些方面，本公开提供了一种增加有需要的受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达的方法，所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485活性的化合物(即，miR-485抑制剂)。在某些方面，抑制miR-485活性增加受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达。

[0154] 长寿蛋白1(SIRT1)，也称为NAD依赖性去乙酰化酶长寿蛋白-1，是人类中由SIRT1基因编码的蛋白质。SIRT1基因位于人类中10号染色体上(GenBank登录号NC_000010.11的核苷酸67,884,656至67,918,390，正链取向)。SIRT1基因的同义词及其编码蛋白是已知的并且包括“调控蛋白SIR2同源物1”、“沉默接合型信息调控2同源物1”、“SIR2”、“SIR2样蛋白1”、“SIR2L1”、“SIR2α”、“长寿蛋白1型”、“hSIRT1”或“hSIR2”。

[0155] 存在由选择性剪接产生的至少两种已知的人SIRT1蛋白异型体。SIRT1异型体1(UniProt标识符:Q96EB6-1)由747个氨基酸组成，并且已被选择作为规范序列(SEQ ID NO:31)。SIRT1异型体2(也称为“δ-外显子8”)(UniProt标识符:Q96EB6-2)由561个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:454-639:缺失(SEQ ID NO:32)。下表1提供两种SIRT1异型体的序列。

[0156] 表1.SIRT1蛋白异型体

[0157]

异型体1(UniProt：	MADEAALALQPGGSPSAAGADREAASSPAGEPLR KRPRRDGPGLERSPGEPGGAAPEREVPAAARGCP

[0158]

Q96EB6-1) (SEQ ID NO: 31)	GAAAAALWREAEAEAAAAGGEQEAQATAAAGE GDNGPGLQGPSREPPLADNLYDEDDDDEGEEEEE AAAAAIGYRDNLLFGDEIITNGFHSCESDEEDRAS HASSSDWTPRPRIGPYTFVQQHLMIGTDPRTILKD LLPETIPPPELDDMTLWQIVINILSEPPKRKKRKDIN TIEDAVKLLQECKKIIVLTGAGVSVSCGIPDFRSRD GIYARLAVDFPDLPDPQAMFDIEYFRKDPRPFFKF AKEIYPGQFQPSLCHKFIALSDKEGKLLRNYTQNI DTLEQVAGIQRIIQCHGSFATASCLICKYKVDCEA VRGDIFNQVVPRCPRCPADEPLAIMKPEIVFFGENL PEQFHRAMKYDKDEVDLLIVIGSSLKVRPVALIPS SIPHEVPQILINREPLPHLHFDVELLGDCDVIINELC HRLGGEYAKLCCNPVKLSEITEKPPRTQKELAYLS ELPPTPLHVSEDSSSPERTSPPDSSVIVTLLDQAAKS NDDLDVSESKGCMEEKPQEVQTSRNVESIAEQME NPDLKNVGSSTGEKNERTSVAGTVRKCWPNRVA KEQISRRLDGNQYLFLPPNRYIFHGAEVYSDSEDD VLSSSSCGSNSDSGTCQSPSLEEPMEDESEIEEFYN GLEDEPDVPERAGGAGFGTDGDDQEAINEAISVK QEVTDMNYPSNKS
异型体 2 (UniProt：Q96EB6-2) (SEQ ID NO: 32)	MADEAALALQPGGSPSAAGADREAASSPAGEPLR KRPRRDGPGLERSPGEPGGAAPEREVPAAARGCP GAAAAALWREAEAEAAAAGGEQEAQATAAAGE GDNGPGLQGPSREPPLADNLYDEDDDDEGEEEEE AAAAAIGYRDNLLFGDEIITNGFHSCESDEEDRAS HASSSDWTPRPRIGPYTFVQQHLMIGTDPRTILKD LLPETIPPPELDDMTLWQIVINILSEPPKRKKRKDIN TIEDAVKLLQECKKIIVLTGAGVSVSCGIPDFRSRD GIYARLAVDFPDLPDPQAMFDIEYFRKDPRPFFKF AKEIYPGQFQPSLCHKFIALSDKEGKLLRNYTQNI DTLEQVAGIQRIIQCHGSFATASCLICKYKVDCEA VRGDIFNQVVPRCPRCPADEPLAIMKPEIVFFGENL PEQFHRAMKYDKDEVDLLIVIGSSLKVRPVALIPS NQYLFLPPNRYIFHGAEVYSDSEDDVLSSSSCGSN SDSGTCQSPSLEEPMEDESEIEEFYNGLEDEPDVPE RAGGAGFGTDGDDQEAINEAISVKQEVTDMNYPS NKS

[0159] 如本文所用，术语“SIRT1”包括由细胞天然表达的SIRT1的任何变体或异型体。因此，在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加SIRT1异型体1的表达。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加SIRT1异型体2的表达。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加SIRT1异型体1和异型体2两者的表达。除非另外指示，否则异型体1和异型体2两者在本文中统称为“SIRT1”。

[0160] 在一些方面，本公开的miR-485抑制剂使SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达)相比增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％或至少约300％。

[0161] 不受任一种理论的束缚，在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂通过降低miR-485的表达和/或活性来增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达。存在两种已知的miR-485成熟形式：miR-485-3p和miR-485-5p。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p的表达和/或活性。在一些方面，miR-485抑制剂可降低miR-485-5p的表达和/或活性。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p和miR-485-5p两者的表达和/或活性。

[0162] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂使miR-485-3p的表达和/或活性与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中的miR-485-3p表达)相比降低至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或约100％。在某些方面，本文公开的miR-485抑制剂使miR-485-5p的表达和/或活性与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中的miR-485-5p表达)相比降低至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或约100％。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂使miR-485-3p和miR-485-5p两者的表达和/或活性与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中的miR-485-3p和miR-485-5p表达)相比降低至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或约100％。在一些方面，在施用miR-485抑制剂后，miR-485-3p和/或miR-485-5p的表达被完全抑制。

[0163] 如本文所述，本公开的miR-485抑制剂在施用于受试者时可增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达。因此，在一些方面，本公开提供了一种治疗有需要的受试者中与SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的异常(例如，降低)水平相关的tau蛋白病的方法。在某些方面，所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485活性的化合物(即，miR-485抑制剂)，其中所述miR-485抑制剂增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的水平。

[0164] CD36调控

[0165] 如本文所述，申请人已经鉴定人CD36 3'-UTR包含miR-485-3p的靶位点并且miR-485-3p的结合可降低CD36表达(参见例如，实施例7和8)。因此，在一些方面，本公开提供了一种增加有需要的受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的表达的方法，所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485活性的化合物(即，miR-485抑制剂)。在某些方面，抑制miR-485活性增加受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的表达。

[0166] 分化簇36(CD36)也称为血小板糖蛋白4，是人类中由CD36基因编码的蛋白质。CD36基因位于7号染色体上(GenBank登录号NC_000007.14的核苷酸80,602,656至80,679,277，正链取向)。CD36基因的同义词及其编码蛋白是已知的，并且包括“血小板糖蛋白IV”、“脂肪酸转位酶”、“清道夫受体B类成员3”、“糖蛋白88”、“糖蛋白IIIb”、“糖蛋白IV”、“血小板反应蛋白受体”、“GPIIIB”、“PAS IV”、“GP3B”、“GPIV”、“FAT”、“GP4”、“BDPLT10”、“SCARB3”、

“CHDS7”、“PASIV”或“PAS-4”。

[0167] 存在由选择性剪接产生的至少四种已知的人CD36蛋白异型体。CD36异型体1(UniProt标识符:P16671-1)由472个氨基酸组成,并且已被选择作为规范序列(SEQ ID NO:36)。CD36异型体2(也称为“ex8-del”)(UniProt标识符:P16671-2)由288个氨基酸组成,并且与规范序列的区别如下:274-288:SIYAVFESDVNLKGI→ETCVHFTSSFSVCKS;以及289-472:缺失(SEQ ID NO:37)。CD36异型体3(也称为“ex6-7-del”)(UniProt标识符:P16671-3)由433个氨基酸组成,并且与规范序列的区别如下:234-272:缺失(SEQ ID NO:38)。CD36异型体4(也称为“ex4-del”)(UniProt标识符:P16671-4)由412个氨基酸组成,并且与规范序列的区别如下:144-203:缺失(SEQ ID NO:39)。下表2提供四种CD36异型体的序列。

[0168] 表2.CD36蛋白异型体

[0169]

异型体1 (UniProt:P16671-1) (SEQ ID NO:36)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQ KTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTEVYRQFWIFD VQNPQEVMMNSSNIQVKQRGPYTYRVRFLAKEN VTQDAEDNTVSFLQPNGAIFEPSLSVGTEADNFTV LNLAVAAASHIYQNQFVQMILNSLINKSKSSMFQV RTLRELLWGYRDPFLSLVPYPVTTTVGLFYPYNNT ADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYKGKRNLSYWES HCDMINGTDAASFPPFVEKSQVLQFFSSDICRSIYA VFESDVNLKGIPVYRFVLPSKAFASPVENPDNYCF CTEKIISKNCTSYGVLDISKCKEGRPVYISLPHFLYA SPDVSEPIDGLNPNEEEHRTYLDIEPITGFTLQFAKR LQVNLLVKPSEKIQVLKNLKRNYIVPILWLNETGTI GDEKANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVVMFV AFMISYCACRSKTIK
异型体2 (UniProt:P16671-2) (SEQ ID NO:37)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQ KTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTEVYRQFWIFD VQNPQEVMMNSSNIQVKQRGPYTYRVRFLAKEN VTQDAEDNTVSFLQPNGAIFEPSLSVGTEADNFTV LNLAVAAASHIYQNQFVQMILNSLINKSKSSMFQV RTLRELLWGYRDPFLSLVPYPVTTTVGLFYPYNNT ADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYKGKRNLSYWES HCDMINGTDAASFPPFVEKSQVLQFFSSDICRETCV HFTSSFSVCKS
异型体3	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQ

[0170]

(UniProt : P16671-3) (SEQ ID NO: 38)	KTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTEVYRQFWIFD VQNPQEVMMNSSNIQVKQRGPYTYRVRFLAKEN VTQDAEDNTVSFLQPNGAIFEPSLSVGTEADNFTV LNLAVAAASHIYQNQFVQMILNSLINKSKSSMFQV RTLRELLWGYRDPFLSLVPYPVTTTVGLFYPYNNT ADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYKGKRSIYAVFES DVNLKGIPVYRFVLPSKAFASPVENPDNYCFCTEKI ISKNCTSYGVLDISKCKEGRPVYISLPHFLYASPDV SEPIDGLNPNEEEHRTYLDIEPITGFTLQFAKRLQV NLLVKPSEKIQVLKNLKRNYIVPILWLNETGTIGDE KANMFRSQVTGKINLLGLIEMILLSVGVVMFVAF MISYCACRSKTIK
异型体 4 (UniProt : P16671-4) (SEQ ID NO: 39)	MGCDRNCGLIAGAVIGAVLAVFGGILMPVGDLLIQ KTIKKQVVLEEGTIAFKNWVKTGTEVYRQFWIFD VQNPQEVMMNSSNIQVKQRGPYTYRVRFLAKEN VTQDAEDNTVSFLQPNGAIFEPSLSVGTEADNFTV LNLAVAYNNTADGVYKVFNGKDNISKVAIIDTYK GKRNLSYWESHCDMINGTDAASFPPFVEKSQVLQ FFSSDICRSIYAVFESDVNLKGIPVYRFVLPSKAFAS PVENPDNYCFCTEKIISKNCTSYGVLDISKCKEGRP VYISLPHFLYASPDVSEPIDGLNPNEEEHRTYLDIEP ITGFTLQFAKRLQVNLLVKPSEKIQVLKNLKRNYI VPILWLNETGTIGDEKANMFRSQVTGKINLLGLIE MILLSVGVVMFVAFMISYCACRSKTIK

[0171] 如本文所用，术语“CD36”包括由细胞天然表达的CD36的任何变体或异型体。因此，在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加CD36异型体1的表达。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加CD36异型体2的表达。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加CD36异型体3的表达。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加CD36异型体4的表达。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加CD36异型体1和异型体2、和/或异型体3和异型体4、和/或异型体1和异型体4、和/或异型体2和异型体3两者的表达。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可增加所有CD36异型体的表达。除非另外指示，否则异型体1、异型体2、异型体3和异型体4在本文中统称为“CD36”。

[0172] 在一些方面，本公开的miR-485抑制剂使CD36蛋白和/或CD36基因的表达与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中CD36蛋白和/或CD36基因的表达)相比增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％或至少约300％。

[0173] 不受任一种理论的束缚，在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂通过降低miR-485的表达和/或活性来增加CD36蛋白和/或CD36基因的表达。存在两种已知的miR-485成熟形式：miR-485-3p和miR-485-5p。如本文所公开，在一些方面，本公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p的表达和/或活性。在一些方面，miR-485抑制剂可降低miR-485-5p的表达和/

或活性。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p和miR-485-5p两者的表达和/或活性。

[0174] PGC1调控

[0175] 本文提供的公开内容证明本公开的miR-485抑制剂可进一步调控例如患有本文公开的疾病或病症(参见例如实施例3)的受试者中PGC-1α的表达。因此，在一些方面，本公开提供了一种增加有需要的受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的表达的方法，所述方法包括向所述受试者施用抑制miR-485活性的化合物(即，miR-485抑制剂)。在某些方面，抑制miR-485活性增加受试者中PGC-1α蛋白和/或PGC-1α基因的表达。

[0176] 过氧化物酶体增殖物激活受体γ辅激活剂1-α(PGC1-α)，也称为PPARG辅激活剂1α或配体效应调节剂-6，是在人类中由PPARGC1A基因编码的蛋白质。PGC1-α基因位于人类中4号染色体上(GenBank登录号NC_000004.12的核苷酸23,792,021至24,472,905，正链取向)。PGC1-α基因的同义词及其编码蛋白是已知的，并且包括“PPARGC1A”、“LEM6”、“PGC1”、“PGC1A”、“PGC-1v”、“PPARGC1”、“PGC1α”或“PGC-1(α)”。

[0177] 存在由选择性剪接产生的至少九种已知的人PGC1-α蛋白异型体。PGC1-α异型体1(UniProt标识符:Q9UBK2-1)由798个氨基酸组成，并且已被选择作为规范序列(SEQ ID NO:40)。PGC1-α异型体2(也称为“异型体NT-7a”)(UniProt标识符:Q9UBK2-2)由271个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:269-271:DPK→LFL;272-798:缺失(SEQ ID NO:41)。PGC1-α异型体3(也称为“异型体B5”)(UniProt标识符:Q9UBK2-3)由803个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-18:MAWDMCNQDSESVWSDIE→MDETSPRLEEDWKKVLQREAGWQ(SEQ ID NO:42)。PGC1-α异型体4(也称为“异型体B4”)(UniProt标识符:Q9UBK2-4)由786个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-18:MAWDMCNQDSESVWSDIE→MDEGYF(SEQ ID NO:43)。PGC1-α异型体5(也称为“异型体B4-8a”)(UniProt标识符:Q9UBK2-5)由289个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-18:MAWDMCNQDSESVWSDIE→MDEGYF;294-301:LTPPTTPP→VKTNLISK;302-798:缺失(SEQ ID NO:44)。PGC1-α异型体6(也称为“异型体B5-NT”)(UniProt标识符:Q9UBK2-6)由276个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-18:MAWDMCNQDSESVWSDIE→MDETSPRLEEDWKKVLQREAGWQ;269-271:DPK→LFL;272-798:缺失(SEQ ID NO:45)。PGC1-α异型体7(也称为“异型体B4-3ext”)(UniProt标识符:Q9UBK2-7)由138个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-18:MAWDMCNQDSESVWSDIE→MDEGYF;144-150:LKKLLLA→VRTLPTV;151-798:缺失(SEQ ID NO:46)。PGC1-α异型体8(也称为“异型体8a”)(UniProt标识符:Q9UBK2-8)由301个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:294-301:LTPPTTPP→VKTNLISK;302-798:缺失(SEQ ID NO:47)。PGC1-α异型体9(也称为“异型体9”或“L-PGG-1α”)(UniProt标识符:Q9UBK2-9)由671个氨基酸组成，并且与规范序列的区别如下:1-127:缺失(SEQ ID NO:48)。下表3提供九种PGC1-α异型体的序列。

[0178] 表3.PGC1-α蛋白异型体

[0179]

异型体 1 (UniProt：Q9UBK2-1) (SEQ ID NO: 40)	MAWDMCNQDSESVWSDIECAALVGEDQPLCPDLP ELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYN NEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEDGLP SFDALTDGDVTTDNEASPSSMPDGTPPPQEAEEPSL LKKLLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRT NPAIVKTENSWSNKAKSICQQQKPQRRPCSELLKYL TTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKKSHTQSQSQ HLQAKPTTLSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERTLSV ELSGTAGLTPPTTPPHKANQDNPFRASPKLKSSCKT VVPPPSKKPRYSESSGTQGNNSTKKGPEQSELYAQL SKSSVLTGGHEERKTKRPSLRLFGDHDYCQSINSKT EILINISQELQDSRQLENKDVSSDWQGQICSSTDSDQ CYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIRAELNKHFG HPSQAVFDDEADKTGELRDSDFSNEQFSKLPMFINS GLAMDGLFDDSEDESDKLSYPWDGTQSYSLFNVSP SCSSFNSPCRDSVSPPKSLFSQRPQRMRSRSRSFSRH RSCSRSPYSRSRSRSPGSRSSSRSCYYYESSHYRHRT HRNSPLYVRSRSRSPYSRRPRYDSYEEYQHERLKRE EYRREYEKRESERAKQRERQRQKAIEERRVIYVGKI RPDTTRTELRDRFEVFGEIEECTVNLRDDGDSYGFIT YRYTCDAFAALENGYTLRRSNETDFELYFCGRKQF FKSNYADLDSNSDDFDPASTKSKYDSLDFDSLLKEA QRSLRR
异型体 2 (UniProt：Q9UBK2-2) (SEQ ID NO: 41)	MAWDMCNQDSESVWSDIECAALVGEDQPLCPDLP ELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYN NEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEDGLP SFDALTDGDVTTDNEASPSSMPDGTPPPQEAEEPSL LKKLLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRT NPAIVKTENSWSNKAKSICQQQKPQRRPCSELLKYL TTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKKSHTQSQSQ HLQAKPTTLSLPLTPESPNLFL
异型体 3 (UniProt：Q9UBK2-3) (SEQ ID NO: 42)	MDETSPRLEEDWKKVLQREAGWQCAALVGEDQPL CPDLPELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIIS NQYNNEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDE DGLPSFDALTDGDVTTDNEASPSSMPDGTPPPQEAE EPSLLKKLLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNH RIRTNPAIVKTENSWSNKAKSICQQQKPQRRPCSEL LKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKKSHTQS

[0180]

	QSQHLQAKPTTLSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERT LSVELSGTAGLTPPTTPPHKANQDNPFRASPKLKSS CKTVVPPPSKKPRYSESSGTQGNNSTKKGPEQSELY AQLSKSSVLTGGHEERKTKRPSLRLFGDHDYCQSIN SKTEILINISQELQDSRQLENKDVSSDWQGQICSSTD SDQCYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQDQEIRAELNK HFGHPSQAVFDDEADKTGELRDSDFSNEQFSKLPM FINSGLAMDGLFDDSEDESDKLSYPWDGTQSYSLF NVSPSCSSFNSPCRDSVSPPKSLFSQRPQRMRSRSRS FSRHRSCSRSPYSRSRSRSPGSRSSSRSCYYYESSHY RHRTHRNSPLYVRSRSRSPYSRRPRYDSYEEYQHER LKREEYRREYEKRESERAKQRERQRQKAIEERRVIY VGKIRPDTTRTELRDRFEVFGEIEECTVNLRDDGDS YGFITYRYTCDAFAALENGYTLRRSNETDFELYFCG RKQFFKSNYADLDSNSDDFDPASTKSKYDSLDFDSL LKEAQRSLRR
异型体 4 (UniProt : Q9UBK2-4) (SEQ ID NO: 43)	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLD TDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYNNEPSNIFEKIDEEN EANLLAVLTETLDSLPVDEDGLPSFDALTDGDVTTD NEASPSSMPDGTPPPQEAEEPSLLKKLLLAPANTQL SYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNPAIVKTENSWSN KAKSICQQQKPQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTE NRNSSRDKCTSKKKSHTQSQSQHLQAKPTTLSLPLT PESPNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGLTPPTTPP HKANQDNPFRASPKLKSSCKTVVPPPSKKPRYSESS GTQGNNSTKKGPEQSELYAQLSKSSVLTGGHEERK TKRPSLRLFGDHDYCQSINSKTEILINISQELQDSRQL ENKDVSSDWQGQICSSTDSDQCYLRETLEASKQVS PCSTRKQLQDQEIRAELNKHFGHPSQAVFDDEADK TGELRDSDFSNEQFSKLPMFINSGLAMDGLFDDSED ESDKLSYPWDGTQSYSLFNVSPSCSSFNSPCRDSVSP PKSLFSQRPQRMRSRSRSFSRHRSCSRSPYSRSRSRS PGSRSSSRSCYYYESSHYRHRTHRNSPLYVRSRSRS PYSRRPRYDSYEEYQHERLKREEYRREYEKRESER AKQRERQRQKAIEERRVIYVGKIRPDTTRTELRDRF EVFGEIEECTVNLRDDGDSYGFITYRYTCDAFAALE NGYTLRRSNETDFELYFCGRKQFFKSNYADLDSNS DDFDPASTKSKYDSLDFDSLLKEA QRSLRR
异型体 5 (UniProt : Q9UBK2-5) (SEQ ID	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLD TDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYNNEPSNIFEKIDEEN EANLLAVLTETLDSLPVDEDGLPSFDALTDGDVTTD NEASPSSMPDGTPPPQEAEEPSLLKKLLLAPANTQL SYNECSGLSTQNHANHNHRIRTNPAIVKTENSWSN

[0181]

NO: 44)	KAKSICQQQKPQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTE NRNSSRDKCTSKKKSHTQSQSQHLQAKPTTLSLPLT PESPNDPKGSPFENKTIERTLSVELSGTAGVKTNLIS K
异型体 6 (UniProt : Q9UBK2-6) (SEQ ID NO: 45)	MDETSPRLEEDWKKVLQREAGWQCAALVGEDQPL CPDLPELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIIS NQYNNEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDE DGLPSFDALTDGDVTTDNEASPSSMPDGTPPPQEAE EPSLLKKLLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNH RIRTNPAIVKTENSWSNKAKSICQQQKPQRRPCSEL LKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKKSHTQS QSQHLQAKPTTLSLPLTPESPNLFL
异型体 7 (UniProt : Q9UBK2-7) (SEQ ID NO: 46)	MDEGYFCAALVGEDQPLCPDLPELDLSELDVNDLD TDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYNNEPSNIFEKIDEEN EANLLAVLTETLDSLPVDEDGLPSFDALTDGDVTTD NEASPSSMPDGT PPPQEAEEPSLVRTLPTV
异型体 8 (UniProt : Q9UBK2-8) (SEQ ID NO: 47)	MAWDMCNQDSESVWSDIECAALVGEDQPLCPDLP ELDLSELDVNDLDTDSFLGGLKWCSDQSEIISNQYN NEPSNIFEKIDEENEANLLAVLTETLDSLPVDEDGLP SFDALTDGDVTTDNEASPSSMPDGTPPPQEAEEPSL LKKLLLAPANTQLSYNECSGLSTQNHANHNHRIRT NPAIVKTENSWSNKAKSICQQQKPQRRPCSELLKYL TTNDDPPHTKPTENRNSSRDKCTSKKKSHTQSQSQ HLQAKPTTLSLPLTPESPNDPKGSPFENKTIERTLSV ELSGTAGVKTNLISK
异型体 9 (UniProt : Q9UBK2-9) (SEQ ID NO: 48)	MPDGTPPPQEAEEPSLLKKLLLAPANTQLSYNECSG LSTQNHANHNHRIRTNPAIVKTENSWSNKAKSICQQ QKPQRRPCSELLKYLTTNDDPPHTKPTENRNSSRDK CTSKKKSHTQSQSQHLQAKPTTLSLPLTPESPNDPK GSPFENKTIERTLSVELSGTAGLTPPTTPPHKANQDN PFRASPKLKSSCKTVVPPPSKKPRYSESSGTQGNNST KKGPEQSELYAQLSKSSVLTGGHEERKTKRPSLRLF GDHDYCQSINSKTEILINISQELQDSRQLENKDVSSD WQGQICSSTDSDQCYLRETLEASKQVSPCSTRKQLQ DQEIRAELNKHFGHPSQAVFDDEADKTGELRDSDF SNEQFSKLPMFINSGLAMDGLFDDSEDESDKLSYP WDGTQSYSLFNVSPSCSSFNSPCRDSVSPPKSLFSQR PQRMRSRSRSFSRHRSCSRSPYSRSRSRSPGSRSSSR SCYYYESSHYRHRTHRNSPLYVRSRSRSPYSRRPRY DSYEEYQHERLKREEYRREYEKRESERAKQRERQR QKAIEERRVIYVGKIRPDTTRTELRDRFEVFGEIEEC

[0182]

	TVNLRDDGDSYGFITYRYTCDAFAALENGYTLRRS NETDFELYFCGRKQFFKSNYADLDSNSDDFDPAST KSKYDSLDFDS LLKEAQRSLRR

[0183] 如本文所用,术语“PGC1-α”包括由细胞天然表达的PGC1-α的任何变体或异型体。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体1的表达。在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体2的表达。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体1的表达。在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体2的表达。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体3的表达。在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体4的表达。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体5的表达。在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体6的表达。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体7的表达。在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体8的表达。因此,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体9的表达。在其它方面,本文公开的miR-485抑制剂可增加PGC1-α异型体1、异型体2、异型体3、异型体4、异型体5、异型体6、异型体7、异型体8和异型体9的表达。除非另外指示,否则异型体1和异型体2两者在本文中统称为“PGC1-α”。

[0184] 在一些方面,本公开的miR-485抑制剂使PGC1-α蛋白和/或PGC1-α基因的表达与参考(例如,未接受miR-485抑制剂施用的相应受试者中PGC1-α蛋白和/或PGC1-α基因的表达)相比增加至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约100%、至少约150%、至少约200%或至少约300%。

[0185] 不受任一种理论的束缚,在一些方面,本文公开的miR-485抑制剂通过降低miR-485的表达和/或活性来增加PGC1-α蛋白和/或PGC1-α基因的表达。存在两种已知的miR-485成熟形式:miR-485-3p和miR-485-5p。在一些方面,本公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p的表达和/或活性。在一些方面,miR-485抑制剂可降低miR-485-5p的表达和/或活性。在其它方面,本文公开的miR-485抑制剂可降低miR-485-3p和miR-485-5p两者的表达和/或活性。

[0186] 如从本公开中将显而易见的,与异常(例如,降低的)SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平相关的任何tau蛋白病都可用本公开治疗。在一些方面,本公开可用于治疗与异常(例如,降低的)CD36蛋白和/或CD36基因水平相关的任何tau蛋白病。在一些方面,本公开还可用于治疗与异常(例如,降低的)PGC1-α蛋白和/或PGC1-α基因水平相关的tau蛋白病。在一些方面,与此类蛋白质和/或基因的异常(例如,降低的)水平相关的tau蛋白病不是与以下相关的tau蛋白病:阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、自闭症谱系障碍、智力迟钝、癫痫发作、中风、脊髓损伤或它们的任何组合。

[0187] 在一些方面,施用本文公开的miR-485抑制剂可改善与异常(例如,降低的)SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平相关的tau蛋白病的一种或多种症状。在一些方面,施用本文公开的miR-485抑制剂可改善与异常(例如,降低的)CD36蛋白和/或CD36基因水平相关的tau蛋白病的一种或多种症状。在一些方面,施用本文公开的miR-485抑制剂可改善与异常(例如,降低的)PGC1-α蛋白和/或PGC1-α基因水平相关的tau蛋白病的一种或多种症状。此类症状

的非限制性实例在下文描述。如本文所述，与SIRT1、CD36和/或PGC1-α的异常表达相关的tau蛋白病是。因此，在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可改善与tau蛋白病相关的一种或多种症状。症状的非限制性实例包括：行走或进行正常日常活动困难；绊倒和跌倒；四肢无力；言语不清；吞咽困难；肌肉痉挛和抽搐；不恰当的哭、笑或打哈欠；痴呆；认知和行为变化；以及它们的组合。

[0188] 在一些方面，向受试者施用miR-485抑制剂可增加受试者(例如，患有tau蛋白病)的一个或多个肢体的物理强度。例如，在一些方面，与参考(例如，在施用之前受试者中的相应值)相比，受试者抓住物体(例如，悬丝或杆)持续延长的时间段的能力增加。在一些方面，受试者可抓住物体(例如，悬丝或杆)的时间段与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比增加至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0189] 在一些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的相应个体中的疾病发作)相比，向受试者施用本文公开的miR-485抑制剂可延迟疾病发作。在一些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，tau蛋白病的疾病发作延迟至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。在一些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，tau蛋白病的疾病发作延迟至少约10天、至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天、至少约60天、至少约70天、至少约80天、至少约90天、至少约100天、至少约150天、至少约200天、至少约250天、至少约1年、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年或更长时间。

[0190] 在一些方面，与参考(例如，施用前受试者中的认知症状)相比，向受试者施用miR-485抑制剂可改善受试者(例如，患有tau蛋白病)中的一种或多种认知症状。

[0191] 施用本公开的miR-485抑制剂可使受试者中tau蛋白病的一种或多种症状(例如，绊倒、难以用手握住物品、口齿不清、吞咽问题、肌肉痉挛、姿势恶化、难以抬起头、肌肉僵硬或它们的任何组合)的发生或发生风险与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比降低至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％或约100％。

[0192] 在一些方面，施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中清除细胞(例如，神经胶质细胞)的吞噬活性与参考(例如，施用前所述受试者中的吞噬活性)相比增加(例如，通过增加CD36蛋白和/或CD36基因的表达)。在一些方面，施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中神经元的树突棘密度与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0193] 在一些方面，施用本文公开的miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中的神经发生与参考(例如，施用前所述受试者中的神经发生)相比增加(例如，通过增加CD36蛋白和/或CD36基因的表达)。如本文所用，术语“神经发生”是指产生神经元的过程。神经发生涵盖神经干细胞和祖细胞的增殖，这些细胞分化成新的神经细胞类型，以及新细胞的迁移和存活。所述术语意图涵盖在正常发育过程中发生的神经发生，主要是在产前和围产期发育过程中；以及在疾病、损伤或治疗干预后发生的神经细胞再生。成人神经发生也称为“神经”或“神经”再生。在一些方面，施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中的神经发生与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0194] 在一些方面，增加和/或诱导神经发生与神经干细胞和/或祖细胞的增殖、分化、迁移和/或存活增加相关。因此，在一些方面，施用本公开的miR-485抑制剂可增加受试者中神经干细胞和/或祖细胞的增殖。在某些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，神经干细胞和/或祖细胞的增殖增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。在一些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，神经干细胞和/或祖细胞的存活增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0195] 在一些方面，增加和/或诱导神经发生与神经干细胞和/或祖细胞的数量增加相关。在某些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，神经干细胞和/或祖细胞的数量增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0196] 在一些方面，增加和/或诱导神经发生与增加的轴突、树突和/或突触发育相关。在某些方面，与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比，轴突、树突和/或突触发育增加至少约5％、至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约100％、至少约150％、至少约200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0197] 在一些方面，施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中的神经炎症与参考(例如，施用前所述受试者中的神经炎症)相比减少(例如，通过增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达)。在某些方面，施用miR-485抑制剂使受试者(例如，患有tau蛋白病)中的神经炎症与参考(例如，未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比减少至少约5％、至少约10％、至少约15％、至少约20％、至少约25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％或约100％。在一些方面，神经炎症减少包括神经胶质细胞产生减少量的炎症介质。因此，在某些方面，向受试者(例如，患有

tau蛋白病)施用本文公开的miR-485抑制剂使由神经胶质细胞产生的炎症介质的量与参考(例如,未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比减少至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%或约100%。在一些方面,由神经胶质细胞产生的炎症介质包括TNF-α。在一些方面,炎症介质包括IL-1β。在一些方面,由神经胶质细胞产生的炎症介质包括TNF-α和IL-1β两者。

[0198] 在一些方面,施用本文公开的miR-485抑制剂使受试者(例如,患有tau蛋白病)中的自噬增加(例如,通过增加SIRT1蛋白和/或SIRT1基因的表达)。如本文所用,术语"自噬"是指细胞应激反应和负责降解长寿命蛋白质、蛋白质聚集体以及受损细胞器以维持细胞稳态的存活途径。在一些方面,向受试者(例如,患有tau蛋白病)施用本文公开的miR-485抑制剂使自噬与参考(例如,未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比增加至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约100%、至少约150%、至少约200%或至少约300%或更多。

[0199] 如本领域已知的和本文描述的,tau蛋白病患者表现出某些运动和/或非运动症状。例如,与tau蛋白病相关的运动症状的非限制性实例包括肌肉无力(例如,腿无力、难以抓握笔或杯子、难以将手臂举过头顶、用手或手指进行精细运动时笨拙、呼吸困难)、肌肉萎缩、肌束震颤(即,肌肉的短暂、自发、不受控制的抽搐)、痉挛(即,肌肉长时间、无法控制的收缩,从而导致紧张和僵硬)、构音障碍(即,由于无法移动口腔和面部肌肉所致的言语缓慢、不清)、吞咽困难(即,无法吞咽)以及它们的组合。与tau蛋白病相关的非运动症状的非限制性实例包括认知障碍、假性延髓效应(PBA)(即,在社交场合中似乎不适当的笑或哭的不自主和无法控制的发作)或两者。

[0200] 在一些方面,施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如,患有tau蛋白病)中的一种或多种运动症状与参考(例如,施用前所述受试者中的相应运动症状)相比改善。在某些方面,施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如,患有tau蛋白病)中的一种或多种运动症状与参考(例如,未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比改善至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约100%、至少约150%、至少约200%、至少约250%或至少约300%或更多。

[0201] 在一些方面,施用本公开的miR-485抑制剂使受试者(例如,患有tau蛋白病)中的一种或多种非运动症状与参考(例如,施用前所述受试者中的相应非运动症状)相比改善。在某些方面,施用本文公开的miR-485抑制剂使受试者(例如,患有tau蛋白病)中的一种或多种非运动症状与参考(例如,未接受miR-485抑制剂施用的受试者)相比改善至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约100%、至少约150%、至少约

200％、至少约250％或至少约300％或更多。

[0202] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂可通过本领域已知的任何合适的途径施用。在某些方面，miR-485抑制剂通过胃肠外、肌内、皮下、眼部、静脉内、腹膜内、皮内、眶内、脑内、颅内、脑室内、脊柱内、心室内、鞘内、脑池内、囊内、肿瘤内或它们的任何组合施用。

[0203] 在一些方面，本公开的miR-485抑制剂可与一种或多种另外的治疗剂组合使用。在一些方面，同时施用另外的治疗剂和miR-485抑制剂。在某些方面，依序施用另外的治疗剂和miR-485抑制剂。

[0204] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂的施用不会导致任何副作用。在某些方面，本公开的miR-485抑制剂在施用于受试者时不会不利地影响体重。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂在施用于受试者时不会导致死亡率增加或引起病理性异常。

[0205] III.可用于本公开的miRNA-485抑制剂

[0206] 本文公开了能够抑制miR-485活性的化合物(miR-485抑制剂)。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含编码核苷酸分子的核苷酸序列，所述核苷酸分子包含至少一个miR-485结合位点，其中所述核苷酸分子不编码蛋白质。如本文所述，在一些方面，miR-485结合位点与靶miRNA核酸序列(即，miR-485)至少部分互补，使得miR-485抑制剂与miR-485核酸序列杂交。

[0207] 在一些方面，本文公开的miR抑制剂的miR-485结合位点与miR-485的核酸序列具有至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％序列互补性。在某些方面，miR-485结合位点与miR-485的核酸序列完全互补。

[0208] miR-485发夹前体可产生miR-485-5p和miR-485-3p。在本公开的上下文中，“miR-485”涵盖miR-485-5p和miR-485-3p两者，除非另外说明。人成熟miR-485-3p具有序列5'-GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU-3'(SEQ ID NO:1;miRBase登录号MIMAT0002176)。miR-485-3p的5'末端子序列5'-UCAUACA-3'(SEQ ID NO:49)是种子序列。人成熟miR-485-5p具有序列5'-AGAGGCUGGCCGUGAUGAAUUC-3'(SEQ ID NO:33;miRBase登录号MIMAT0002175)。miR-485-5p的5'末端子序列5'-GAGGCUG-3'(SEQ ID NO:50)是种子序列。

[0209] 如本领域技术人员显而易见的，人成熟miR-485-3p与其它物种具有显著序列相似性。例如，小鼠成熟miR-485-3p与人成熟miR-485-3p的不同之处在于5'端和3'端各自的单个氨基酸(即，在5'端具有额外“A”并且在3'端缺失“C”)。小鼠成熟miR-485-3p具有以下序列:5'-AGUCAUACACGGCUCUCCUCUC-3'(SEQ ID NO:34;miRBase登录号MIMAT0003129;下划线部分对应于与人成熟miR-485-3p的重叠)。小鼠成熟miR-485-5p的序列与人的序列同一：5'-agaggcuggccgugaugaauuc-3'(SEQ ID NO:33;miRBase登录号MIMAT0003128)。人成熟miR-485-3p和miR-485-5p与来自其它示例性哺乳动物物种的相应序列的序列比对在图2中提供。由于序列的相似性，在一些方面，本公开的miR-485抑制剂能够结合来自图2中所示的一种或多种物种的miR-485-3p和/或miR-485-5p。在某些方面，本文公开的miR-485抑制剂能够结合来自人和小鼠两者的miR-485-3p和/或miR-485-5p。

[0210] 在一些方面，miR-485结合位点是与miR-485-3p的序列(或其子序列)互补(例如，完全互补)的单链多核苷酸序列。在一些方面，miR-485-3p子序列包含种子序列。因此，在某

些方面，miR-485结合位点与SEQ ID NO:49中所示的核酸序列具有至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％序列互补性。在某些方面，miR-485结合位点与miR-485-3p互补，除了1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个错配。在其它方面，miR-485结合位点与SEQ ID NO:1中所示的核酸序列完全互补。

[0211] 在一些方面，miR-485结合位点是与miR-485-5p的序列(或其子序列)互补(例如，完全互补)的单链多核苷酸序列。在一些方面，miR-485-5p子序列包含种子序列。在某些方面，miR-485结合位点与SEQ ID NO:50中所示的核酸序列具有至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％序列互补性。在某些方面，miR-485结合位点与miR-485-5p互补，除了1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个错配。在其它方面，miR-485结合位点与SEQ ID NO:35中所示的核酸序列完全互补。

[0212] miRNA的种子区域与靶mRNA形成紧密双链体。大多数miRNA与靶mRNA的3'非翻译区(UTR)不完全碱基配对，而miRNA的5'近端“种子”区域提供大部分配对特异性。不受任何理论束缚，据信前九个miRNA核苷酸(涵盖种子序列)提供更大的特异性，而此区域3'的miRNA核糖核苷酸允许较低的序列特异性并因此耐受较高程度的错配碱基配对，其中位置2-7是最重要的。因此，在本公开的特定方面，miR-485结合位点包含在miR-485的种子序列的整个长度上完全互补(即，100％互补)的子序列。

[0213] 可用于本公开上下文中的miRNA序列和miRNA结合序列包括但不限于本文提供的序列表中的那些序列的全部或部分，以及miRNA前体序列或这些miRNA中的一者或多者的互补序列。根据名称涉及特定miRNA或miRNA结合位点的本公开的任何方面也预期涵盖miRNA或其互补序列，其序列与指定miRNA序列的成熟序列或互补序列至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约71％、至少约72％、至少约73％、至少约74％、至少约75％、至少约76％、至少约77％、至少约78％、至少约79％、至少约80％、至少约81％、至少约82％、至少约83％、至少约84％、至少约85％、至少约86％、至少约87％、至少约88％、至少约89％、至少约90％、至少约91％、至少约92％、至少约93％、至少约94％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％同一。

[0214] 在一些方面，本公开的miRNA结合序列可在本文提供的序列表中的那些序列的5'端、3'端或5'端和3'端两者处包含额外的核苷酸，只要经修饰的序列仍然能够与miR-485特异性结合。在一些方面，本公开的miRNA结合序列相对于所提供的序列表中的那些序列可在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个核苷酸上不同，只要经修饰的序列仍然能够与miR-485特异性结合。

[0215] 还特别考虑到本文关于miRNA结合分子或miRNA论述的任何方法和组合物可关于合成miRNA结合分子实施。还应理解，本公开中涉及RNA序列的公开内容同样适用于相应的DNA序列。

[0216] 在一些方面，本公开的miRNA-485抑制剂在所述核苷酸序列的5'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核

苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。在一些方面，miRNA-485抑制剂在所述核苷酸序列的3'包含至少1个核苷酸、至少2个核苷酸、至少3个核苷酸、至少4个核苷酸、至少5个核苷酸、至少6个核苷酸、至少7个核苷酸、至少8个核苷酸、至少9个核苷酸、至少10个核苷酸、至少11个核苷酸、至少12个核苷酸、至少13个核苷酸、至少14个核苷酸、至少15个核苷酸、至少16个核苷酸、至少17个核苷酸、至少18个核苷酸、至少19个核苷酸或至少20个核苷酸。

[0217] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是约6至约30个核苷酸。在某些方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是7个核苷酸。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是8个核苷酸。在一些方面，miR-485抑制剂的长度是9个核苷酸。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂的长度是10个核苷酸。在某些方面，miR-485抑制剂的长度是11个核苷酸。在其它方面，miR-485抑制剂的长度是12个核苷酸。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是13个核苷酸。在某些方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是14个核苷酸。在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂的长度是15个核苷酸。在其它方面，miR-485抑制剂的长度是16个核苷酸。在某些方面，本公开的miR-485抑制剂的长度是17个核苷酸。在一些方面，miR-485抑制剂的长度是18个核苷酸。在一些方面，miR-485抑制剂的长度是19个核苷酸。在某些方面，miR-485抑制剂的长度是20个核苷酸。在其它方面，本公开的miR-485抑制剂的长度是21个核苷酸。在一些方面，miR-485抑制剂的长度是22个核苷酸。

[0218] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂包含与选自SEQ ID NO:2至30的序列至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或约100％同一的核苷酸序列。在某些方面，miR-485抑制剂包含选自由SEQ ID NO:2至30组成的组的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列可任选地包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个错配。

[0219] 在一些方面，miRNA抑制剂包含5'-UGUAUGA-3'(SEQ ID NO:2)、5'-GUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:3)、5'-CGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:4)、5'-CCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:5)、5'-GCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:6)、5'-AGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:7)、5'-GAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:8)、5'-AGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:9)、5'-GAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:10)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:11)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:12)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:13)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:14)或5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGA-3'(SEQ ID NO:15)。

[0220] 在一些方面，miRNA抑制剂具有5'-UGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:16)、5'-GUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:17)、5'-CGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:18)、5'-CCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:19)、5'-GCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:20)、5'-AGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:21)、5'-GAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:22)、5'-AGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:23)、5'-GAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:24)、5'-GGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:25)、5'-AGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:26)、5'-GAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:27)、5'-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:28)、5'-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:29)或5'-AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3'(SEQ ID NO:30)。

[0221] 在一些方面，所述miRNA抑制剂具有选自由以下组成的组的序列:5'-TGTATGA-3'(SEQ ID NO:62)、5'-GTGTATGA-3'(SEQ ID NO:63)、5'-CGTGTATGA-3'(SEQ ID NO:64)、5'-

CCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:65)、5’-GCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:66)、5’-AGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:67)、5’-GAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:68)、5’-AGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:69)、5’-GAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:70)、5’-GGAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:71)、5’-AGGAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:72)、5’-GAGGAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:73)、5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:74)、5’-GAGAGGAGAGCCGTGTATGA-3’(SEQ ID NO:75)、5’-TGTATGAC-3’(SEQ ID NO:76)、5’-GTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:77)、5’-CGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:78)、5’-CCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:79)、5’-GCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:80)、5’-AGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:81)、5’-GAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:82)、5’-AGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:83)、5’-GAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:84)、5’-GGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:85)、5’-AGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:86)、5’-GAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:87)、5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)、5’-GAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:89)和5’-AGAGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:90)。

[0222] 在一些方面，本文公开的miRNA抑制剂(即，miR-485抑制剂)包含与5’-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:28)或5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％或至少约95％同一的核苷酸序列。在一些方面，miRNA抑制剂包含与5’-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:28)或5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)具有至少90％相似性的核苷酸序列。在一些方面，所述miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:28)或5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)，具有一个取代或两个取代。在某些方面，miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:28)或5’-AGAGGAGAGCCGTGTATGAC-3’(SEQ ID NO:88)。在某些方面，miRNA抑制剂包含核苷酸序列5’-AGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:28)。

[0223] 在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含本文公开的序列，例如SEQ ID NO:2至30中的任一个，以及在N末端的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个额外核酸，在C末端的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个额外核酸，或两者。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含本文公开的序列，例如SEQ ID NO:2至30中的任一个，以及在N末端的一种额外核酸和/或在C末端的一个额外核酸。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含本文公开的序列，例如SEQ ID NO:2至30中的任一个，以及在N末端的一个或两个额外核酸和/或在C末端的一个或两个额外核酸。在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含本文公开的序列，例如SEQ ID NO:2至30中的任一个，以及在N末端的一至三个额外核酸和/或在C末端的一至三个额外核酸。在一些方面，miR-485抑制剂包含5’-GAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC-3’(SEQ ID NO:29)。

[0224] 在一些方面，本公开的miR-485抑制剂包含一个miR-485结合位点。在其它方面，本文公开的miR-485抑制剂包含至少两个miR-485结合位点。在某些方面，miR-485抑制剂包含三个miR-485结合位点。在一些方面，miR-485抑制剂包含四个miR-485结合位点。在一些方面，miR-485抑制剂包含五个miR-485结合位点。在某些方面，miR-485抑制剂包含六个或更多个miR-485结合位点。在一些方面，所有的miR-485结合位点是相同的。在一些方面，所有

的miR-485结合位点是不同的。在一些方面，至少一个miR-485结合位点是不同的。在一些方面，所有的miR-485结合位点都是miR-485-3p结合位点。在其它方面，所有的miR-485结合位点都是miR-485-5p结合位点。在其它方面，miR-485抑制剂包含至少一个miR-485-3p结合位点和至少一个miR-485-5p结合位点。

[0225] III.a.经化学修饰的多核苷酸

[0226] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂包含多核苷酸，所述多核苷酸包含至少一个经化学修饰的核苷和/或核苷酸。当本公开的多核苷酸经化学修饰时，所述多核苷酸可被称为“经修饰的多核苷酸”。

[0227] “核苷”是指含有糖分子(例如戊糖或核糖)或其衍生物与有机碱基(例如嘌呤或嘧啶)或其衍生物(在本文中也称为“核碱基”)组合的化合物。“核苷酸”是指包含磷酸酯基团的核苷。经修饰的核苷酸可通过任何有用的方法，例如像化学、酶促或重组地合成，以包括一个或多个经修饰的或非天然的核苷。

[0228] 多核苷酸可包含连接的核苷的一个或多个区。此类区可具有可变主链连键。连键可以是标准磷酸二酯连键，在这种情况下多核苷酸将包含核苷酸的区。

[0229] 本文公开的经修饰的多核苷酸可包含各种不同的修饰。在一些方面，经修饰的多核苷酸含有一种、两种或更多种(任选不同的)核苷或核苷酸修饰。在一些方面，经修饰的多核苷酸可表现出一种或多种合乎需要的性质，例如，与未修饰的多核苷酸相比改进的热稳定性或化学稳定性、降低的免疫原性、降低的降解、与靶微RNA的结合增加、与其它微小RNA或其它分子的非特异性结合降低。

[0230] 在一些方面，本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)经化学修饰。如本文所用，关于多核苷酸，术语“化学修饰”或适当时“经化学修饰的”是指相对于腺苷(A)、鸟苷(G)、尿苷(U)、胸苷(T)或胞苷(C)核糖核苷或脱氧核糖核苷在它们的位置、模式、百分比或群体中的一个或多个方面(包括但不限于其核碱基、糖、主链或它们的任何组合)的修饰。

[0231] 在一些方面，本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)可具有全部或任何同一核苷类型的均一化学修饰，或通过在全部或任何同一核苷类型中的相同起始修饰的向下滴定而产生的修饰群体，或全部或任何同一核苷类型的测量百分比的化学修饰但伴有随机并入。在其它方面，本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)可在整个多核苷酸中具有两种、三种或四种同一核苷类型的均一化学修饰(如所有尿苷和所有胞嘧啶等以相同方式修饰)。

[0232] 修饰的核苷酸碱基配对不仅涵盖标准腺嘌呤-胸腺嘧啶、腺嘌呤-尿嘧啶或鸟嘌呤-胞嘧啶碱基对，而且涵盖在核苷酸和/或包含非标准或修饰的碱基的修饰的核苷酸之间形成的碱基对，其中氢键供体和氢键受体的排列允许非标准碱基与标准碱基之间或两个互补的非标准碱基结构之间的氢键合。这种非标准碱基配对的一个实例是经修饰的核碱基肌苷与腺嘌呤、胞嘧啶或尿嘧啶之间的碱基配对。碱/糖或接头的任何组合可并入本公开的多核苷酸中。

[0233] 本领域技术人员将理解，除非另有说明，否则本申请中列出的多核苷酸序列将在代表性DNA序列中列举“T”，但是当序列代表RNA时，“T”将被取代为“U”。例如，本公开的TD可作为RNA、作为DNA或作为包含RNA和DNA单元两者的杂合分子施用。

[0234] 在一些方面，多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)包含至少两个(例如，2、3、4、5、6、7、8、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、18、20个或更多个)经修饰的核碱基的组合。

[0235] 在一些方面，多核苷酸中的核碱基、糖、主链连键或它们的任何组合被修饰至少约5％、至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％。

[0236] (i)碱基修饰

[0237] 在某些方面，化学修饰在本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)中的核碱基处。在一些方面，至少一个经化学修饰的核苷是经修饰的尿苷(例如，假尿苷(ψ)、2-硫尿苷(s2U)、1-甲基-假尿苷(m1ψ)、1-乙基-假尿苷(e1ψ)或5-甲氧基-尿苷(mo5U))、经修饰的胞嘧啶(例如，5-甲基-胞苷(m5C))、经修饰的腺苷(例如，1-甲基-腺苷(m1A)、N6-甲基-腺苷(m6A)或2-甲基-腺嘌呤(m2A))、经修饰的鸟苷(例如，7-甲基-鸟苷(m7G)或1-甲基-鸟苷(m1G))或它们的组合。

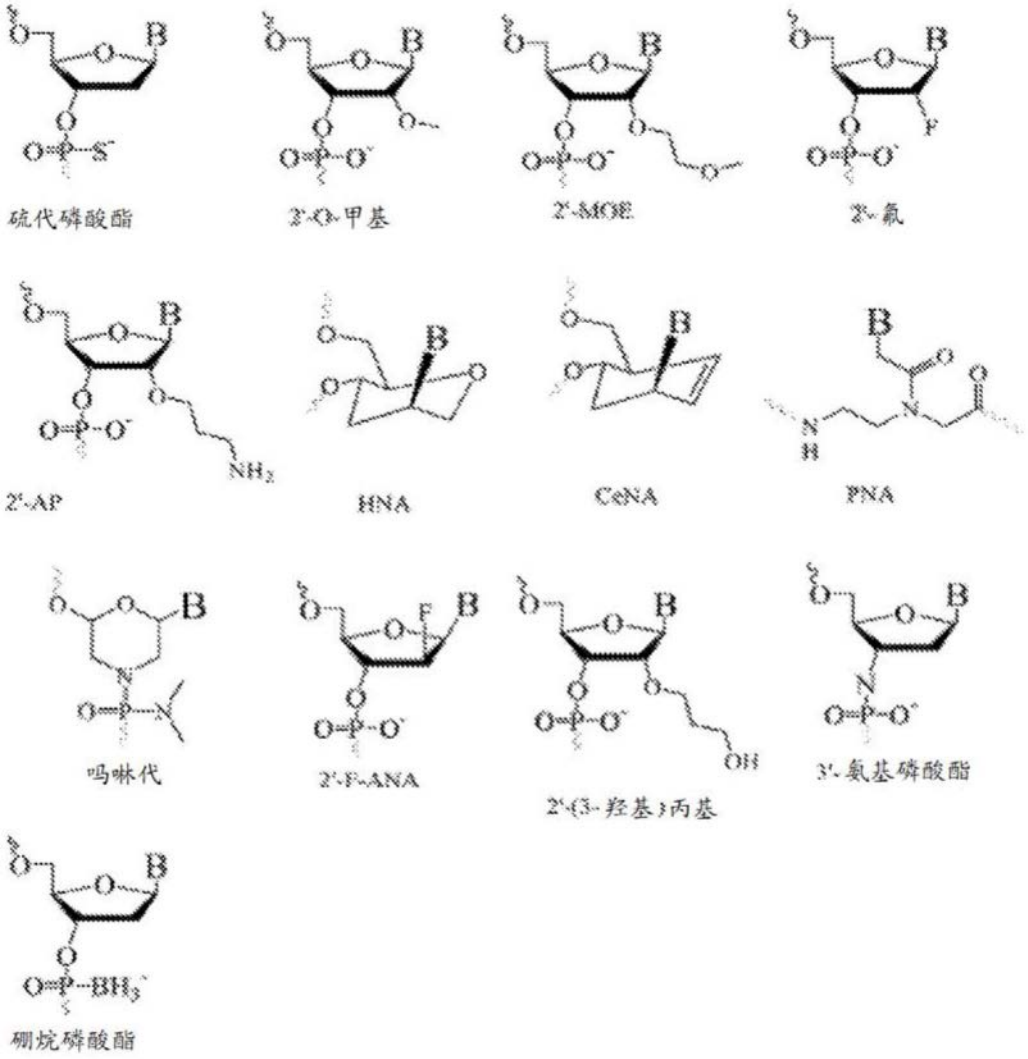
[0238] 在一些方面，对于特定修饰，对本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)进行均一修饰(例如，完全修饰，在整个序列中修饰)。例如，可用统一类型的碱基修饰，例如5-甲基-胞苷(m5C)均一修饰多核苷酸，这意味着多核苷酸序列中的所有胞嘧啶残基都被5-甲基-胞苷(m5C)置换。类似地，可通过用经修饰的核苷(如以上列出的那些中的任一者)置换针对序列中存在的任何类型的核苷残基均一地修饰多核苷酸。

[0239] 在一些方面，本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)包含至少两个(例如，2、3、4个或更多个)经修饰的核碱基的组合。在一些方面，本公开的多核苷酸(例如，miR-485抑制剂)中至少约5％、至少10％、至少15％、至少20％、至少25％、至少约30％、至少约35％、至少约40％、至少约45％、至少约50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％的核碱基类型是经修饰的核碱基。

[0240] (ii)主链修饰

[0241] 在一些方面，本公开的多核苷酸(即，miR-485抑制剂)可包含核苷之间的任何有用的连键。可用于本公开的组合物的此类连键(包括主链修饰)包括但不限于以下：3'-亚烷基膦酸酯、3'-氨基氨基磷酸酯、含烯烃的主链、氨基烷基氨基磷酸酯、氨基烷基磷酸三酯、硼烷磷酸酯、$-CH_2-O-N(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、手性膦酸酯、手性硫代磷酸酯、甲酰基和硫代甲酰基主链、亚甲基(甲基亚氨基)、亚甲基甲酰基和硫代甲酰基主链、亚甲基亚氨基和亚甲基肼基主链、吗啉代连键、$-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$、具有杂原子核苷间连键的寡核苷、次膦酸酯、氨基磷酸酯、二硫代磷酸酯、硫代磷酸酯核苷间连键、硫代磷酸酯、磷酸三酯、PNA、硅氧烷主链、氨基磺酸酯主链、硫化亚砜和砜主链、磺酸酯和磺酰胺主链、硫羰基烷基膦酸酯、硫羰基烷基磷酸三酯以及硫羰基氨基磷酸酯。

[0242]



[0243] 在一些方面,以上公开的主链连键的存在增加本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)的稳定性和对降解的抗性。

[0244] 在一些方面,本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)中至少约5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或100%的主链连键经修饰(例如,它们全部是硫代磷酸酯)。

[0245] 在一些方面,可包含在本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)中的主链修饰包括二氨基磷酸酯吗啉代低聚物(PMO)和/或硫代磷酸酯(PS)修饰。

[0246] (iii)糖修饰

[0247] 可并入本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)中的经修饰的核苷和核苷酸可在核酸的糖上进行修饰。在一些方面,糖修饰增加miR-485抑制剂与miR-485核酸序列结合的亲和力。在miR-485抑制剂中并入增强亲和力的核苷酸类似物(如LNA或2'-取代的糖)可减小miR-485抑制剂的长度和/或大小。

[0248] 在一些方面,本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)中至少约5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约

50％、至少约55％、至少约60％、至少约65％、至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％、至少约99％或100％的核苷酸含有糖修饰(例如,LNA)。

[0249] 在一些方面,本公开的多核苷酸中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21或22个核苷酸单元是糖修饰的(例如,LNA)。

[0250] 一般来说,RNA包括糖基核糖,所述糖基核糖是具有氧的5元环。示例性、非限制性的修饰核苷酸包括核糖中的氧的置换(例如,用S、Se或亚烷基如亚甲基或亚乙基置换);添加双键(例如,以便用环戊烯基或环己烯基置换核糖);核糖的环缩反应(例如,以便形成环丁烷或环氧丙烷的4元环);核糖的扩环反应(例如,以便形成具有额外碳或杂原子的也具有氨基磷酸酯主链的6元或7元环,如对于失水己糖醇、阿卓糖醇、甘露醇、环己烷基、环己烯基以及吗啉代来说);多环形式(例如,三环;以及"非锁定"形式,如乙二醇核酸(GNA)(例如,R-GNA或S-GNA,其中核糖被连接至磷酸二酯键的乙二醇单元置换)、苏糖核酸(TNA,其中核糖被α-L-苏型呋喃糖基-(3′→2′)置换),和肽核酸(PNA,其中2-氨基-乙基-甘氨酸连键置换核糖和磷酸二酯主链)。糖基团还可含有一个或多个相比于核糖中相应碳的构型,具有相反立体化学构型的碳。因此,多核苷酸分子可包括含有例如阿拉伯糖作为糖的核苷酸。

[0251] 核糖的2'羟基(OH)可被多个不同的取代基修饰或置换。2'-位置处的示例性取代包括但不限于H、卤基、任选取代的C_{1-6}烷基;任选取代的C_{1-6}烷氧基;任选取代的C_{6-10}芳氧基;任选取代的C_{3-8}环烷基;任选取代的C_{3-8}环烷氧基;任选取代的C_{6-10}芳氧基;任选取代的C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基,任选取代的C_{1-12}(杂环基)氧基;糖(例如,核糖、戊糖或本文所述的任何糖);聚乙二醇(PEG),$-O(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR$,其中R是H或任选取代的烷基,并且n是0至20(例如,0至4、0至8、0至10、0至16、1至4、1至8、1至10、1至16、1至20、2至4、2至8、2至10、2至16、2至20、4至8、4至10、4至16以及4至20)的整数;"锁"核酸(LNA),其中2'-羟基通过C_{1-6}亚烷基或C_{1-6}亚杂烷基桥连接至同一核糖的4'-碳,其中示例性桥包括亚甲基、亚丙基、醚、氨基桥、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基和氨基酸。

[0252] 在一些方面,本公开的多核苷酸(即,mir-485抑制剂)中存在的核苷酸类似物包含例如2'-O-烷基-RNA单元、2'-OMe-RNA单元、2'-O-烷基-SNA、2'-氨基-DNA单元、2'-氟-DNA单元、LNA单元、阿拉伯核酸(ANA)单元、2'-氟-ANA单元、HNA单元、INA(嵌入核酸)单元、2'MOE单元或它们的任何组合。在一些方面,LNA是例如氧基-LNA(如β-D-氧基-LNA或α-L-氧基-LNA)、氨基-LNA(如β-D-氨基-LNA或α-L-氨基-LNA)、硫代-LNA(如β-D-硫代O-LNA或α-L-硫代-LNA)、ENA(如β-D-ENA或α-L-ENA)或它们的任何组合。在其它方面,可包含在本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)中的核苷酸类似物包括锁定核酸(LNA)、解锁核酸(UNA)、阿拉伯核酸(ABA)、桥联核酸(BNA)和/或肽核酸(PNA)。

[0253] 在一些方面,本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)可包含经修饰的RNA核苷酸类似物(例如,LNA)和DNA单元两者。在一些方面,miR-485抑制剂是缺口聚物(gapmer)。参见例如,美国专利号8,404,649;8,580,756;8,163,708;9,034,837;所述专利全部以引用的方式整体并入本文。在一些方面,miR-485抑制剂是micromir。参见美国专利申请公布号US20180201928,其以引用的方式整体并入本文。

[0254] 在一些方面,本公开的多核苷酸(即,miR-485抑制剂)可包含修饰以防止被核酸内切酶和核酸外切酶快速降解。修饰包括但不限于例如(a)末端修饰,例如5'端修饰(磷酸化、

去磷酸化、缀合、反向连接等)、3'端修饰(缀合、DNA核苷酸、反向连接等);(b)碱基修饰,例如用修饰的碱基、稳定性碱基、去稳定性碱基或与扩增的配偶体库碱基配对的碱基、或缀合碱基置换;(c)糖修饰(例如,在2'位置或4'位置)或糖的置换;以及(d)核苷间连键修饰,包括磷酸二酯连键的修饰或置换。

[0255] IV.载体和递送系统

[0256] 在一些方面,本公开的miR-485抑制剂可使用本领域已知的任何相关的递送系统施用于例如患有与异常(例如降低的)SIRT1蛋白和/或SIRT1基因水平相关的tau蛋白病的受试者。在某些方面,递送系统是载体。因此,在一些方面,本公开提供了包含本公开的miR-485抑制剂的载体。

[0257] 在一些方面,载体是病毒载体。在一些方面,病毒载体是腺病毒载体或腺相关病毒载体。在某些方面,病毒载体是具有血清型AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或它们的任何组合的AAV。在一些方面,腺病毒载体是第三代腺病毒载体。ADEASY™是迄今为止最流行的产生腺病毒载体构建体的方法。所述系统由两种类型的质粒组成:穿梭(或转移)载体和腺病毒载体。将目标转基因克隆到穿梭载体中,验证并用限制酶PmeI线性化。然后将此构建体转化到ADEASIER-1细胞中,所述细胞是含有PADEASY™的BJ5183大肠杆菌细胞。PADEASY™是含有病毒生产所必需的腺病毒基因的约33Kb的腺病毒质粒。穿梭载体和腺病毒质粒具有匹配的左和右同源臂,这有助于转基因同源重组到腺病毒质粒中。也可将具有超螺旋PADEASY™的标准BJ5183和穿梭载体共同转化,但这种方法导致非重组腺病毒质粒的背景较高。然后验证重组腺病毒质粒的大小和适当的限制性消化模式,以确定转基因已插入到腺病毒质粒中,并且没有发生其它重组模式。一旦验证,就将重组质粒用PacI线性化,以产生由ITR侧接的线性dsDNA构建体。将293或911细胞用线性化构建体转染,并且约7-10天后可收获病毒。除了这方法外,在提交本申请时本领域中已知的用于产生腺病毒载体构建体的其它方法可用于实践本文公开的方法。

[0258] 在一些方面,病毒载体是逆转录病毒载体,例如,慢病毒载体(例如,第三代或第四代慢病毒载体)。慢病毒载体通常在瞬时转染系统中产生,其中用三种单独的质粒表达系统转染细胞系。这些包括转移载体质粒(HIV原病毒的部分)、包装质粒或构建体以及具有不同病毒的异源包膜基因(env)的质粒。将载体的三种质粒组分放入包装细胞中,然后将所述包装细胞插入HIV外壳中。载体的病毒部分含有插入序列,因此病毒不能在细胞系统内复制。当前的第三代慢病毒载体仅编码九种HIV-1蛋白中的三种(Gag、Pol、Rev),它们从单独质粒中表达,以避免重组介导的有复制能力的病毒的产生。在第四代慢病毒载体中,逆转录病毒基因组被进一步减少(参见例如,TAKARA®LENTI-X™第四代包装系统)。

[0259] 本领域已知的任何AAV载体均可用于本文公开的方法中。AAV载体可包含已知载体或者可包含其变体、片段或融合物。在一些方面,AAV载体选自由以下组成的组:AAV 1型(AAV1)、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、牛AAV、虾AVV、蛇AVV以及它们的任何组合。

[0260] 在一些方面,AAV载体源自选自由以下组成的组的AAV载体:AAV1、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、绵羊AAV、虾AVV、蛇AVV以及

它们的任何组合。

[0261] 在一些方面，AAV载体是源自选自由以下组成的组的至少两种AAV载体的嵌合载体：AAV1、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、绵羊AAV、虾AVV、蛇AVV以及它们的任何组合。

[0262] 在某些方面，AAV载体包含本领域已知的至少两种不同AAV载体的区域。

[0263] 在一些方面，AAV载体包含来自第一AAV(例如，AAV1、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、绵羊AAV、虾AVV、蛇AVV或它们的任何衍生物)的反向末端重复序列和来自第二AAV(例如，AAV1、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、绵羊AAV、虾AVV、蛇AVV或它们的任何衍生物)的第二反向末端重复序列。

[0264] 在一些方面，AVV载体包含选自由以下组成的组的AAV载体的一部分：AAV1、AAV2、AAV3A、AVV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AVV9、AVV10、AVV11、AVV12、AVV13、AAVrh.74、禽AAV、牛AAV、犬AAV、马AAV、山羊AVV、灵长类动物AAV、非灵长类动物AAV、绵羊AAV、虾AVV、蛇AVV以及它们的任何组合。在一些方面，AAV载体包含AAV2。

[0265] 在一些方面，AVV载体包含剪接受体位点。在一些方面，AVV载体包含启动子。本领域已知的任何启动子均可用于本公开的AAV载体中。在一些方面，启动子是RNA Pol III启动子。在一些方面，RNA Pol III启动子选自由以下组成的组：U6启动子、H1启动子、7SK启动子、5S启动子、腺病毒2(Ad2)VAI启动子以及它们的任何组合。在一些方面，启动子是巨细胞病毒立即早期基因(CMV)启动子、EF1a启动子、SV40启动子、PGK1启动子、Ubc启动子、人β肌动蛋白启动子、CAG启动子、TRE启动子、UAS启动子、Ac5启动子、多角体启动子、CaMKIIa启动子、GAL1启动子、GAL10启动子、TEF启动子、GDS启动子、ADH1启动子、CaMV35S启动子或Ubi启动子。在一个具体方面，启动子包括U6启动子。

[0266] 在一些方面，AAV载体包含组成型活性启动子(组成型启动子)。在一些方面，组成型启动子选自由以下组成的组：次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)、腺苷脱氨酶、丙酮酸激酶、β-肌动蛋白启动子、巨细胞病毒(CMV)、猿病毒(例如，SV40)、乳头瘤病毒、腺病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)、劳斯肉瘤病毒、逆转录病毒长末端重复序列(LTR)、鼠干细胞病毒(MSCV)和单纯疱疹病毒的胸苷激酶启动子。

[0267] 在一些方面，启动子是诱导型启动子。在一些方面，诱导型启动子是组织特异性启动子。在某些方面，组织特异性启动子驱动AVV载体的编码区在神经元、神经胶质细胞或在神经元和神经胶质细胞两者中的转录。

[0268] 在一些方面，AVV载体包含一个或多个增强子。在一些方面，一个或多个增强子单独或与本文公开的启动子一起存在于AAV中。在一些方面，AAV载体包含3'UTR poly(A)尾序列。在一些方面，3'UTR poly(A)尾序列选自由以下组成的组：bGH poly(A)、肌动蛋白poly(A)、血红蛋白poly(A)以及它们的任何组合。在一些方面，3'UTR poly(A)尾序列包括bGH poly(A)。

[0269] 在一些方面，本文公开的miR-485抑制剂与递送剂一起施用。可使用的递送剂的非

限制性实例包括类脂质、脂质体、脂质复合物、脂质纳米颗粒、聚合化合物、肽、蛋白质、细胞、纳米颗粒模拟物、纳米管、胶束或缀合物。

[0270] 因此，在一些方面，本公开还提供了包含本公开的miRNA抑制剂(即，miR-485抑制剂)和递送剂的组合物。在一些方面，所述递送剂包含阳离子载体单元，所述阳离子载体单元包含

[0271] [WP]-L1-[CC]-L2-[AM] (式I)

[0272] 或

[0273] [WP]-L1-[AM]-L2-[CC] (式II)

[0274] 其中

[0275] WP是水溶性生物聚合物部分；

[0276] CC是带正电荷的载体部分；

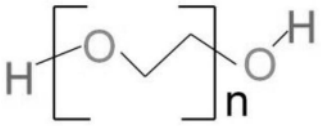
[0277] AM是佐剂部分；并且，

[0278] L1和L2独立地是任选的接头，并且

[0279] 其中当以约1:1的离子比率与核酸混合时，所述阳离子载体单元形成胶束。

[0280] 在一些方面，包含本公开的miRNA抑制剂(即，miR-485抑制剂)的组合物通过离子键与阳离子载体单元相互作用。

[0281] 在一些方面，所述水溶性聚合物包括聚(烷二醇)、聚(氧乙基化多元醇)、聚(烯烃醇)、聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(羟烷基甲基丙烯酰胺)、聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)、聚(糖类)、聚(α-羟基酸)、聚(乙烯醇)、聚甘油、聚磷腈、聚噁唑啉(“POZ”)聚(N-丙烯酰吗啉)或它们的任何组合。在一些方面，所述水溶性聚合物包括聚乙二醇(“PEG”)、聚甘油或聚(丙二醇)(“PPG”)。在一些方面，所述水溶性聚合物包含：

[0282] 

，(式 III)，

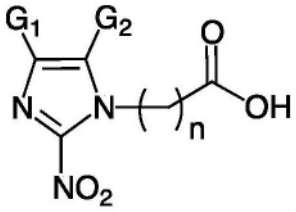
[0283] 其中n是1-1000。

[0284] 在一些方面，n是至少约110、至少约111、至少约112、至少约113、至少约114、至少约115、至少约116、至少约117、至少约118、至少约119、至少约120、至少约121、至少约122、至少约123、至少约124、至少约125、至少约126、至少约127、至少约128、至少约129、至少约130、至少约131、至少约132、至少约133、至少约134、至少约135、至少约136、至少约137、至少约138、至少约139、至少约140或至少约141。在一些方面，n是约80至约90、约90至约100、约100至约110、约110至约120、约120至约130、约140至约150、约150至约160。

[0285] 在一些方面，所述水溶性聚合物是直链的、支链的或树枝状的。在一些方面，所述阳离子载体部分包含一个或多个碱性氨基酸。在一些方面，所述阳离子载体部分包含至少三个、至少四个、至少五个、至少六个、至少七个、至少八个、至少九个、至少十个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个、至少19个、至少20个、至少21个、至少22个、至少23个、至少24个、至少25个、至少26个、至少27个、至少28个、至少29个、至少30个、至少31个、至少32个、至少33个、至少34个、至少35个、至少36个、至少37个、至少38个、至少39个、至少40个、至少41个、至少42个、至少43个、至少44个、至少45个、

至少46个、至少47个、至少48个、至少49个或至少50个碱性氨基酸。在一些方面，所述阳离子载体部分包含约30至约50个碱性氨基酸。在一些方面，所述碱性氨基酸包括精氨酸、赖氨酸、组氨酸或它们的任何组合。在一些方面，所述阳离子载体部分包含约40个赖氨酸单体。

[0286] 在一些方面，所述佐剂部分能够调节免疫应答、炎症应答和/或组织微环境。在一些方面，所述佐剂部分包含咪唑衍生物、氨基酸、维生素或它们的任何组合。在一些方面，所述佐剂部分包含：

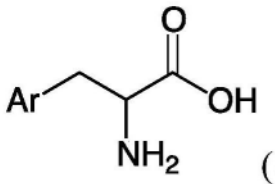
[0287] 

，（式 IV），

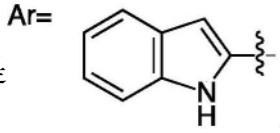
[0288] 其中G1和G2各自是H、芳族环或1-10烷基，或者G1和G2一起形成芳族环，并且其中n是1-10。

[0289] 在一些方面，所述佐剂部分包含硝基咪唑。在一些方面，所述佐剂部分包含甲硝唑、替硝唑、尼莫唑、地美硝唑、普瑞玛尼、奥硝唑、美格唑、阿扎硝唑、苄硝唑或它们的任何组合。在一些方面，所述佐剂部分包含氨基酸。

[0290] 在一些方面，所述佐剂部分包含

[0291] 

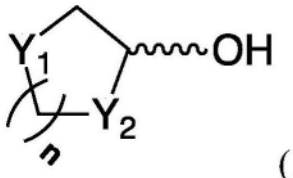
（式 V），

[0292] 其中Ar是 

，并且

[0293] 其中Z1和Z2各自是H或OH。

[0294] 在一些方面，所述佐剂部分包含维生素。在一些方面，所述维生素包含环状环或环状杂原子环和羧基或羟基。在一些方面，所述维生素包含：

[0295] 

（式 VI），

[0296] 其中Y1和Y2各自是C、N、O或S，并且其中n是1或2。

[0297] 在一些方面，所述维生素选自由以下组成的组：维生素A、维生素B1、维生素B2、维生素B3、维生素B6、维生素B7、维生素B9、维生素B12、维生素C、维生素D2、维生素D3、维生素E、维生素M、维生素H以及它们的任何组合。在一些方面，所述维生素是维生素B3。

[0298] 在一些方面，所述佐剂部分包含至少约两个、至少约三个、至少约四个、至少约五个、至少约六个、至少约七个、至少约八个、至少约九个、至少约十个、至少约11个、至少约12个、至少约13个、至少约14个、至少约15个、至少约16个、至少约17个、至少约18个、至少约19

个或至少约20个维生素B3。在一些方面,所述佐剂部分包含约10个维生素B3。

[0299] 在一些方面,所述组合物包含具有约120至约130个PEG单元的水溶性生物聚合物部分、包含具有约30至约40个赖氨酸的聚赖氨酸的阳离子载体部分和具有约5至约10个维生素B3的佐剂部分。

[0300] 在一些方面,所述组合物包含(i)具有约100至约200个PEG单元的水溶性生物聚合物部分;(ii)具有胺基团的约30至约40个赖氨酸(例如,约32个赖氨酸);(iii)约15至20个赖氨酸,各自具有硫醇基团(例如,约16个赖氨酸,各自具有硫醇基团);以及(iv)与维生素B3融合的约30至40个赖氨酸(例如,约32个赖氨酸,各自与维生素B3融合)。在一些方面,所述组合物还包含与水溶性聚合物连接的靶向部分,例如LAT1靶向配体,例如苯丙氨酸。在一些方面,所述组合物中的硫醇基团形成二硫键。

[0301] 在一些方面,所述组合物包含(1)胶束,所述胶束包含(i)约100至约200个PEG单元;(ii)具有胺基团的约30至约40个赖氨酸(例如,约32个赖氨酸);(iii)约15至20个赖氨酸,各自具有硫醇基团(例如,约16个赖氨酸,各自具有硫醇基团)和(iv)与维生素B3融合的约30至40个赖氨酸(例如,约32个赖氨酸,各自与维生素B3融合),以及(2)miR485抑制剂(例如,SEQ ID NO:30),其中所述miR485抑制剂被包封在所述胶束内。在一些方面,所述组合物还包含与PEG单元连接的靶向部分,例如LAT1靶向配体,例如苯丙氨酸。在一些方面,所述胶束中的硫醇基团形成二硫键。

[0302] 本公开还提供了包含本公开的miRNA抑制剂(即,miR-485抑制剂,例如,SEQ ID NO:30)的胶束,其中所述miRNA抑制剂和递送剂彼此缔合。

[0303] 在一些方面,所述缔合是共价键、非共价键或离子键。在一些方面,当在溶液中与本文公开的miR-485抑制剂混合时,阳离子载体单元的阳离子载体部分的正电荷足以形成胶束,其中所述溶液中阳离子载体单元的阳离子载体部分的正电荷与miR-485抑制剂(或包含所述抑制剂的载体)的负电荷的总离子比率是约1:1。

[0304] 在一些方面,阳离子载体单元能够保护本公开的miRNA抑制剂(即,miR-485抑制剂)免于酶促降解。参见2020年12月30日公布的PCT公布号WO2020/261227,所述公布以引用的方式整体并入本文。

[0305] V.药物组合物

[0306] 在一些方面,本公开还提供了适合施用于受试者的包含本文公开的miR-485抑制剂(例如,包含miR-485抑制剂的多核苷酸或载体)的药物组合物。所述药物组合物通常包含本文所述的miR-485抑制剂(例如,多核苷酸或载体)和呈适合施用于受试者的形式的药学上可接受的赋形剂或载体。药学上可接受的赋形剂或载体部分地由所施用的特定组合物以及由用于施用组合物的特定方法决定。

[0307] 因此,存在多种合适的药物组合物制剂,所述药物组合物制剂包含本公开的miR-485抑制剂。(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pa.第18版(1990))。药物组合物通常被配制为无菌并且完全遵循美国食品与药品管理局的所有良好生产规范(GMP)条例。

[0308] VI.药盒

[0309] 本公开还提供了药盒或制造产品,所述药盒或制造产品包括本公开的miRNA抑制剂(例如,本文公开的多核苷酸、载体或药物组合物)和任选的使用说明书,例如,根据本文

公开的方法的使用说明书。在一些方面，所述药盒或制造产品包括在一个或多个容器中的miR-485抑制剂(例如，本公开的载体(例如AAV载体)、多核苷酸或药物组合物)。在一些方面，所述药盒或制造产品包括miR-485抑制剂(例如，本公开的载体(例如AAV载体)、多核苷酸或药物组合物)和手册。本领域技术人员将容易地认识到，本公开的miR-485抑制剂(例如，本公开的载体、多核苷酸和药物组合物或它们的组合)可容易地并入本领域熟知的已确定的药盒形式之一中。

[0310] 通过说明而不是通过限制的方式提供以下实例。

[0311] 实施例

[0312] 实施例1:miR-485抑制剂的制备

[0313] (a)炔烃修饰的酪氨酸的合成:产生炔烃修饰的酪氨酸作为用于合成阳离子载体单元的组织特异性靶向部分(TM，参见图9)以将本公开的胶束引导至BBB中的LAT1转运蛋白的中间体。

[0314] 将N-(叔丁氧基羰基)-L-酪氨酸甲酯(Boc-Tyr-OMe)(0.5g，1.69mmol)和K_2CO_3(1.5当量，2.54mmol)于乙腈(4.0ml)中的混合物逐滴添加至炔丙基溴(1.2当量，2.03mmol)。将反应混合物在60下加热过夜。反应后，使用水:乙酸乙酯(EA)萃取反应混合物。然后，使用盐水溶液洗涤有机层。将粗物质通过快速柱(于己烷10％中的EA)纯化。接下来，将所得产物溶解于1,4-二噁烷(1.0ml)和6.0M HCl(1.0ml)中。将反应混合物在100℃下加热过夜。接下来，通过EA除去并提取二噁烷。将NaOH水溶液(0.5M)添加至混合物中直至pH值变为7。通过蒸发器浓缩反应物并在0下以12,000rpm离心。用去离子水洗涤沉淀并冻干。

[0315] (b)聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸)(PEG-PLL)的合成:此合成步骤产生了本公开的阳离子载体单元的水溶性生物聚合物(WP)和阳离子载体(CC)(参见图9)。

[0316] 通过Lys(TFA)-NCA与作为大分子引发剂的单甲氧基PEG(MeO-PEG)的开环聚合合成聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸)。简言之，将MeO-PEG(600mg，0.12mmol)和Lys(TFA)-NCA(2574mg，9.6mmol)分别溶解于含有1M硫脲和DMF(或NMP)的DMF中。通过微型注射器将Lys(TFA)-NCA溶液滴入MeO-PEG溶液中，并将反应混合物在37下搅拌4天。用氩气和真空吹扫反应瓶。所有反应均在氩气氛中进行。反应后，将混合物沉淀到过量的乙醚中。将沉淀物重新溶解于甲醇中并再次沉淀到冷乙醚中。然后将其过滤，并在真空中干燥后获得白色粉末。对于PEG-PLL(TFA)中TFA基团的脱保护，遵循下一步骤。

[0317] 将MeO-PEG-PLL(TFA)(500mg)溶解于甲醇(60mL)中，并在搅拌下将1N NaOH(6mL)滴入聚合物溶液中。将混合物在搅拌下在37下保持1天。将反应混合物用10mM HEPES和蒸馏水透析4次。冻干后得到白色PEG-PLL粉末。

[0318] (b)叠氮基-聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸))(N_3-PEG-PLL)的合成:此合成步骤产生了本公开的阳离子载体单元的水溶性生物聚合物(WP)和阳离子载体(CC)(参见图9)。

[0319] 叠氮基-聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸)通过Lys(TFA)-NCA与叠氮基-PEG(N_3-PEG)的开环聚合合成。简言之，将N_3-PEG(300mg，0.06mmol)和Lys(TFA)-NCA(1287mg，4.8mmol)分别溶解于含有1M硫脲和DMF(或NMP)的DMF中。通过微型注射器将Lys(TFA)-NCA溶液滴入N_3-PEG溶液中，并将反应混合物在37下搅拌4天。用氩气和真空吹扫反应瓶。所有反应均在氩气氛中进行。反应后，将混合物沉淀到过量的乙醚中。将沉淀物重新溶解于甲醇中并再次沉淀到冷乙醚中。然后将其过滤，并在真空中干燥后获得白色粉末。对于PEG-PLL(TFA)中

TFA基团的脱保护,遵循下一步骤。

[0320] 将N_3-PEG-PLL(500mg)溶解于甲醇(60mL)中,并在搅拌下将1NNaOH(6mL)滴入聚合物溶液中。将混合物在搅拌下在37下保持1天。将反应混合物用10mM HEPES和蒸馏水透析4次。冻干后得到白色N_3-PEG-PLL粉末。

[0321] (c)(甲氧基或)叠氮基-聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸/烟酰胺/巯基丙酰胺)(N_3-PEG-PLL(Nic/SH))的合成:在此步骤中,将组织特异性佐剂部分(AM,参见图9)连接至本公开的阳离子载体单元的WP-CC组分。阳离子载体单元中使用的组织特异性佐剂部分(AM)是烟酰胺(维生素B3)。此步骤将产生图9中描绘的阳离子载体单元的WP-CC-AM组分。

[0322] 叠氮基-聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸/烟酰胺/巯基丙酰胺)(N_3-PEG-PLL(Nic/SH))在EDC/NHS存在下通过N_3-PEG-PLL和烟酸的化学改性合成。将N_3-PEG-PLL(372mg,25.8μmol)和烟酸(556.7mg,针对PEG-PLL的NH2 1.02当量)分别溶解于去离子水和甲醇(1:1)的混合物中。EDC·HCl(556.7mg,针对N_3-PEG-PLL的NH_2 1.5当量)添加至烟酸溶液中,并将NHS(334.2mg,针对PEG-PLL的NH2 1.5当量)逐步添加至混合物中。

[0323] 将反应混合物添加至N_3-PEG-PLL溶液中。将反应混合物在搅拌下保持在37持续16小时。16小时后,将3,3'-二硫代二丙酸(36.8mg,0.1当量)溶解于甲醇中,将EDC·HCl(40.3mg,0.15当量)和NHS(24.2mg,0.15当量)各自溶解于去离子水中。然后,将NHS和EDC·HCl依次添加至3,3'-二硫代二丙酸溶液中。添加粗N_3-PEG-PLL(Nic)溶液后,将混合物溶液在37下搅拌4小时。

[0324] 为了纯化,将混合物用甲醇透析2小时,添加DL-二硫苏糖醇(DTT,40.6mg,0.15当量),然后激活30分钟。

[0325] 为了除去DTT,将混合物依次用甲醇、去离子水中的50%甲醇、去离子水透析。

[0326] d)苯丙氨酸-聚(乙二醇)-b-聚(L-赖氨酸/烟酰胺/巯基丙酰胺)(Phe-PEG-PLL(Nic/SH))的合成:在此步骤中,将组织特异性靶向部分(TM)连接至在前一步骤中合成的WP-CC-AM组分。通过步骤(a)中产生的中间体与步骤(c)的产物的反应产生了TM组分(苯丙氨酸)。

[0327] 为了靶向血管中的脑内皮组织,作为LAT1靶向氨基酸,在铜催化剂存在下通过N_3-PEG-PLL(Nic/SH)与炔烃修饰的酪氨酸之间的点击反应引入苯丙氨酸。简言之,将N_3-PEG-PLL(Nic/SH)(130mg,6.5μmol)和炔烃修饰的苯丙氨酸(5.7mg,4.0当量)溶解于去离子水(或50mM磷酸钠缓冲液)中。然后,CuSO4·H2O(0.4mg,25mol%)和三(3-羟丙基三唑基甲基)胺(THPTA,3.4mg,1.2当量)溶解于去离子水中并添加N_3-PEG-PLL(Nic/SH)溶液。然后,将抗坏血酸钠(3.2mg,2.5当量)添加至混合物溶液中。将反应混合物在室温下在搅拌下保持16小时。反应后,将混合物转移至透析膜(MWCO=7,000)中并用去离子水透析1天。冻干后获得最终产物。

[0328] (e)聚离子复合物(PIC)胶束制备-一旦如上所述产生了本公开的阳离子载体单元,就产生了胶束。本实施例中描述的胶束包含与反义寡核苷酸有效载荷组合的阳离子载体单元。

[0329] 通过混合MeO-或Phe-PEG-PLL(Nic)和miRNA来制备纳米尺寸的PIC胶束。将PEG-PLL(Nic)以0.5mg/mL浓度溶解于HEPES缓冲液(10mM)中。然后以2:1(v/v)的miRNA抑制剂(SEQ ID NO:2-30)(例如,AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC;SEQ ID NO:30)与聚合物比率将不含

RNA酶的游离水中的miRNA溶液(22.5μM)与聚合物溶液混合。

[0330] 通过优化胶束形成条件,即聚合物(本公开的载体)中的胺与抗miRNA(有效载荷)中的磷酸酯之间的比率来确定聚合物与抗miRNA的混合比率。将聚合物(载体)和抗miRNA(有效载荷)的混合物通过多涡旋以3000rpm剧烈混合90秒,并在室温下保持30分钟以使胶束稳定。

[0331] 在使用前将胶束(10μM的抗miRNA浓度)储存在4。使用相同方法制备MeO-或Phe-胶束,并且在胶束制备过程中通过混合两种聚合物还制备了不同量的含Phe胶束(25%至75%)。

[0332] 实施例2:截短Tau表达

[0333] 已知截短tau蛋白可引起严重神经毒性。Ozcelik S.等人,Molec ular Psychiatry,21,-1798(2016)。为了测试本文公开的miR-485抑制剂的效果,使用了10月龄5XFAD小鼠。简言之,小鼠通过脑室内(ICV)注射接受两次miR-485抑制剂(AGAGAGGAGAGCCGUGUAUGAC(SEQ ID NO:30))或对照寡核苷酸(CTTCCCTGAAGGTTCCTCCTT(SEQ ID NO:61)施用(每周一次)。然后,在最终施用miR-485抑制剂后第8天处死动物,并测量小鼠中的截短tau蛋白的表达水平。图1示出miR-485抑制剂可显著(例如,近10倍)降低截短tau蛋白表达。在脑的不同区域,即海马(参见图7A和7B)、额叶皮层(参见图7C和7D)和大脑皮层(参见图7E和7F)中观察到降低的截短Tau表达。至少在体外,对截短tau的影响似乎是剂量依赖性的(参见图8)。这些数据表明miR-485抑制剂可治疗tau蛋白病和由截短tau蛋白引起的神经毒性。

[0334] 实施例2:对miR-485抑制剂的安全性特征的分析

[0335] 为了评估miR-485抑制剂的体内施用是否会导致任何副作用,进行了单剂量毒性测试。简言之,以下列剂量之一向雄性和雌性大鼠施用miR-485抑制剂:(i)0mg/kg(G1),(ii)3.75mg/kg(G2),(iii)7.5mg/kg(G3),和(iv)15mg/kg(G4)。然后,在转移后的不同时间点在动物中观察体重、死亡、临床体征和病理学的任何异常。

[0336] 如图3A和3B所示,施用miR-485抑制剂(在所有测试的剂量下)似乎对雄性和雌性大鼠的体重没有任何异常影响。类似地,在任何经处理的动物中均未观察到死亡和病理学异常(参见图4A、4B、6A和6B)。至于可能的临床相关副作用(例如,NOA、充血(尾部)和水肿(面部、前肢或后肢)),在所有经处理的动物中,任何此类影响在施用后1天都消失了(参见图5A和5B)。

[0337] 上述结果证明,本文公开的miR-485抑制剂不仅在治疗tau蛋白病方面具有治疗效果,而且在体内施用时也是安全的。

[0338] 实施例3:在静脉内施用后miR-485抑制剂的治疗效果的分析

[0339] 为了进一步评估本文公开的miR-485抑制剂对原发性tau蛋白病的治疗效果,3xTG小鼠(其患有原发性tau蛋白病)将接受PBS或miR-485抑制剂的静脉内施用(例如,尾静脉注射)。miR-485抑制剂将以不同的剂量和/或给药间隔施用于动物。miR-485抑制剂对3xTG小鼠的治疗效果将通过观察运动功能(例如,Y迷宫和被动回避测试)和截短tau蛋白在脑组织不同区域中的表达来评估。

[0340] ***

[0341] 应当理解,意图使用具体实施方式部分而非发明内容以及摘要部分来对权利要求

进行解释。发明内容和摘要部分可阐明如发明人所构想的本公开的一个或多个但非所有的示例性方面，并且因此，并不意图通过任何方式对本公开和所附权利要求进行限制。

[0342] 本公开已经在上文中借助于说明特定功能的实施及其关系的功能性结构单元进行了描述。为便于描述，本文中已经任意地界定这些功能性结构单元的边界。也可限定替代边界，只要指定功能及其相互关系被适当地执行。

[0343] 具体方面的前述描述将充分地揭示本公开的一般特性，以使得其它人通过应用本领域中的知识，在无过度实验且不背离本公开的一般概念的情况下，可容易地针对各种应用对此类具体方面进行修改和/或改变。因此，基于本文呈现的教义和指导，此类改变和修改意图在所公开方面的等效物的含义和范围内。应了解，本文的措辞或术语是出于描述而非限制的目的，以使得本说明书的术语或措辞应由熟练的技术人员根据教义和指导进行解释。

[0344] 本公开的广度和范围不应受任何上述示例性方面限制，而应仅根据以下权利要求及其等效物定义。

[0345] 可在整篇本申请中引用的所有引用参考文献(包括参考文献、专利、专利申请和网站)的内容据此出于任何目的以引用的方式明确整体并入本文，所述参考文献中引用的参考文献也是如此。

序列表

<110> 生物欧赛加有限责任公司

<120> miRNA-485抑制剂用于治疗tau蛋白病的用途

<130> 4366.022PC03/C-K/DKC

<150> US 62/971,775

<151> 2020-02-07

<150> US 62/989,489

<151> 2020-03-13

<150> US 63/047,151

<151> 2020-07-01

<160> 122

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 22

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 1

gucauacacg gcucuccucu cu 22

<210> 2

<211> 7

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 2

uguauga 7

<210> 3

<211> 8

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 3

guguauga 8

<210> 4

<211> 9

<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 4
cguguauga 9
<210> 5
<211> 10
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 5
ccguguauga 10
<210> 6
<211> 11
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 6
gccguguaug a 11
<210> 7
<211> 12
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 7
agccguguau ga 12
<210> 8
<211> 13
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 8
gagccgugua uga 13
<210> 9

<210> 14
<211> RNA
<212> 人工序列(Artificial Sequence)
<213>
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 9
agagccgugu auga 14
<210> 10
<211> 15
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 10
gagagccgug uauga 15
<210> 11
<211> 16
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 11
ggagagccgu guauga 16
<210> 12
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 12
aggagagccg uguauga 17
<210> 13
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 13
gaggagagcc guguauga 18

<210> 14
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 14
agaggagagc cguguauga 19
<210> 15
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 15
gagaggagag ccguguauga 20
<210> 16
<211> 8
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 16
uguaugac 8
<210> 17
<211> 9
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 17
guguaugac 9
<210> 18
<211> 10
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 18

cguguaugac 10

<210> 19

<211> 11

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 19

ccguguauga c 11

<210> 20

<211> 12

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 20

gccguguaug ac 12

<210> 21

<211> 13

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 21

agccguguau gac 13

<210> 22

<211> 14

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 22

gagccgugua ugac 14

<210> 23

<211> 15

<212> RNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 23
agagccgugu augac 15
<210> 24
<211> 16
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 24
gagagccgug uaugac 16
<210> 25
<211> 17
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 25
ggagagccgu guaugac 17
<210> 26
<211> 18
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 26
aggagagccg uguaugac 18
<210> 27
<211> 19
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 27
gaggagagcc guguaugac 19
<210> 28
<211> 20
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 寡核苷酸
<400> 28
agaggagagc cguguaugac 20
<210> 29
<211> 21
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 29
gagaggagag ccguguauga c 21
<210> 30
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 30
agagaggaga gccguguaug ac 22
<210> 31
<211> 747
<212> PRT
<213> 智人(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> 智人(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 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 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> 智人(Homo sapiens)
<400> 33
agaggcuggc cgugaugaau uc 22
<210> 34
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> miR-485-3p
<400> 34
agucauacac ggcucuccuc uc 22
<210> 35
<211> 22
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> miR-485-5p
<400> 35
agaggcuggc cgugaugaau uc 22
<210> 36
<211> 472
<212> PRT
<213> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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> 智人(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
145 150 155 160
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
225 230 235 240
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
305 310 315 320
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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 49
ucauaca 7

<210> 50
<211> 7
<212> RNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 50
gaggcug 7

<210> 51
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 寡核苷酸
<400> 51
cgaggtcgac ttcctaga 18
<210> 52
<211> 23
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 52
catacacggc tctcctctct aaa 23
<210> 53
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 53
tcctgtggca tccatgaaac 20
<210> 54
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 54
caatgcctgg gtacatggtg 20
<210> 55
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 55
ccaagtggag gagcagct 18
<210> 56
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 56
gacaaggtac aacccatcgg 20
<210> 57
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 57
ttcgacacat gggataacga gg 22
<210> 58
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 58
tttttgctgt gagtcccgga g 21
<210> 59
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 59
cagcctagca gcacgtaaat 20
<210> 60
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 60
gaatcgagca ccagttacg 19
<210> 61
<211> 22
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 61
ccttccctga aggttcctcc tt 22
<210> 62
<211> 7
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 62
tgtatga 7
<210> 63
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 63
gtgtatga 8
<210> 64
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 64
cgtgtatga 9
<210> 65
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 65
ccgtgtatga 10
<210> 66
<211> 11

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 66
gccgtgtatg a 11
<210> 67
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 67
agccgtgtat ga 12
<210> 68
<211> 13
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 68
gagccgtgta tga 13
<210> 69
<211> 14
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 69
agagccgtgt atga 14
<210> 70
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 70
gagagccgtg tatga 15
<210> 71

<211> 16
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 71
ggagagccgt gtatga 16
<210> 72
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 72
aggagagccg tgtatga 17
<210> 73
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 73
gaggagagcc gtgtatga 18
<210> 74
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 74
agaggagagc cgtgtatga 19
<210> 75
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 75
gagaggagag ccgtgtatga 20

<210> 76
<211> 8
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 76
tgtatgac 8
<210> 77
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 77
gtgtatgac 9
<210> 78
<211> 10
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 78
cgtgtatgac 10
<210> 79
<211> 11
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 79
ccgtgtatga c 11
<210> 80
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 80

gccgtgtatg ac 12

<210> 81

<211> 13

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 81

agccgtgtat gac 13

<210> 82

<211> 14

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 82

gagccgtgta tgac 14

<210> 83

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 83

agagccgtgt atgac 15

<210> 84

<211> 16

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 84

gagagccgtg tatgac 16

<210> 85

<211> 17

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 寡核苷酸

<400> 85
ggagagccgt gtatgac 17
<210> 86
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 86
aggagagccg tgtatgac 18
<210> 87
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 87
gaggagagcc gtgtatgac 19
<210> 88
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 88
agaggagagc cgtgtatgac 20
<210> 89
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 寡核苷酸
<400> 89
gagaggagag ccgtgtatga c 21
<210> 90
<211> 22
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 寡核苷酸
<400> 90
agagaggaga gccgtgtatg ac 22
<210> 91
<211> 640
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体4
<400> 94

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 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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> NRG1异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> STMN2异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> STMN2异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> NRXN1-α异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRXN1-α异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRXN1-α异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRXN1-α异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRXN1-β异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> NRXN1-Beta异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> LRKK2蛋白
<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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> VLDLR异型体长
<400> 111

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
225 230 235 240

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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> VLDLR异型体短
<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
225 230 235 240
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 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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> GRIA4异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> GRIA4异型体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> 人工序列(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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> PSD-95异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> PSD-95异型体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
305 310 315 320
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
385 390 395 400
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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> PSD-95异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 突触素异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 突触素异型体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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 半胱天冬酶-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> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> pLenti-III-mir-GFP载体
<400> 122

ttttggattg aagccaatat gataatgagg gggtggagtt tgtgacgtgg cgcggggcgt 60
gggaacgggg cgggtgacgt agtagtgtgg cggaagtgtg atgttgcaag tgtggcggaa 120
cacatgtaag cgacggatgt ggcaaaagtg acgttttgg tgtgcgccgg tgtacacagg 180
aagtgacaat tttcgcgcgg ttttaggcgg atgttgtagt aaatttgggc gtaaccgagt 240
aagatttggc cattttcgcg ggaaaactga ataagaggaa gtgaaatctg aataattttg 300
tgttactcat agcgcgtaat acggcagacc tcagcgctag attattgaag catttatcag 360
ggttattgtc tcatgagcgg atacatattt gaatgtattt agaaaaataa acaaataggg 420
gttccgcgca catttccccg aaaagtgcca 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 aactagggaa cccactgctt 780
aagcctcaat aaagcttgcc ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac 840
tctggtaact agagatccct cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtggc 900
gcccgaacag ggacttgaaa gcgaaaggga aaccagagga gctctctcga cgcaggactc 960
ggcttgctga agcgcgcacg gcaagaggcg aggggcggcg actggtgagt acgccaaaaa 1020
ttttgactag cggaggctag aaggagagag atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg 1080
ggagaattag atcgcgatgg gaaaaaattc ggttaaggcc aggggaaag aaaaaatata 1140
aattaaaaca tatagtatgg gcaagcaggg agctagaacg attcgcagtt aatcctggcc 1200
tgttagaaac atcagaaggc tgtagacaaa tactgggaca gctacaacca tcccttcaga 1260
caggatcaga agaacttaga tcattatata atacagtagc aaccctctat tgtgtgcatc 1320
aaaggataga gataaaagac accaaggaag ctttagacaa gatagaggaa gagcaaaaca 1380
aaagtaagac caccgcacag caagcccgct gatcttcaga cctggaggag gagatatgag 1440
ggacattgga gaagtgaatt atataaatat aaagtagtaa aaattgaacc attaggagta 1500
gcacccacca aggcaaagag aagagtggtg cagagagaaa aaagagcagt gggaatagga 1560
gctttgttcc ttgggttctt gggagcagca ggaagcacta tgggcgcagc gtcaatgacg 1620
ctgacggtac aggccagaca attattgtct ggtatagtgc agcagcagaa caatttgctg 1680

agggctattg aggcgcaaca gcatctgttg caactcacag tctggggcat caagcagctc 1740
caggcaagaa tcctggctgt ggaaagatac ctaaaggatc aacagctcct ggggatttgg 1800
ggttgctctg gaaaactcat ttgcaccact gctgtgcctt ggaatgctag ttggagtaat 1860
aaatctctgg aacagatttg gaatcacacg acctggatgg agtgggacag agaaattaac 1920
aattacacaa gcttaataca ctccttaatt gaagaatcgc aaaaccagca agaaaagaat 1980
gaacaagaat tattggaatt agataaatgg gcaagtttgt ggaattggtt taacataaca 2040
aattggctgt ggtatataaa attattcata atgatagtag gaggcttggt aggtttaaga 2100
atagtttttg ctgtactttc tatagtgaat agagttaggc agggatattc accattatcg 2160
tttcagaccc acctcccaac cccgagggga cccgacaggc ccgaaggaat agaagaagaa 2220
ggtggagaga gagacagaga cagatccatt cgattagtga acggatctcg acggtatcga 2280
aagcttggga ttcgaattta aaagaaaagg ggggattggg gggtacagtg caggggaaag 2340
aatagtagac ataatagcaa cagacataca aactaaagaa ctacaaaaac aaattacaaa 2400
aattcaaaat tttcgggttt ttcgaaccta gggttccgcg ttacataact tacggtaaat 2460
ggcccgcctg gctgaccgcc caacgacccc cgcccattga cgtcaataat gacgtatgtt 2520
cccatagtaa cgccaatagg gactttccat tgacgtcaat gggtggagta tttacggtaa 2580
actgcccact tggcagtaca tcaagtgtat catatgccaa gtacgccccc tattgacgtc 2640
aatgacggta aatggcccgc ctggcattat gcccagtaca tgaccttatg ggactttcct 2700
acttggcagt acatctacgt ttagtcatcg ctattaccat ggtgatgcgg ttttggcagt 2760
acatcaatgg gcgtggatag cggtttgact cacggggatt tccaagtctc caccccattg 2820
acgtcaatgg gagtttgttt tggcaccaaa atcaacggga ctttccaaaa tgtcgtaaca 2880
actccgcccc attgacgcaa atgggcggta ggcgtgtacg gtgggaggtc tatataagca 2940
gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcct ggagacgcca tccacgctgt tttgacctcc 3000
atagaagaac cgagtttaaa ctccctatca gtgatagaga tctccctatc agtgatagag 3060
agctagaatc tagaggtacc gccaccatgg tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg 3120
tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg 3180
gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg 3240
gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct 3300
tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag 3360
gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg 3420
aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca 3480
aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct 3540
atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca 3600
tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg 3660
gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc 3720
ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc 3780
tcggcatgga cgagctgtac aagtgaggta ccgatatcga attcatagct agccctgcag 3840
gtctagactc gaggtcatac acggctctcc tctctgcggc cgcagtcgag tacccatacg 3900
acgtcccaga ctacgcttga gtttaaacac gcgtggtgtg gaaagtcccc aggctcccca 3960
gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag caaccaggtg tggaaagtcc 4020

ccaggctccc cagcaggcag aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata 4080
gtcccgcccc taactccgcc catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg 4140
ccccatggct gactaatttt ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc ggcctctgag 4200
ctattccaga agtagtgagg aggctttttt ggaggccatg accgagtaca agcccacggt 4260
gcgcctcgcc acccgcgacg acgtccctcg ggccgtacgc accctcgccg ccgcgttcgc 4320
cgactacccc gccacgcgcc acaccgtgga cccggaccgc cacatcgagc gggtcaccga 4380
gctgcaagaa ctcttcctca cgcgcgtcgg gctcgacatc ggcaaggtgt gggtcgcgga 4440
cgacggcgcc gcggtggcgg tctggaccac gccggagagc gtcgaagcgg gggcggtgtt 4500
cgccgagatc ggcccgcgca tggccgagtt gagcggttcc cggctggccg cgcagcaaca 4560
gatggaaggg ctcctggcgc cgcaccggcc caaggagccc gcgtggttcc tggccaccgt 4620
cggcgtctcg cccgaccacc agggcaaggg tctgggcagc gccgtcgtgc tccccggagt 4680
ggaggcggcc gagcgcgccg gggtgcccgc cttcctggag acctccgcgc cccgcaacct 4740
ccccttctac gagcggctcg gcttcaccgt caccgccgac gtcgaggtgc ccgaaggacc 4800
gcgcacctgg tgcatgaccc gcaagcccgg tgcctgaacg cgttccggaa atcaacctct 4860
ggattacaaa atttgtgaaa gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct 4920
atgtggatac gctgctttaa tgcctttgta tcatgctatt gcttcccgta tggctttcat 4980
tttctcctcc ttgtataaat cctggttgct gtctctttat gaggagttgt ggcccgttgt 5040
caggcaacgt ggcgtggtgt gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat 5100
tgccaccacc tgtcagctcc tttccgggac tttcgctttc cccctcccta ttgccacggc 5160
ggaactcatc gccgcctgcc ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga 5220
caattccgtg gtgttgtcgg ggaagctgac gtcctttcca tggctgctcg cctgtgttgc 5280
cacctggatt ctgcgcggga cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga 5340
ccttccttcc cgcggcctgc tgccggctct gcggcctctt ccgcgtctcg ccttcgccct 5400
cagacgagtc ggatctccct ttgggccgcc tccccgcctg tccggatgga agggctaatt 5460
cactcccaac gaatacaaga tctgcttttt gcttgtactg ggtctctctg gttagaccag 5520
atctgagcct gggagctctc tggctaacta gggaacccac tgcttaagcc tcaataaagc 5580
ttgccttgag tgcttcaagt agtgtgtgcc cgtctgttgt gtgactctgg taactagaga 5640
tccctcagac cctttttagtc agtgtggaaa attctagcag tagtagttca tgtcatctta 5700
ttattcagta tttataactt gcaaagaaat gaatatcaga gagtgagagg aacttgttta 5760
ttgcagctta taatggttac aaataaagca atagcatcac aaatttcaca aataaagcat 5820
ttttttcact gcattctagt tgtggtttgt ccaaactcat caatgtatct tatcatgtct 5880
ggcatctatg tcgggtgcgg agaaagaggt aatgaaatgg cattatgggt attatgggtc 5940
tgcattaatg aatcggccaa cgatcccggt gtgaaatacc gcacagatgc gtaaggagaa 6000
aataccgcat caggcgctct tccgcttcct cgctcactga ctcgctgcgc tcggtcgttc 6060
ggctgcggcg agcggtatca gctcactcaa aggcggtaat acggttatcc acagaatcag 6120
gggataacgc aggaaagaac atgtgagcaa aaggccagca aaaggccagg aaccgtaaaa 6180
aggccgcgtt gctggcgttt ttccataggc tccgcccccc tgacgagcat cacaaaaatc 6240
gacgctcaag tcagaggtgg cgaaacccga caggactata aagataccag gcgtttcccc 6300
ctggaagctc cctcgtgcgc tctcctgttc cgaccctgcc gcttaccgga tacctgtccg 6360

ccttttctccc ttcgggaagc gtggcgcttt ctcatagctc acgctgtagg tatctcagtt 6420
cggtgtaggt cgttcgctcc aagctgggct gtgtgcacga acccccccgtt cagcccgacc 6480
gctgcgcctt atccggtaac tatcgtcttg agtccaaccc ggtaagacac gacttatcgc 6540
cactggcagc agccactggt aacaggatta gcagagcgag gtatgtaggc ggtgctacag 6600
agttcttgaa gtggtggcct aactacggct acactagaag gacagtattt ggtatctgcg 6660
ctctgctgaa gccagttacc ttcggaaaaa gagttggtag ctcttgatcc ggcaaacaaa 6720
ccaccgctgg tagcggtggt ttttttgttt gcaagcagca gattacgcgc agaaaaaaag 6780
gatctcaaga agatcctttg atcttttcta cggggtctga cgctcagtgg aacgaaaact 6840
cacgttaagg gattttggtc atgagattat caaaaaggat cttcacctag atccttttaa 6900
attaaaaatg aagttttaaa tcaatctaaa gtatatatga gtaaacttgg tctgacagtt 6960
accaatgctt aatcagtgag gcacctatct cagcgatctg tctatttcgt tcatccatag 7020
ttgcctgact ccccgtcgtg tagataacta cgatacggga gggcttacca tctggcccca 7080
gtgctgcaat gataccgcga gacccacgct caccggctcc agatttatca gcaataaacc 7140
agccagccgg aagggccgag cgcagaagtg gtcctgcaac tttatccgcc 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 ctttctcgcc gccaaggatc tgatggcgca ggggatcaag 7560
ctctgatcaa gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc 7620
aggttctccg gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat 7680
cggctgctct gatgccgccg tgttccggct gtcagcgcag gggcgcccgg ttctttttgt 7740
caagaccgac ctgtccggtg ccctgaatga actgcaagac gaggcagcgc ggctatcgtg 7800
gctggccacg acgggcgttc cttgcgcagc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag 7860
ggactggctg ctattgggcg aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc 7920
tgccgagaaa gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc 7980
tacctgccca ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga 8040
agccggtctt gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga 8100
actgttcgcc aggctcaagg cgagcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg 8160
cgatgcctgc ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg 8220
tggccggctg ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc 8280
tgaagagctt ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc 8340
cgattcgcag cgcatcgcct tctatcgcct tcttgacgag ttcttctgaa ttttgttaaa 8400
atttttgtta aatcagctca ttttttaacc aataggccga aatcggcaac atcccttata 8460
aatcaaaaga atagaccgcg atagggttga gtgttgttcc agtttggaac aagagtccac 8520
tattaaagaa cgtggactcc aacgtcaaag ggcgaaaaac cgtctatcag ggcgatggcc 8580
cactacgtga accatcaccc aaatcaagtt ttttgcggtc gaggtgccgt aaagctctaa 8640
atcggaaccc taaagggagc ccccgattta gagcttgacg gggaaagccg gcgaacgtgg 8700

cgagaaagga agggaagaaa gcgaaaggag cgggcgctag ggcgctggca agtgtagcgg 8760
tcacgctgcg cgtaaccacc acacccgcgc gcttaatgcg ccgctacagg gcgcgtccat 8820
tcgccattca ggatcgaatt aattcttaat taacatcatc aataatatac ctt 8873

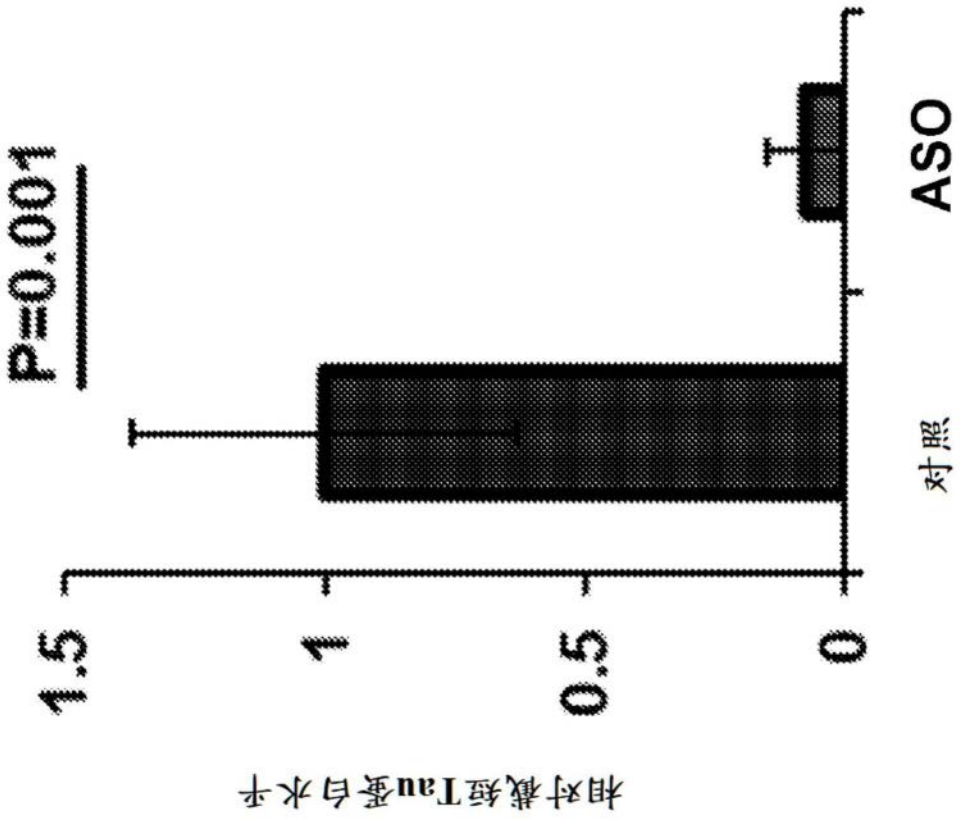


图1

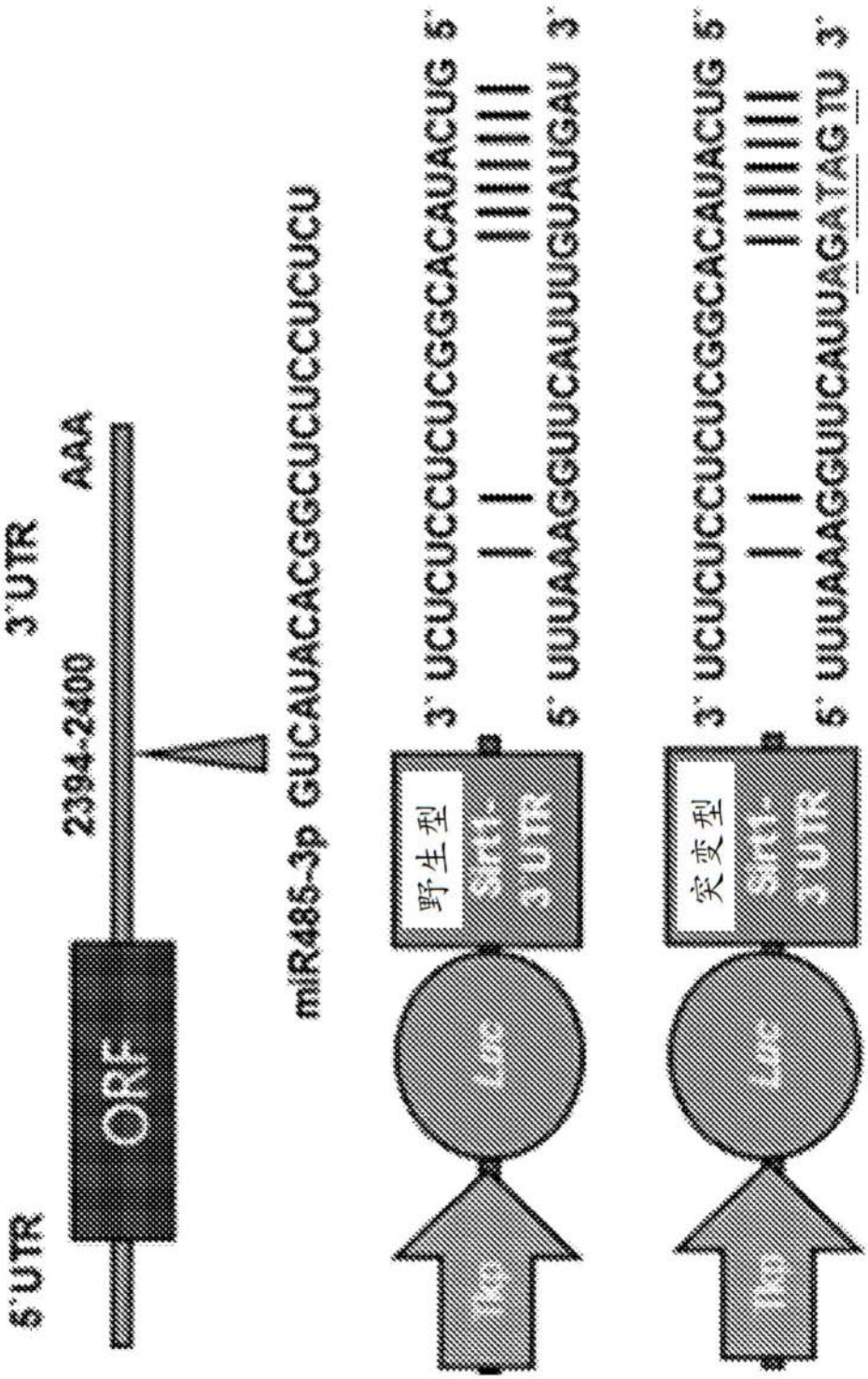

5'UTR
ORF
2394-2400
3'UTR
AAA
miR485-3p GUCAUACACGGCUCUCCUCUCU
3' UCUCUCCUCUCGGCACAUACUG 5'
5' UUUAAAGGUUCAUUUGUAUGAU 3'
野生型
Strit-
3'UTR
Luc
IRD
3' UCUCUCCUCUCGGCACAUACUG 5'
5' UUUAAAGGUUCAUUAGATAGTU 3'
突变型
Strit-
3'UTR
Luc
IRD

图2

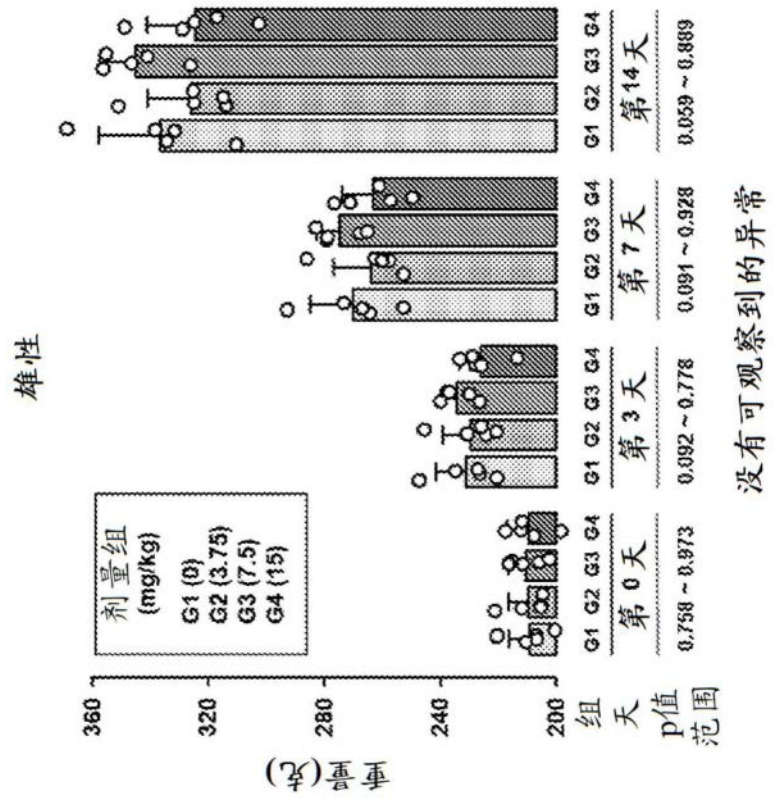

雄性
剂量组
(mg/kg)
G1 (0)
G2 (3.75)
G3 (7.5)
G4 (15)
重量(g)
360
320
280
240
200
组
天
p值
范围
G1 G2 G3 G4
第 0 天
第 3 天
第 7 天
第14天
0.758 ~ 0.973
0.092 ~ 0.778
0.091 ~ 0.928
0.059 ~ 0.889
没有可观察到的异常

图3A

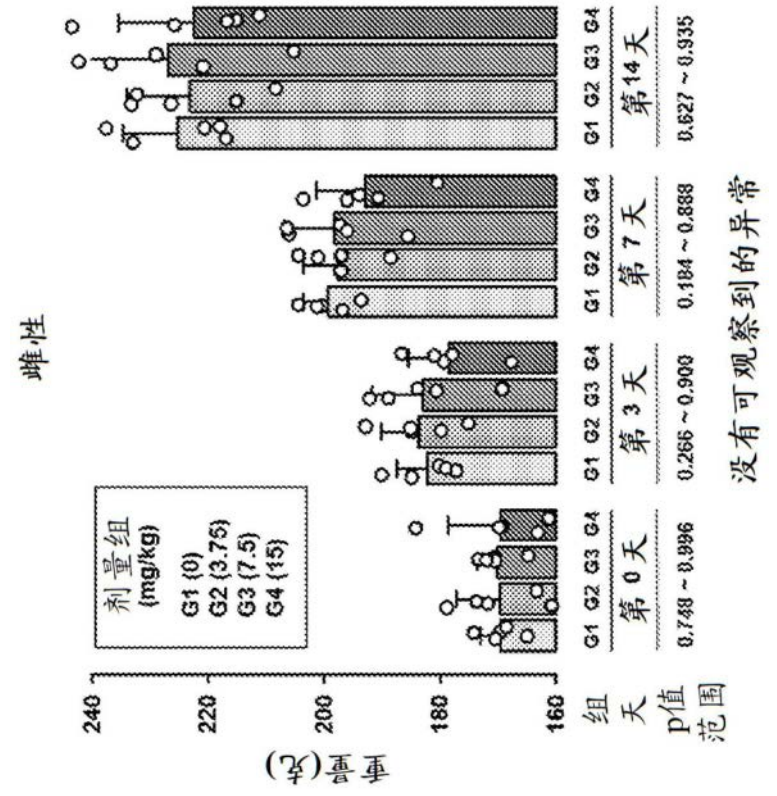

雌性
剂量组
(mg/kg)
G1 (0)
G2 (3.75)
G3 (7.5)
G4 (15)
重量(g)
240
220
200
180
160
组
天
p值
范围
G1 G2 G3 G4
第 0 天
第 3 天
第 7 天
第14天
0.748 ~ 0.996
0.266 ~ 0.900
0.184 ~ 0.888
0.627 ~ 0.935
没有可观察到的异常

图3B

性别	组/剂量 (mg/kg)	动物的数量	给药后天数 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	死亡率
雄性	G1 0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G2 3.75	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G3 7.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G4 15	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

图4A

性别	组/剂量 (mg/kg)	动物的数量	给药后天数 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	死亡率
雌性	G1 0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G2 3.75	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G3 7.5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5
	G4 15	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/5

图4B

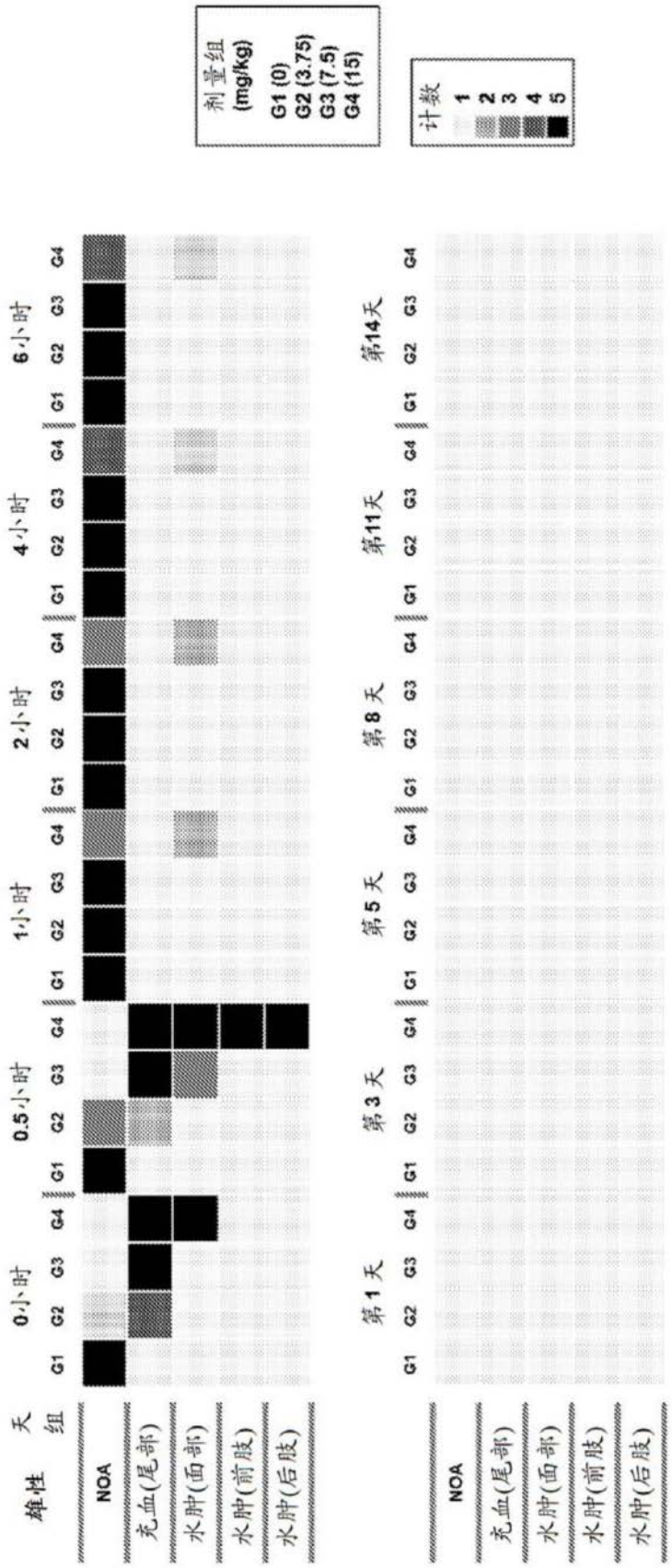

剂量组
(mg/kg)
G1 (0)
G2 (3.75)
G3 (7.5)
G4 (15)
计数
1
2
3
4
5
雄性
天
组
0小时
0.5小时
1小时
2小时
4小时
6小时
第1天
第3天
第5天
第8天
第11天
第14天
NOA
充血(尾部)
水肿(面部)
水肿(前肢)
水肿(后肢)
G1
G2
G3
G4

图5A

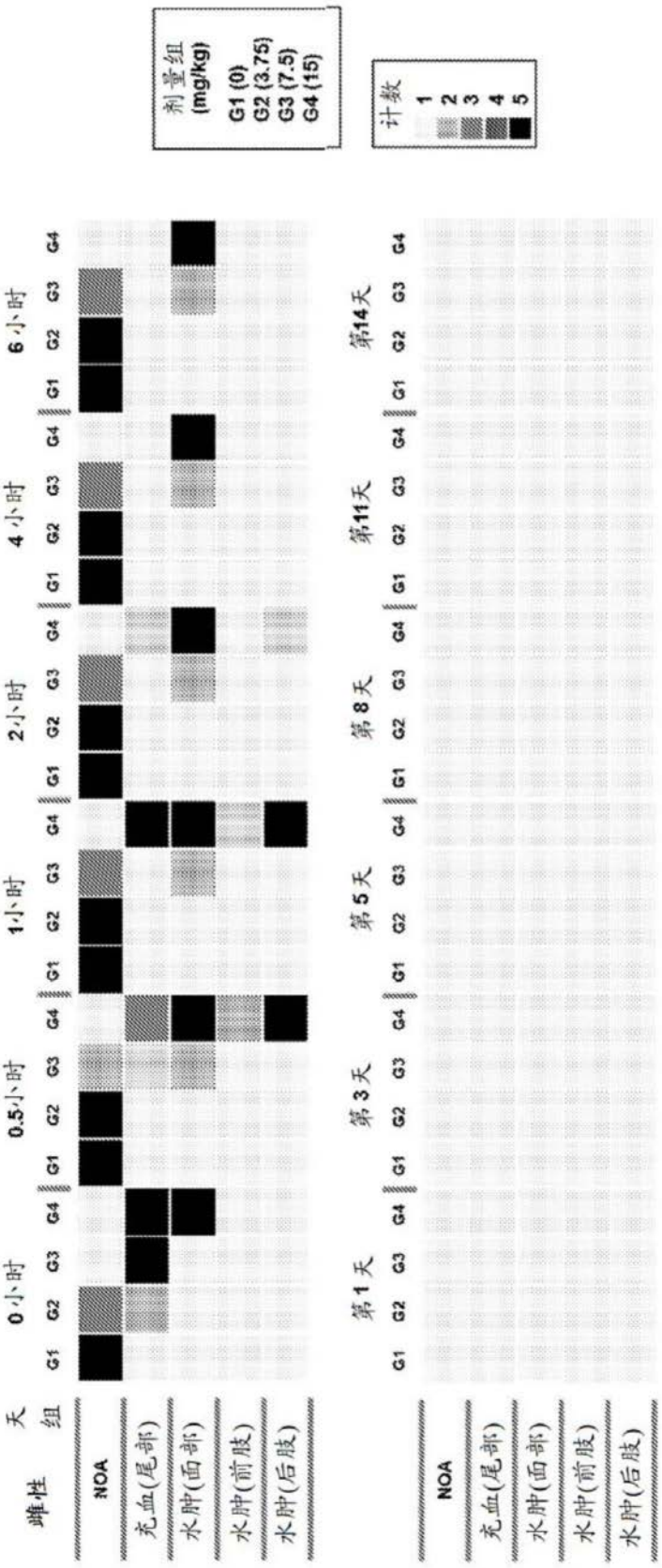

剂量组
(mg/kg)
G1 (0)
G2 (3.75)
G3 (7.5)
G4 (15)
计数
1
2
3
4
5
雌性
天
组
0小时
0.5小时
1小时
2小时
4小时
6小时
第1天
第3天
第5天
第8天
第11天
第14天
NOA
充血(尾部)
水肿(面部)
水肿(前肢)
水肿(后肢)

图5B

雄性	组			
	1	2	3	4
动物的数量	5	5	5	5
检查的数量	5	5	5	5
没有注意到的发现	5	5	5	5

图6A

雌性	组			
	1	2	3	4
动物的数量	5	5	5	5
检查的数量	5	5	5	5
没有注意到的发现	5	5	5	5

图6B

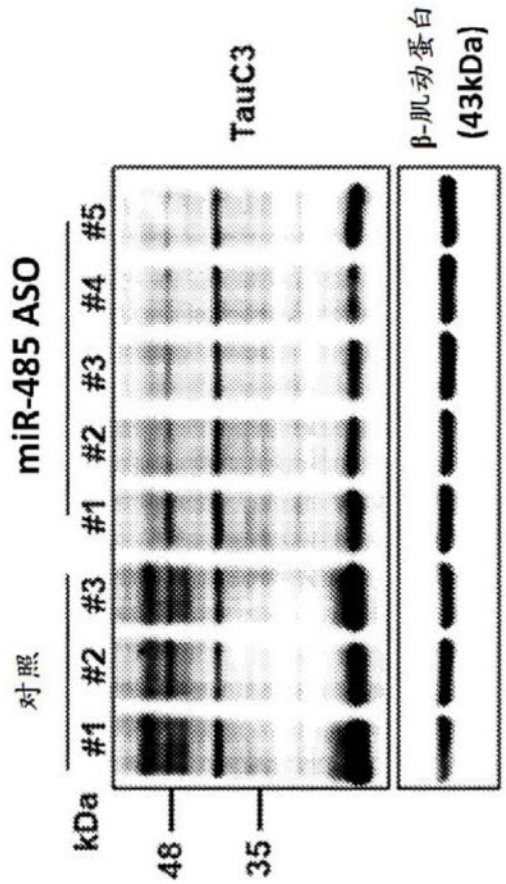

对照
miR-485 ASO
#1
#2
#3
#1
#2
#3
#4
#5
kDa
48
35
TauC3
β-肌动蛋白
(43kDa)

图7A

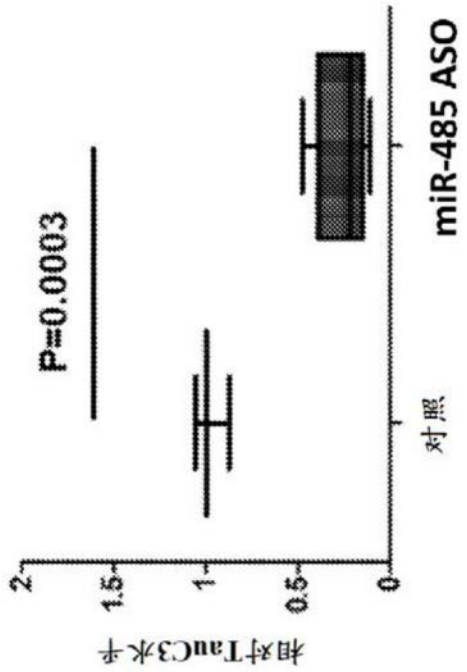

P=0.0003
2
1.5
1
0.5
0
相对TauC3水平
对照
miR-485 ASO

图7B

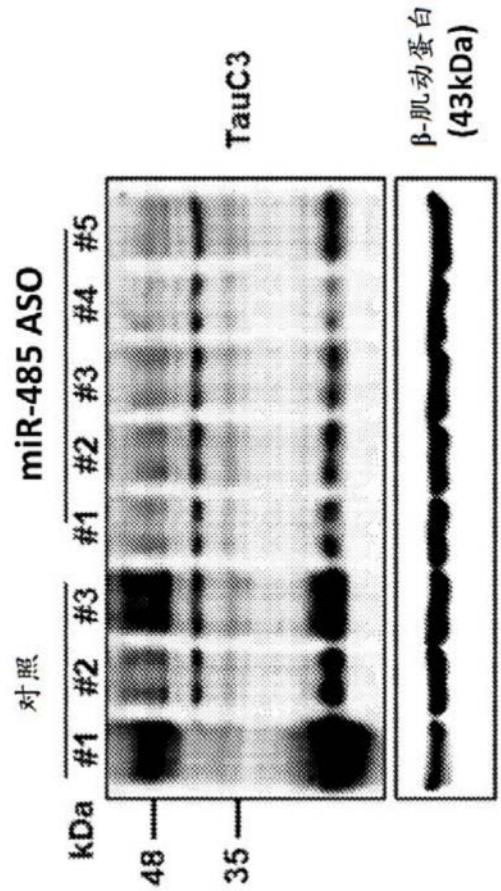

TauC3
β-肌动蛋白
(43kDa)
miR-485 ASO
对照
#1
#2
#3
#1
#2
#3
#4
#5
kDa
48
35

图7C

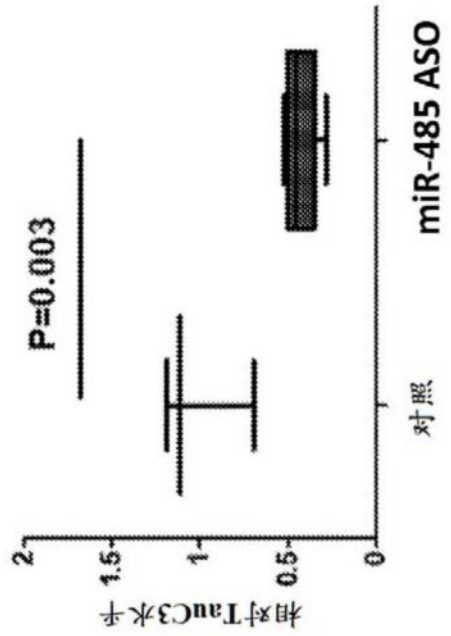

P=0.003
相对TauC3水平
2
1.5
1
0.5
0
对照
miR-485 ASO

图7D

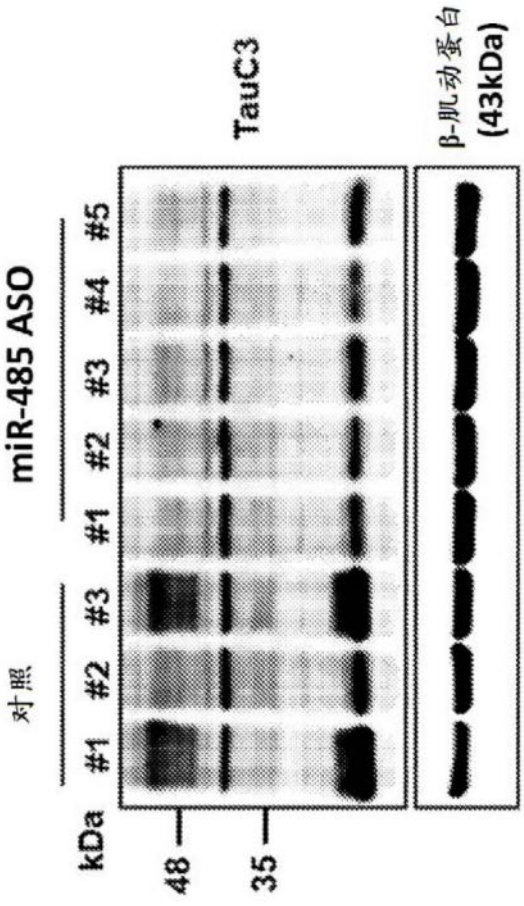

TauC3
β-肌动蛋白
(43kDa)
miR-485 ASO
对照
#1
#2
#3
#1
#2
#3
#4
#5
kDa
48
35

图7E

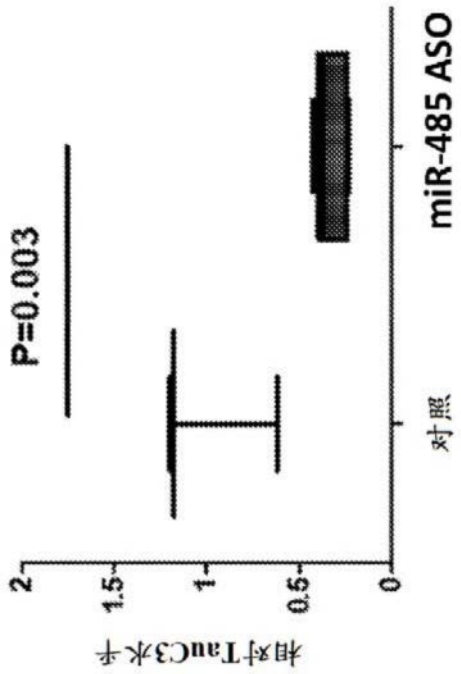

P=0.003
miR-485 ASO
对照
2
1.5
1
0.5
0
相对TauC3水平

图7F

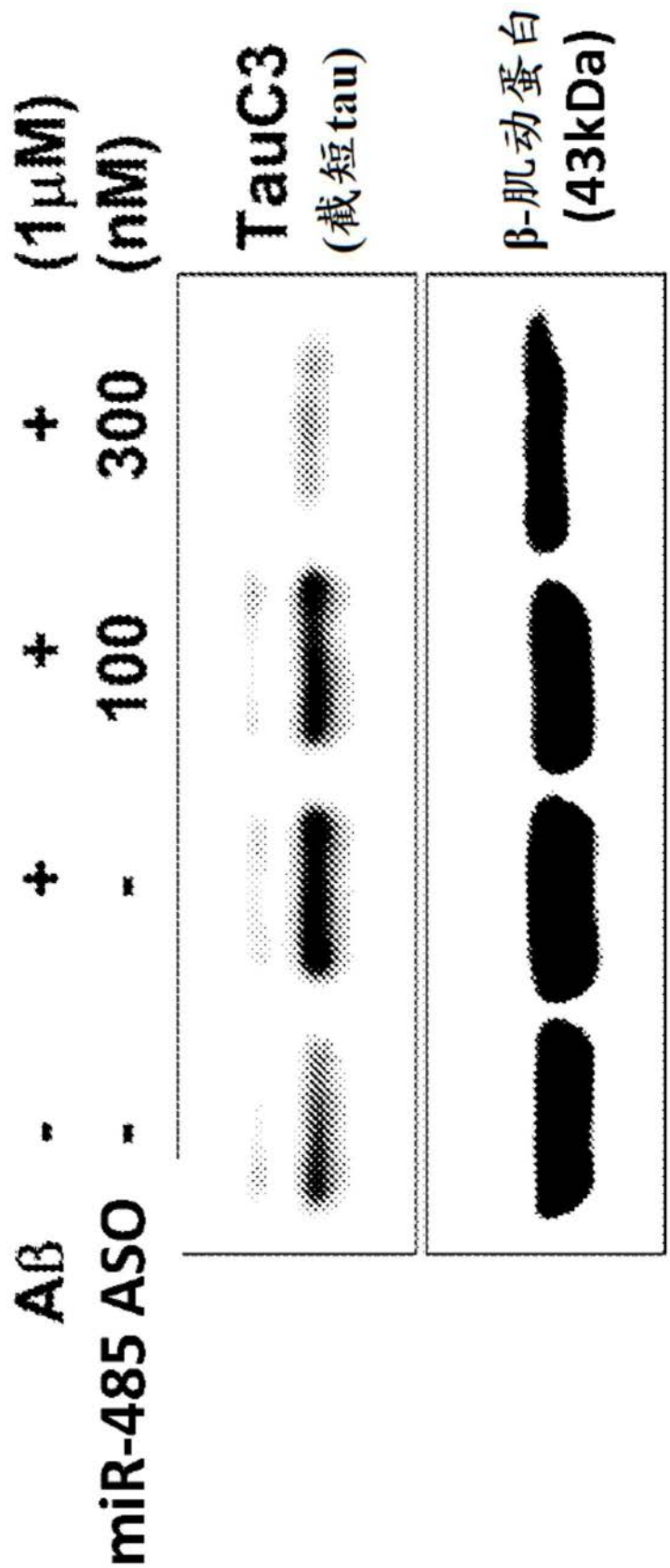


图8

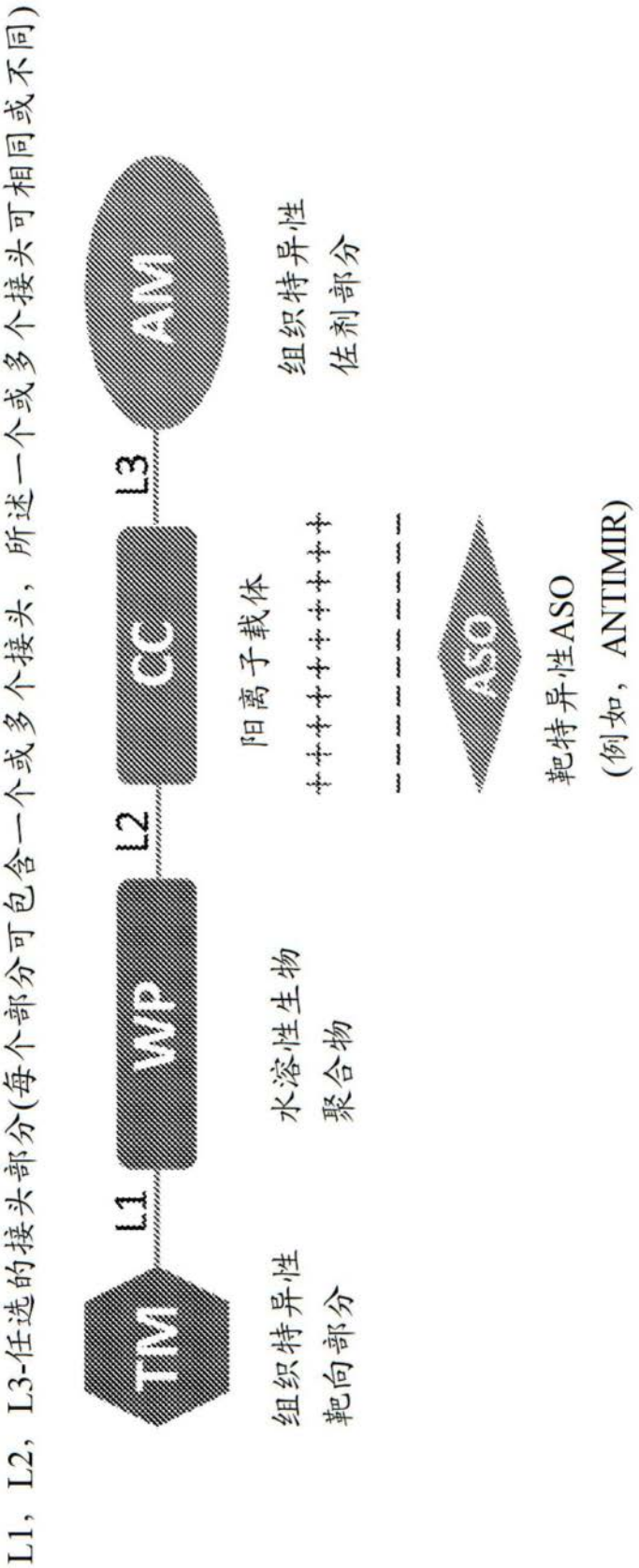

阳离子载体单元
L1，L2，L3-任选的接头部分(每个部分可包含一个或多个接头，所述一个或多个接头可相同或不同)
TM
L1
WP
L2
CC
L3
AM
ASO
组织特异性
靶向部分
水溶性生物
聚合物
阳离子载体
组织特异性
佐剂部分
靶特异性ASO
(例如，ANTIMIR)
阴离子有效载荷

图9