청구범위

[청구항 1] 폴리유비퀴틴,
상기 폴리유비퀴틴에 직접 결합되거나 링커에 의해 결합되는 캐리어 (carrier), 및
상기 폴리유비퀴틴 또는 캐리어에 직접 결합되거나 링커에 의해 결합되는 생체분자를 포함하고,
상기 폴리유비퀴틴은 (i) 유비퀴틴의 라이신이 아르기닌 또는 알라닌으로 치환될 수 있으나 치환되지 않은 하나 이상의 라이신을 포함하는 수용체 유비퀴틴, 및 (ii) 유비퀴틴의 모든 라이신이 아르기닌 또는 알라닌으로 치환된 공여체 유비퀴틴으로 이루어지며,
상기 생체분자는 GCG, GLP-1, FGF21, GIP 및 IL-1RA; 이의 아날로그; GCG 및 GLP-1 이중 수용체 작용제; 및 GLP-1 및 GIP 이중 수용체 작용제로 구성된 군에서 2 이상 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 GCG 및 이의 아날로그는 서열번호 1 내지 3의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 GCG 아날로그는 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 GLP-1 및 이의 아날로그는 서열번호 4 내지 14의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 GLP-1 아날로그는 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 GCG 및 GLP-1 이중 수용체 작용제는 서열번호 15 및 16의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 FGF21 및 이의 아날로그는 서열번호 17 내지 21의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 FGF21 아날로그는 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 GIP 및 이의 아날로그는 서열번호 22 내지 26의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 하나 이상 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 GIP 및 이의 아날로그는 서열번호 24의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 IL-1RA 및 이의 아날로그는 서열번호 27 및 28의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질로 구성된 군에서 하나 이상 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 12] 제11항에 있어서, 상기 IL-1RA는 서열번호 27의 아미노산 서열로 이루어지는 단백질인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 폴리유비퀴틴은 유비퀴틴의 N-말단에서 6, 11, 27, 29, 33, 및 48번 라이신이 아르기닌으로 치환된 수용체 유비퀴틴 및 유비퀴틴의 모든 라이신이 아르기닌으로 치환된 공여체 유비퀴틴으로 이루어진 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 폴리유비퀴틴은 서열번호 30의 아미노산 서열로 이루어지는 수용체 유비퀴틴 및 서열번호 31의 아미노산 서열로 이루어지는 공여체 유비퀴틴으로 이루어진 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

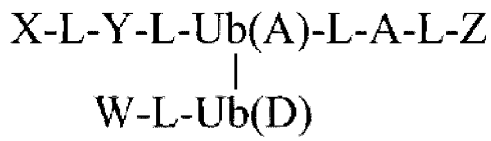
[청구항 15] 제1항에 있어서, 상기 링커는 GGGGS, EAAAK 또는 VPPPPP가 1개 내지 30개 반복하여 조합된 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩타이드인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 상기 링커는 서열번호 29의 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩타이드인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 17] 제1항에 있어서, 상기 캐리어는 알부민, 항체단편, scFc (single chain Fc), scFc 다이머 (single chain Fc-dimer), 트랜스페린 (transferrin), XTEN (genetic fusion of non-exact repeat peptide sequence), CTP (carboxy-terminal peptide), PAS (proline-alanine-serine polymer), ELK (elastin-like peptide), HAP (homo-amino acid polymer), GLK (gelatin-like protein), PEG (poly ethylene glycol), 및 지방산 (fatty acid)으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 18] 제17항에 있어서, 상기 캐리어는 알부민인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 19] 하기 식으로 표현되는 단백질 결합체:



상기 식에서,

W, X, Y 및 Z는 각각 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어지는 GCG 아날로그, 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어지는 GLP-1 아날로그, 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어지는 FGF21 아날로그, 서열번호 24의 아미노산 서열로 이루어지는 GIP 아날로그, 및 서열번호 27의

아미노산 서열로 이루어지는 IL-1RA로 구성된 군에서 선택되는 생체분자이고,
Ub(A)는 서열번호 30의 아미노산 서열로 이루어지는 수용체 유비퀴틴이고,
Ub(D)는 서열번호 31의 아미노산 서열로 이루어지는 공여체 유비퀴틴이고,
L은 각각 독립적으로 부재 또는 링커 (Linker)이고,
A는 캐리어 (Carrier)이고,
Ub(A) 및 Ub(D)는 공유결합으로 연결된다.

[청구항 20] 제19항에 있어서,
X는 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어지는 GCG 아날로그이고, Y는 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어지는 GLP-1 아날로그이고, Z는 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어지는 FGF21 아날로그이고, W는 서열번호 24의 아미노산 서열로 이루어지는 GIP 아날로그 또는 서열번호 27의 서열로 이루어지는 IL-1RA인 것을 특징으로 하는, 단백질 결합체.

[청구항 21] 제19항에 있어서, 상기 링커는 서열번호 29의 아미노산 서열로 이루어지는 폴리펩타이드인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 22] 제19항에 있어서, 상기 캐리어는 알부민인 것을 특징으로 하는 단백질 결합체.

[청구항 23] 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 단백질 결합체를 포함하는, 비알콜성 지방간염, 지방간, 간섬유화, 간경변, 간암, 비만 또는 당뇨 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

[청구항 24] 제23항의 조성물을 인간을 제외한 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 비알콜성 지방간염, 지방간, 간섬유화, 간경변, 간암, 비만 또는 당뇨 질환의 예방 또는 치료 방법.

[청구항 25] (i) 하기 식으로 표현되는 수용체 단백질을 제조하는 단계;
X-L-Y-L-Ub(A)-L-A-L-Z
(ii) 하기 식으로 표현되는 공여체 단백질을 제조하는 단계; 및
W-L-Ub(D)
(iii) 상기 수용체 단백질의 Ub(A) 및 상기 공여체 단백질의 Ub(D)를 결합시키는 단계를 포함하고,
W, X, Y 및 Z는 각각 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어지는 GCG 아날로그, 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어지는 GLP-1 아날로그, 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어지는 FGF21 아날로그, 서열번호 24의 아미노산 서열로 이루어지는 GIP 아날로그, 및 서열번호 27의 아미노산 서열로 이루어지는 IL-1RA로 구성된 군에서 선택되는 생체분자이고,
Ub(A)는 서열번호 30의 아미노산 서열로 이루어지는 수용체

유비퀴틴이고,
Ub(D)는 서열번호 31의 아미노산 서열로 이루어지는 공여체
유비퀴틴이고,
L은 각각 독립적으로 부재 또는 링커 (Linker)이고,
A는 캐리어 (Carrier)인 것을 특징을 하는, 단백질 결합체의 제조 방법.

[청구항 26] 제25항에 있어서,
X는 서열번호 2의 아미노산 서열로 이루어지는 GCG 아날로그이고, Y는 서열번호 12의 아미노산 서열로 이루어지는 GLP-1 아날로그이고, Z는 서열번호 20의 아미노산 서열로 이루어지는 FGF21 아날로그이고, W는 서열번호 24의 아미노산 서열로 이루어지는 GIP 아날로그 또는 서열번호 27의 서열로 이루어지는 IL-1RA인 것을 특징으로 하는, 단백질 결합체의 제조 방법.