



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0163470
(43) 공개일자 2023년11월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 9/52 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/48 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
(52) CPC특허분류
C12N 9/52 (2021.08)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7036646
(22) 출원일자(국제) 2022년03월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년10월25일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2022/050807
(87) 국제공개번호 WO 2022/208091
국제공개일자 2022년10월06일
(30) 우선권주장
110111559 2021년03월30일 대만(TW)
PCT/GB2021/050783 2021년03월30일 영국(GB)

(71) 출원인
입센 바이오팜 리미티드
영국, 렉스햄 엘엘(LL)13 9UF, 렉스햄 인더스트리얼
에스테이트, 에쉬 로드
(72) 발명자
칼리니체프, 미카일
영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인더스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내
페리에, 신디
영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인더스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이윤기

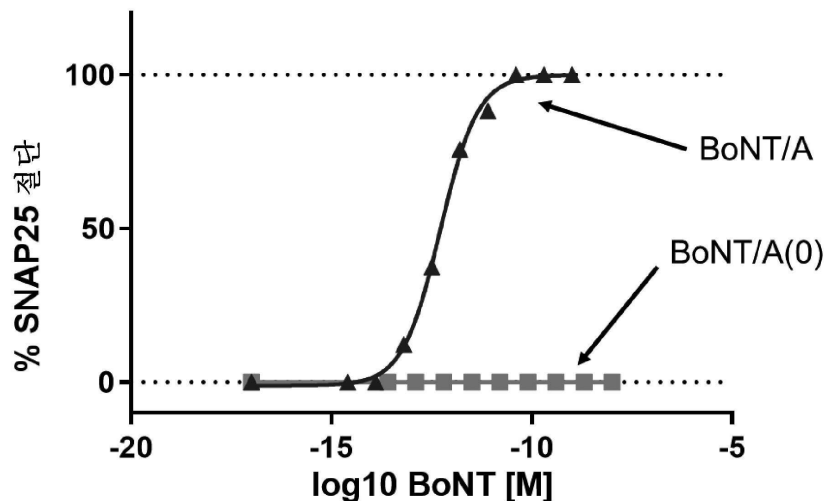
전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 발명의 명칭 통증 & 염증성 장애의 치료

(57) 요약

본 발명은 통증 또는 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드에 관한 것이며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 상응하는 치료 방법 및 용도가 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/4893 (2013.01)

A61P 13/02 (2018.01)

A61P 13/10 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

C12Y 304/24069 (2013.01)

(72) 발명자

파브르, 크리스틴

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

코네트, 실비

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

크루프, 요하네스

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

엘리엇, 마크

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

마이그넬, 재클린 캐롤라인

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

이브라힘, 호단 아흐메드

영국 렉스햄 엘엘13 9유에프 렉스햄 인터스트리얼
에스테이트 에쉬 로드 유닛 9 입센 바이오팜 리미
티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

방광 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드.

청구항 2

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 방광 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.

청구항 3

방광 통증 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.

청구항 4

방광 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드.

청구항 5

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 방광 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법.

청구항 6

방광 통증 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 방광 통증이 간질성 방광염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 8

통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매

불활성인 폴리펩티드.

청구항 9

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.

청구항 10

통증 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.

청구항 11

통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드.

청구항 12

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법.

청구항 13

통증 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 통증을 치료하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 15

하부 요로 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드.

청구항 16

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.

청구항 17

하부 요로 장애 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.

청구항 18

하부 요로 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드.

청구항 19

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법.

청구항 20

하부 요로 장애 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 하부 요로 장애가 방광 장애인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 하부 요로 장애가 구심성 신경-연관 장애인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 장애가 방광 통증 증후군 (바람직하게는 간질성 방광염); 과민성 방광; 및 배뇨근 과다활동 (예를 들어 신경원성 배뇨근 과다활동) 중 하나 이상을 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 하부 요로 장애를 치료하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 25

염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드.

청구항 26

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를

포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.

청구항 27

염증성 장애 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.

청구항 28

염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드.

청구항 29

대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법.

청구항 30

염증성 장애 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)을 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 염증성 상태를 치료하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 추가의 촉매 활성 도메인을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H_N 도메인 및/또는 H_C 도메인에 부가적인 치료제 또는 진단제 (예를 들어, 공유 또는 비-공유 회합된 치료제 또는 진단제)를 포함하지 않는 것인, 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 추가의 치료제 또는 진단제와 함께 (예를 들어 순차적으로 또는 후속적으로) 투여되지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 36

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제35항 중 어

는 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 37

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H_N 도메인 및 H_C 도메인을 포함하며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 38

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 39

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 40

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 41

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제36항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어지며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하거나 또는 그로 이루어진 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 42

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제36항, 제39항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 43

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제37항, 제40항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 44

제1항 내지 제36항, 제38항, 제39항, 제41항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움

신경독소 H_N 도메인 및 H_C 도메인 둘 다를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 비-클로스트리디움 촉매 도메인을 추가로 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 46

제1항 내지 제14항 및 제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 만성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 47

제1항 내지 제14항 및 제31항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 급성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 48

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 염증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 49

제48항에 있어서, 염증성 통증이 일광화상, UV-유발 손상, 관절염성 장애, 자가면역 질환, 결합 조직 장애, 손상, 감염, 신경염, 관절 염증 또는 두통 (바람직하게는 근육/근원성 두통, 혈관성 두통, 고혈압 두통, 호르몬 두통, 반동성 두통, 만성 부비동염 두통, 기질성 두통 또는 발작성 두통)에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 50

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 신경병증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 51

제50항에 있어서, 신경병증성 통증이 신경통, 구심로차단, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS) 또는 신경병증 (예를 들어 중추 또는 말초 신경병증)인 (또는 그에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인) 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 52

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 혼합 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 53

제1항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 이질통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 54

제1항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 내장통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 55

제54항에 있어서, 내장통이 기능성 내장통, 만성 위장 염증, 자가면역 통증, 기질성 내장통 또는 치료-유발 내장통인 (또는 그에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인) 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 56

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 두통 통증 (예를 들어 편두통)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 57

제56항에 있어서, 통증이 편두통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 58

제56항에 있어서, 두통 통증이 근육/근원성 두통, 혈관성 두통, 고혈압 두통, 호르몬 두통, 반동성 두통, 만성 부비동염 두통, 기질성 두통 또는 발작성 두통에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 59

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 수술후 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 60

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 연관통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 61

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 체성통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 62

제61항에 있어서, 통증이 과도한 근육 긴장, 반복 운동 장애, 근육 장애, 근육통, 감염 또는 약물에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 체성통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 63

제1항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 방광 통증 증후군이고, 바람직하게는 방광 통증이 간질성 방광염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 64

제8항 내지 제14항 및 제31항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 환상지통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 65

제25항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 염증성 장애가 방광염, 자궁내막증, 류마티스 관절염, 복합 부위 통증 증후군 및 신경염으로부터 선택된 하나 이상인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 66

제65항에 있어서, 방광염이 간질성 방광염인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 67

제65항에 있어서, 신경염이 말초 신경염인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 250 μ g 초과인 폴리펩티드,

방법 또는 용도.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251 μg 내지 10 g인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251 μg 내지 1 g인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251-1000 μg 인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 반복적으로 (예를 들어 통증 치료 요법의 일부로서) 투여되는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 피내로 투여되는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 74

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호(SEQ ID NO): 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 75

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 76

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 77

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 44, 46, 48, 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열을 포함하

는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 78

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항 및 제31항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/A인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 변형된 클로스트리디움 신경독소, 예컨대 키메라 클로스트리디움 신경독소 또는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소이고, 바람직하게는 폴리펩티드가 천연 클로스트리디움 신경독소 H-쇄를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 80

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항 및 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 81

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항, 제79항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 비-클로스트리디움 표적화 모이어티 (TM)를 포함하는 재표적화된 클로스트리디움 신경독소인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 82

제1항 내지 제77항, 제79항 및 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_C 도메인이 결합되어 있고, 또한 임의의 기능적으로 동등한 외인성 리간드 표적화 모이어티 (TM)가 결합되어 있는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 대상체의 세포에서 발현되지 않고, 예를 들어 용도 또는 방법이 대상체의 세포에서 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 발현시키는 것을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열을 추가로 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 85

제84항에 있어서, 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열(들)이 세포 수용체에 결합하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열(들)이 세포 수용체에 대한 리간드를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 87

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항, 제79항 및 제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/A 경쇄 및 전위 도메인, 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)이고, 바람직하게는 BoNT/B H_C 도메인이 E1191M; S1199Y; V1118M; Y1183M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199F; S1199L; S1201V; 및

그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환 돌연변이(들)를 포함하고, 보다 바람직하게는 BoNT/B H_c 도메인이 E1191M 및 S1199Y에서의 치환 돌연변이를 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 88

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제79항 및 제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 ASN 886, ASN 905, GLN 915, ASN 918, GLU 920, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, GLU 992, GLN 995, ASN 1006, ASN 1025, ASN 1026, ASN 1032, ASN 1043, ASN 1046, ASN 1052, ASP 1058, HIS 1064, ASN 1080, GLU 1081, GLU 1083, ASP 1086, ASN 1188, ASP 1213, GLY 1215, ASN 1216, GLN 1229, ASN 1242, ASN 1243, SER 1274 및 THR 1277로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기(들)에서의 변형을 포함하는 변형된 BoNT/A H_c 도메인을 포함하며, 여기서 변형은

- i. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
- ii. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 비하전된 아미노산 잔기로의 치환;
- iii. 비하전된 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
- iv. 염기성 아미노산 잔기의 삽입; 및
- v. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 결실

로부터 선택된 것인

폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 89

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항 및 제79항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 보툴리눔 신경독소 혈청형 X (BoNT/X) L-쇄, BoNT/X H_c 도메인, 및/또는 BoNT/X H_c 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 90

제1항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항, 제83항 내지 제86항 및 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 91

제11항 내지 제3항, 제7항 내지 제10항, 제14항 내지 제17항, 제21항 내지 제27항, 제31항 내지 제77항, 제83항 내지 제86항, 제89항 및 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 통증이 염증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리펩티드가 Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys (서열식 별번호: 71)를 포함하며, 여기서 a = 1-10이고, b = 4-15인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 요법에 사용하기 위한 폴리펩티드, 예를 들어 통증 또는 염증성 장애의 치료를 위한 폴리펩티드의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 클로스트리디아(*Clostridia*) 속의 박테리아는 독소가 전달되는 뉴런 및 다른 세포를 중독시킬 수 있는 매우 강력하고 특이적인 단백질 독소를 생산한다. 이러한 클로스트리디움 독소의 예는 씨. 테타니(*C. tetani*) (TeNT) 및 씨. 보툴리눔(*C. botulinum*) (BoNT) 혈청형 A-G 및 X에 의해 생산된 신경독소 (WO 2018/009903 A2 참조), 뿐만 아니라 씨. 바라티이(*C. baratii*) 및 씨. 부티리쿰(*C. butyricum*)에 의해 생산된 신경독소를 포함한다. 테타누스 및 보툴리눔 독소 둘 다는 이화된 뉴런의 기능, 구체적으로 신경전달물질의 방출을 억제함으로써 작용한다. 보툴리눔 독소는 신경근 접합부에서 작용하고 말초 신경계에서 콜린성 전달을 억제하는 반면에, 테타누스 독소는 중추 신경계에서 작용한다.

[0003] 사실상, 클로스트리디움 신경독소는 단일-쇄 폴리펩티드로서 합성되며, 이는 단백질분해적 절단 사건에 의해 번역 후 변형되어 디설피드 결합에 의해 함께 연결된 2개의 폴리펩티드 쇄를 형성한다. 절단은 종종 쇄간 디설피드 결합을 제공하는 시스테인 잔기 사이에 위치하는 활성화 부위로 지칭되는 특이적 절단 부위에서 일어난다. 독소의 활성 형태는 이러한 2-쇄 형태이다. 2개의 쇄는 대략 100 kDa의 분자 질량을 갖는 중쇄 (H-쇄) 및 대략 50 kDa의 분자 질량을 갖는 경쇄 (L-쇄)로 불린다. H-쇄는 N-말단 전위 성분 (H_N 도메인) 및 C-말단 표적화 성분 (H_C 도메인)을 포함한다. 절단 부위는 L-쇄 및 전위 도메인 성분 사이에 위치된다. H_C 도메인의 그의 표적 뉴런에의 결합 및 결합된 독소의 엔도솜을 통한 세포 내로의 내재화 후, H_N 도메인은 엔도솜 막을 거쳐 및 시토플asm으로 L-쇄를 전위시키고, L-쇄는 프로테아제 기능 (또한 비-세포독성 프로테아제로도 알려짐)을 제공한다.

[0004] 비-세포독성 프로테아제는 SNARE 단백질 (예를 들어 SNAP-25, VAMP 또는 신타신)로 공지된 세포내 수송 단백질을 단백질분해적으로 절단함으로써 작용한다. 두문자어 SNARE는 용어 가용성 NSF 부착 수용체(Soluble NSF Attachment Receptor)로부터 유래되며, 여기서 NSF는 N-에틸말레이미드-감수성 인자(N-ethylmaleimide-Sensitive Factor)를 의미한다. SNARE 단백질은 세포내 소포 융합에 필수적이고, 따라서 세포로부터의 소포 수송을 통한 분자의 분비에 필수적이다. 프로테아제 기능은 아연-의존성 엔도펩티다제 활성이고 SNARE 단백질에 대한 높은 기질 특이성을 나타낸다. 따라서, 일단 목적되는 표적 세포로 전달되면, 비-세포독성 프로테아제는 표적 세포로부터의 세포 분비를 억제할 수 있다. 클로스트리디움 신경독소의 L-쇄 프로테아제는 SNARE 단백질을 절단하는 비-세포독성 프로테아제이다.

[0005] SNARE 단백질의 편재적 성질의 관점에서, 클로스트리디움 신경독소 예컨대 보툴리눔 독소는 광범위한 요법에 성공적으로 이용되어 왔다.

[0006] 클로스트리디움 신경독소는 알려진 가장 강력한 독소의 일부이다. 예로서, 보툴리눔 신경독소는 혈청형에 따라 0.5 내지 5 ng/kg 범위의 마우스에 대한 중앙 치사 용량 (LD_{50}) 값을 갖는다. 따라서, 상기 독소의 사용은 위험이 없지 않다. 독소가 투여 부위로부터 떨어져서 주변 조직 또는 전신 순환계로 확산되는 것은 극단적인 경우에 생명을 위협할 수 있는 클로스트리디움 신경독소 치료의 바람직하지 않은 부작용의 원인이 되는 것으로 여겨진다. 이는 클로스트리디움 신경독소를 고용량, 농도, 및/또는 주사 부피로 사용하는 경우에 특히 우려될 수 있다. 상업적 BoNT/A 치료제에 대해 보고된 유해 효과는 무력증, 전신 근육 약화, 복시, 안검하수증, 연하곤란, 발성장애, 구음장애, 요실금, 및 호흡 곤란을 포함한다. 연하 및 호흡 곤란은 생명을 위협할 수 있으며, 독소 효과의 확산과 관련된 사망이 보고되었다.

[0007] 본 발명은 상기 언급된 문제들 중 하나 이상을 극복한다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 본 발명자들은 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소가 통증을 치료하는 데 효과적이라는 것을 발견하였다. SNARE 단백질 절단을 초래하는 축매 활성이 클로스트리디움 신경독소 요법의 기초가 되는 본질적인 작용 메커니즘인 것으로 여겨졌기 때문에, 이러한 발견은 특히 놀라운 것이다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 통상적인 축매 활성 클로스트리디움 신경독소 요법과 연관된 독성 부작용을 피하고, 보다 안전한 (실질적으로 비-독성) 치료제를 구성한다. 유리하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 통상적인 축매 활성 클로스트리디움 신경독소 치료제와 비교하여 더 많은 양으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 폴리펩티드의 감소된 독성은 제품 수명 내내 제

조 및 취급의 용이성을 허용하고, 의사가 대상체에서 독성을 회피하는 것을 목표로 하는 복잡한 (예를 들어 개인맞춤형) 투여 요법 계산을 수행할 필요를 제거한다.

- [0010] 동등하게 놀랍게도, 본 발명자들은 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소가 염증성 장애를 치료하는 데 효과적이라는 것을 발견하였다.
- [0011] 상세한 설명
- [0012] 한 측면에서, 본 발명은 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드 (예를 들어 진통 폴리펩티드)를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0013] 한 측면에서, 본 발명은 방광 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드 (예를 들어 진통 폴리펩티드)를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0014] 한 측면에서, 본 발명은 방광 통증 증후군을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드 (예를 들어 진통 폴리펩티드)를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0015] 관련 측면에서, 대상체에게 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)를 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0016] 관련 측면에서, 대상체에게 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)를 투여하는 것을 포함하는, 방광 통증을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0017] 관련 측면에서, 대상체에게 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)를 투여하는 것을 포함하는, 방광 통증 증후군을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0018] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 통증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)의 용도를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0019] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 방광 통증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)의 용도를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0020] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 방광 통증 증후군을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드 (예를 들어, 진통 폴리펩티드)의 용도를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0021] 방광 통증은 바람직하게는 간질성 방광염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된다. 방광 통증 증후군은 바람직

하개는 간질성 방광염이다.

- [0022] 본 발명의 폴리펩티드는 방광의 감각 뉴런의 활성을 (예를 들어, 치료 전의 동일한 대상체에서의 감각 뉴런의 활성, 예컨대 주어진 기간 동안의 평균 활성과 비교할 때) 감소 또는 억제함으로써 방광 통증을 치료할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 방광의 감각 뉴런의 팽창-유발 활성 및/또는 방광의 감각 뉴런의 화학물질-유발 활성을 감소 또는 억제할 수 있다. 방광의 감각 뉴런은 바람직하게는 구심성 신경이다. 구심성 신경은 1개 이상의 감각 섬유 (예를 들어 신경 섬유의 다발)를 포함할 수 있다. 용어 "섬유"는 바람직하게는 뉴런의 축삭을 지칭한다. 이러한 구심성 신경은 방광 벽에서의 화학적 및/또는 기계적 자극 (예를 들어 방광 충만과 관련됨)을 감지하는 구심성 신경일 수 있다. 바람직하게는, 구심성 신경은 골반 및/또는 하복 신경의 1개 이상의 섬유를 포함한다. 예를 들어, 구심성 신경은 골반 신경 및/또는 하복 신경일 수 있다.
- [0023] 통증 (예를 들어 방광 통증)을 치료하는 경우에, 폴리펩티드는 적어도 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 통증 (예를 들어 방광 통증)을 치료하는 경우에, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함한다. 유리하게는, 이러한 폴리펩티드는 상기 성분 중 하나가 부재한 폴리펩티드와 비교할 때 통증을 치료하는 데 보다 효과적이었다.
- [0024] 본 발명의 폴리펩티드에 의해 치료되는 통증 (예를 들어 방광 통증)은 통각과민, 이질통 및/또는 내장통 중 하나 이상일 수 있다. 예를 들어, 통각과민, 이질통 및 내장통 모두가 치료될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하게는 진통 특성을 갖는다. 즉, 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하게는 진통 폴리펩티드이다.
- [0026] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 통증을 치료하기 위해 뉴런 성장도 뉴런 복구도 촉진하지 않는다. 다시 말해서, 바람직하게는, 폴리펩티드는 하기 수단: 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 통증을 치료하지 않는다.
- [0027] 한 측면에서, 본 발명은 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0028] 관련 측면에서, 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0029] 또 다른 관련 측면에서, 본 발명은 염증성 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0030] 본 발명의 폴리펩티드는 항염증 특성을 가질 수 있다. 즉, 본 발명의 폴리펩티드는 항염증 폴리펩티드일 수 있다.
- [0031] 폴리펩티드가 본원에 기재된 바와 같은 염증성 장애를 치료하는 데 사용되는 경우에, 폴리펩티드는 보툴리눔 신경독소 혈청형 X (BoNT/X) L-쇄, BoNT/X H_N 도메인, 및/또는 BoNT/X H_C 도메인을 포함할 수 있으며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 예를 들어, 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)일 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) (바람직하게는 BoNT/B H_C 도메인)을 포함한다. 상응하는 치료 방법 및 용도가 또한 제공된

다.

- [0032] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 염증성 상태를 치료하기 위해 뉴런 성장도 뉴런 복구도 촉진하지 않는다. 다시 말해서, 바람직하게는, 폴리펩티드는 하기 수단: 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 염증성 상태를 치료하지 않는다.
- [0033] 한 측면에서, 본 발명은 하부 요로 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0034] 관련 측면에서, 본 발명은 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0035] 관련 측면에서, 본 발명은 하부 요로 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에서의 폴리펩티드의 용도를 제공하며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0036] 하부 요로 장애는 바람직하게는 방광 장애이다.
- [0037] 본 발명의 폴리펩티드는 방광의 감각 뉴런의 활성을 (예를 들어, 치료 전의 동일한 대상체에서의 감각 뉴런의 활성과 비교할 때) 감소 또는 억제함으로써 하부 요로 장애 (예를 들어, 방광 장애)를 치료할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 방광의 감각 뉴런의 팽창-유발 활성 및/또는 방광의 감각 뉴런의 화학물질-유발 활성을 감소 또는 억제할 수 있다. 방광의 감각 뉴런은 바람직하게는 구심성 신경이다. 구심성 신경은 1개 이상의 감각 섬유 (예를 들어 신경 섬유의 다발)를 포함할 수 있다. 이러한 구심성 신경은 방광 벽에서의 화학적 및/또는 기계적 자극 (예를 들어 방광 충만과 관련됨)을 감지하는 구심성 신경일 수 있다. 바람직하게는, 구심성 신경은 골반 및/또는 하복 신경의 1개 이상의 섬유를 포함한다. 예를 들어, 구심성 신경은 골반 신경 및/또는 하복 신경일 수 있다.
- [0038] 방광의 감각 뉴런 (예를 들어 구심성 신경)의 활성을 억제함으로써, 폴리펩티드는 하부 요로 장애와 연관된 절박의 감각 증상을 감소시키거나 억제할 수 있다. 절박의 감각 증상은 전형적으로 방광 통증 증후군 (예를 들어 간질성 방광염), 과민성 방광 및/또는 배뇨근 과다활동과 연관된다.
- [0039] 따라서, 하부 요로 장애는 감각 뉴런-연관 장애, 예를 들어 구심성 신경-연관 장애, 특히 구심성 신경-연관 방광 장애일 수 있다. 구심성 신경-연관 장애는 구심성 신경이 원인이 되든 또는 다르게는 역할을 하는 것인 장애일 수 있다. 일부 실시양태에서, 구심성 신경-연관 장애는 구심성 신경 과다활성 및/또는 구심성 충동에 대한 변경된 중심 억치에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 장애이다. 후자는 중심 억제 경로에 대한 손상 또는 구심성 신경의 감작을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 신경영양 인자 예컨대 신경 성장 인자 (NGF) 또는 뇌-유래 신경영양 인자 (BDNF) 수준이 증가되어 감각 뉴런에 영향을 미칠 수 있다. 연관된 증상은 배뇨 반사의 활성화를 포함할 수 있다. PAG (수도관주위 회색질(periacqueductal gray), 배뇨의 제어에 관여하는 중심 구조 중 하나)에 연결된 영역인 도덕에서의 신호전달은 비간섭성 발화 역치로 변경되어, 구심성 충동 및 절박감에 대한 변경된 중심 억치를 초래할 수 있다.
- [0040] 구심성 신경-연관 장애의 예는 방광 통증 증후군 (바람직하게는 간질성 방광염), 과민성 방광 및 배뇨근 과다활동을 포함할 수 있다.
- [0041] 방광 통증 증후군은 미국에서 약 6-14M의 환자 (즉, 성인 미국 인구의 5-11%)에게 영향을 미치는 만성 방광 건강 문제이다. 국제 요실금 학회 (ICS)는 방광 통증 증후군을 만성 (>6개월) 골반 통증, 방광과 관련된 것으로 지각되는 압박 또는 불편함을 특징으로 하고, 적어도 하나의 다른 비뇨기 증상, 예컨대 지속적인 배뇨 충동 또는 빈도를 동반하는 상태로 정의한다. 빈도는 정상보다 더 자주 소변을 보려는 욕구이다. 평균적인 사람은 전형적으로 하루에 7회 이하로 배뇨하고, 야간에 화장실에 가기 위해 1회 초과로 일어날 필요가 없다. 방광 통증 증후군 환자는 빈번하게 주간 및 야간에 배뇨해야 할 수 있고, 빈도가 보다 심각해짐에 따라 이는 절박을 초

래한다. 일부 환자의 경우, 이러한 배뇨 충동은 배뇨 직후에도 결코 사라지지 않는다. 간질성 방광염은 보다 중증 또는 진행성 형태의 방광 통증 증후군으로서 정의될 수 있고, "전형적인 세포경검사 및 조직학적 특성"의 존재를 추가로 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 비-간질성 방광염 방광 통증 증후군 환자와 비교할 때, 간질성 방광염 환자는 탈락된 상피, 궤양화, 농뇨 및/또는 점막하 염증의 보다 높은 발생률 및 정도를 가질 수 있다. 간질성 방광염은 만성 점막하 염증성 질환으로서 기재될 수 있다.

[0042] 배경으로서, 소변은 신장의 네프론에 의해 형성되고, 요도를 통해 배출되기 전에 저장을 위해 방광으로 수송된다. 이러한 주기적 채움 및 비움 과정은 배뇨로서 공지되어 있다. 방광이 채워짐에 따라, 이는 구심성 신호(구심성 신경에 의해 전달됨)를 시뮬레이션하면서 신장된다. 반대로, 원심성 신호는 각각 방광 근조직의 수축 및 요도 괄약근의 이완을 유도한다. 기계수용체 이외에도, 다양한 심리학적 인자(예를 들어, 스트레스, 허용되는 환경에 대한 감각, 및 정서 상태)가 배뇨의 시기 및 환경에서 결정적인 역할을 한다.

[0043] 과민성 방광은 ICS에 의해, 요로 감염 또는 다른 검출가능한 질환의 부재 하에, 요실금을 동반하거나(OAB-습윤) 동반하지 않는(OAB-건조), 통상적으로 증가된 주간 빈도 및/또는 야간뇨를 동반하는 요절박으로 기재된다.

[0044] 배뇨군 과다활동은 특발성 배뇨군 과다활동 또는 신경성 배뇨군 과다활동일 수 있다. 상기 과다활동은 (1) 요실금을 초래하거나 초래하지 않을 수 있는 상성; 또는 (2) 종종 완전한 방광 비움을 초래하는 단일 불수의 배뇨군 수축인 말기일 수 있다.

[0045] 신경성 배뇨군 과다활동은 임상적으로 관련된 신경계 질환의 환경에서, 최대 방광용적(cystometric capacity) 근처에서 또는 최대 방광용적에서 발생하는 불수의 배뇨군 수축과 연관될 수 있다. 이들 수축은 일반적으로 억제될 수 없어, 요실금 또는 심지어 반사 방광 비움(반사 배뇨)을 유발한다. 상기 장애는 다발성 경화증(MS) 및 척수 손상(SCI)과 같은 상태를 갖는 환자에서 빈번하게 관찰된다. 따라서, 본 발명에 따라 치료되는 대상체는 SCI 및/또는 MS를 가질 수 있다.

[0046] 하부 요로 장애를 치료하는 경우에, 폴리펩티드는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 방광 벽으로의 주사, 예를 들어 배뇨관내 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0047] 하부 요로 장애(예를 들어 방광 장애)를 치료하는 경우에, 폴리펩티드는 적어도 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 하부 요로 장애(예를 들어 방광 장애)를 치료하는 경우에, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인(H_L 도메인), 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인(H_C 도메인)을 포함한다. 유리하게는, 이러한 폴리펩티드는 상기 성분 중 하나가 부재한 폴리펩티드와 비교할 때 하부 요로 장애를 치료하는 데 보다 효과적이었다.

[0048] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 하부 요로 장애를 치료하기 위해 뉴런 성장도 뉴런 복구도 촉진하지 않는다. 다시 말해서, 바람직하게는, 폴리펩티드는 하기 수단: 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 하부 요로 장애를 치료하지 않는다.

[0049] 용어 "뉴런 성장 및/또는 뉴런 복구를 촉진한다"는 뉴런 성장 및/또는 뉴런 복구 속도의 증가를 포괄한다. 용어 "뉴런 성장 및/또는 뉴런 복구"는 손상된 뉴런 회로를 재구축함으로써, 뉴런의 네트워크 또는 집단에서 활성화 및/또는 뉴런 통신을 회복하는 것을 포괄한다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "뉴런 복구"는 특정 뉴런의 복구뿐만 아니라 뉴런 회로의 복구를 포괄한다. 상기 용어는 또한 뉴런 가소성을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "뉴런 가소성"은 축삭 발아, 수지상 발아, 신경발생(예를 들어 새로운 뉴런의 생산), 성숙, 분화 및/또는 시냅스 가소성(예를 들어 시냅스 강도, 활성화, 해부학 및/또는 연결성에 대한 변화를 포함함)을 포괄한다. 용어 "뉴런 성장 및/또는 뉴런 복구를 촉진한다"는 또한 기능적 시냅스의 확립을(예를 들어 손상 부위에서 또는 그 근처에서) 촉진하는 것을 포괄한다. 본원에 사용된 용어 "뉴런 성장"은 축삭 및/또는 수상돌기의 성장을 포함한 뉴런의 임의의 부분의 성장을 포괄한다. 상기 용어는 대상체에서의 신경돌기 길이, 신경돌기 수(예를 들어, 세포당 신경돌기의 수)의 증가, 및/또는 뉴런의 세포체 또는 세포막으로부터의 돌출부, 예를 들어 뉴런의 축삭 성장 및/또는 축삭 발아, 예를 들어 뉴런의 길이 및/또는 수의 증가를 포괄한다. 상기 축삭 성장은 뉴런 사이의 연결 및/또는 화학적 소통을 촉진할 수 있다.

[0050] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 통증 또는 염증성 장애를 치료하기 위한 신경면역 반응을 촉진하지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 하부 요로 장애를 치료하기 위한 신경면역 반응을 촉진하지 않는다. 이와 관련하여 신경면역 반응은 소교세포 반응을 포괄한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴

리펩티드는 통증 또는 염증성 상태를 치료하기 위해 소교세포 반응을 촉진하지 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 하부 요로 장애를 치료하기 위해 소교세포 반응을 촉진하지 않는다.

[0051] 바람직한 실시양태에서, 통증은 뇌 장애와 연관되거나 또는 그에 의해 유발된 통증이 아니다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 염증성 장애는 염증성 뇌 장애가 아니다. 이와 관련하여 사용된 용어 "뇌 장애"는 "뇌 질환"과 상호교환가능하다. 이와 관련하여 사용된 "뇌 장애"는 뇌 내부 또는 외부로부터 기원하는 장애를 포괄하고, 뇌 조직 손상을 유발하는 신체 손상과 연관된 장애를 포함한다. 이와 관련하여 포괄되는 뇌 장애의 예는 외상성 뇌 손상, 암 (예를 들어 뇌 종양), 감염성 질환 (예를 들어 뇌염, 수막염, 뇌 농양, 및 뇌염), 졸중, 신경변성 장애 (예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 파킨슨병 관련 장애, 운동 뉴런 질환 (예를 들어 근위축성 측삭 경화증), 프리온 질환, 헌팅톤병, 척수소뇌성 운동실조, 운동실조, 할러보르텐-스파츠병, 및 전두측두엽 변성), 뇌 동맥류, 다발성 경화증, 무산소 손상, 독성 손상 및 대사 손상 중 어느 하나 (또는 그 초과)를 포함한다. 뇌 장애는 외상성 뇌 손상, 암, 감염성 질환 (예를 들어 뇌염, 수막염, 뇌 농양, 및 뇌염), 졸중, 신경변성 장애 (예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 파킨슨병 관련 장애, 운동 뉴런 질환 (예를 들어 근위축성 측삭 경화증), 프리온 질환, 헌팅톤병, 척수소뇌성 운동실조, 운동실조, 할러보르텐-스파츠병, 및 전두측두엽 변성), 뇌 동맥류, 다발성 경화증, 무산소 손상, 독성 손상 및/또는 대사 손상에 의해 유발될 수 있다.

[0052] 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 비-세포독성 프로테아제 활성을 갖는다. 구체적으로, 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 엔도펩티다제 활성을 가지며, 표적 세포에서 세포외유출(exocytic) 융합 장치의 단백질을 절단할 수 있다. 세포외유출 융합 장치의 단백질은 바람직하게는 SNARE 단백질, 예컨대 SNAP25, 시냅토프레빈/VAMP, 또는 신타신이다.

[0053] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄와 관련하여 본원에 사용된 용어 "촉매 불활성"은 상기 L-쇄가 비-세포독성 프로테아제 활성을 실질적으로 나타내지 않음을 의미하고, 바람직하게는 클로스트리디움 신경독소 L-쇄와 관련하여 본원에 사용된 용어 "촉매 불활성"은 상기 L-쇄가 비-세포독성 프로테아제 활성을 나타내지 않음을 의미한다. 한 실시양태에서, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 표적 세포에서 세포외유출 융합 장치의 단백질을 절단하지 않는 것이다. 용어 "실질적으로 비-세포독성 프로테아제 활성이 없는"은 클로스트리디움 신경독소 L-쇄가 촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 비-세포독성 프로테아제 활성의 5% 미만, 예를 들어 촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 비-세포독성 프로테아제 활성의 2%, 1% 미만 또는 바람직하게는 0.1% 미만을 갖는 것을 의미한다. 비-세포독성 프로테아제 활성은 시험 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 SNARE 단백질과 함께 인큐베이션하고, 동일한 조건 하에 촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄에 의해 절단된 SNARE 단백질의 양과 비교할 때 시험 클로스트리디움 신경독소 L-쇄에 의해 절단된 SNARE 단백질의 양을 비교함으로써 시험 관내에서 결정될 수 있다. 상용 기술, 예컨대 SDS-PAGE 및 웨스턴 블롯팅을 사용하여 절단된 SNARE 단백질의 양을 정량화할 수 있다. 적합한 시험관내 검정은 본원에 참조로 포함된 WO 2019/145577 A1에 기재되어 있다.

[0054] 세포-기반 및 생체내 검정은 또한 L-쇄 및 기능적 세포 결합 및 전위 도메인을 포함하는 클로스트리디움 신경독소가 비-세포독성 프로테아제 활성을 갖는지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 발가락 외전 점수 (DAS) 검정, 후근 신경절 (DRG) 검정, 척수 뉴런 (SCN) 검정, 및 마우스 형격 신경 편측형경막 (PNHD) 검정과 같은 검정은 관련 기술분야에서 상용적이다. 비-세포독성 프로테아제 활성을 결정하기 위한 적합한 검정은 문헌 [Aoki KR, Toxicon 39: 1815-1820; 2001 또는 Donald et al. (2018), Pharmacol Res Perspect, e00446, 1-14]에 기재된 것일 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0055] 촉매 불활성 L-쇄는 상기 촉매 활성을 불활성화시키는 1개 이상의 돌연변이를 가질 수 있다. 따라서, 촉매 활성 L-쇄 (예를 들어 본원에 기재된 바와 같음)는 L-쇄의 촉매 활성을 불활성화시키는 1개 이상의 돌연변이를 도입하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 촉매 불활성 L-쇄는 활성 부위 잔기의 돌연변이를 포함할 수 있다. 돌연변이는 치환 또는 결실일 수 있지만, 치환, 특히 화학적으로 유사한 아미노산으로의 치환이 바람직하다. 글루탐산은 글루타민으로 치환될 수 있고/거나, 히스티딘은 티로신으로 치환될 수 있고/거나, 아르기닌은 글루타민으로 치환될 수 있고/거나, 티로신은 페닐알라닌으로 치환될 수 있다. 대안적으로, 임의의 잔기는 알라닌으로 치환될 수 있다.

[0056] 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄는 H223, E224, H227, E262, R363, 및/또는 Y366, 바람직하게는 적어도 E224 및 H227에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄는 E224에서의 글루타민으로의 치환 (E224Q) 및 H227에서의 티로신으로의 치환 (H227Y)을 포함할 수 있다. 위치 넘버링은 서열식별번호 (SEQ ID NO): 60의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 60과 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 60의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미

노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다. 예를 들어, 서열식별번호: 60이 메티오닌을 포함하는 경우, 위치 넘버링은 상기 정의된 바와 같을 것이다 (예를 들어, His223은 서열식별번호: 60의 His223일 것임). 대안적으로, 메티오닌이 서열식별번호: 60에 부재하는 경우, 아미노산 잔기 넘버링은 -1 만큼 변형되어야 한다 (예를 들어, His223은 서열식별번호: 60의 His222일 것임). 유사한 고려사항이 본원에 기재된 다른 폴리펩티드 서열의 위치 1에서의 메티오닌이 존재/부재하는 경우에 적용되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 상용적인 기술을 사용하여 정확한 아미노산 잔기 넘버링을 용이하게 결정할 것이다.

[0057] 촉매 불활성 BoNT/B L-쇄는 E231 및/또는 H234, 바람직하게는 E231 및 H234에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/B L-쇄는 E231에서의 글루타민으로의 치환 (E231Q) 및 H234에서의 티로신으로의 치환 (H234Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 52의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 52와 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 52의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0058] 촉매 불활성 BoNT/C L-쇄는 H229, E230 및/또는 H233, 바람직하게는 H229, E230 및 H233에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/C L-쇄는 H229에서의 글리신으로의 치환 (H229G), E230에서의 트레오닌으로의 치환 (E230T), 및 H233에서의 아스파라긴으로의 치환 (H233N)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 53의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 53과 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 53의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0059] 촉매 불활성 BoNT/D L-쇄는 H229, E230, H233 및/또는 H236, 바람직하게는 적어도 E230 및 H236에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/D L-쇄는 적어도 E230에서의 글루타민으로의 치환 (E230Q) 및 H236에서의 티로신으로의 치환 (H236Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 54의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 54와 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 54의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0060] 촉매 불활성 BoNT/E L-쇄는 E213 및/또는 H216, 바람직하게는 E213 및 H216에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/E L-쇄는 E213에서의 글루타민으로의 치환 (E213Q) 및 H216에서의 티로신으로의 치환 (H216Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 55의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 55와 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 55의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0061] 촉매 불활성 BoNT/F L-쇄는 E228 및/또는 H231, 바람직하게는 E228 및 H231에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/F L-쇄는 E228에서의 글루타민으로의 치환 (E228Q) 및 H231에서의 티로신으로의 치환 (H231Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 56의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 56과 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 56의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0062] 촉매 불활성 BoNT/G L-쇄는 E231 및/또는 H234, 바람직하게는 E231 및 H234에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/G L-쇄는 E231에서의 글루타민으로의 치환 (E231Q) 및 H234에서의 티로신으로의 치환 (H234Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 57의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 57과 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 57의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0063] 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄는 E228 및/또는 H231, 바람직하게는 E228 및 H231에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄는 E228에서의 글루타민으로의 치환 (E228Q) 및 H231에서의 티로신으로의 치환 (H231Y)을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 59의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 59와 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 59의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

부재를 고려할 것이다.

[0064] 촉매 불활성 TeNT L-쇄는 E234, R372 및/또는 Y375, 바람직하게는 적어도 R372 및 Y375 (예를 들어 E234, R372 및 Y375)에서의 돌연변이를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 촉매 불활성 TeNT L-쇄는 R372에서 글루타민 또는 알라닌 (R372Q 또는 R372A), 보다 바람직하게는 알라닌으로의 치환, 및 Y375에서의 페닐알라닌 (Y375F)으로의 치환을 포함한다. 위치 넘버링은 서열식별번호: 58의 아미노산 위치에 상응하고, 폴리펩티드를 서열식별번호: 58과 정렬함으로써 결정될 수 있다. 서열식별번호: 58의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다.

[0065] 본 발명의 폴리펩티드는 전장 클로스트리디움 신경독소 (단 L-쇄는 촉매 불활성임) 또는 비-세포독성 프로테아제 활성을 갖지 않는 클로스트리디움 신경독소의 단편 (예를 들어, H_N 도메인 및/또는 H_C 도메인)을 포함할 수 있다. 즉, 본 발명의 폴리펩티드는 비-세포독성 프로테아제 활성을 갖지 않는다. 그러나, L-쇄가 촉매 활성을 갖는 본 발명의 대안적 폴리펩티드 (그러나 상기 폴리펩티드에 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결여되어 있고, 따라서 독성이 거의 없는/없는 것 [예를 들어 비-세포독성 활성이 거의 없는/없는 것]과 연관됨)에 관한 것인, "촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄를 포함하고 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결여된 폴리펩티드"라는 표제의 본원의 섹션을 참조한다.

[0066] 용어 "클로스트리디움 신경독소"는 씨. 보툴리눔 (보툴리눔 신경독소 혈청형 A, B, C₁, D, E, F, G, 및 X), 씨. 테타니 (파상풍 신경독소), 씨. 부티리쿰 (보툴리눔 신경독소 혈청형 E), 및 씨. 바라티이 (보툴리눔 신경독소 혈청형 F)에 의해 생산된 독소를 포괄한다. 참조 BoNT/A 서열은 서열식별번호: 51로 제시된다. 참조 BoNT/B 서열은 서열식별번호: 52로 제시된다. 참조 BoNT/C 서열은 서열식별번호: 53으로 제시된다. 참조 BoNT/D 서열은 서열식별번호: 54로 제시된다. 참조 BoNT/E 서열은 서열식별번호: 55로 제시된다. 참조 BoNT/F 서열은 서열식별번호: 56으로 제시된다. 참조 BoNT/G 서열은 서열식별번호: 57로 제시된다. 참조 TeNT 서열은 서열식별번호: 58로 제시된다. 참조 BoNT/X 서열은 서열식별번호: 59로 제시된다. 용어 "클로스트리디움 신경독소"는 또한 비-클로스트리디움 미생물에 의해 발현된, 새로 발견된 보툴리눔 신경독소 단백질 패밀리를 구성원, 예컨대, BoNT/X와 가장 가까운 서열 동일성을 갖는 엔테로코쿠스(Enterococcus) 코딩된 독소, W89-W90에서 VAMP2를 절단하는, BoNT/W로 불리는 웨이셀라 오리자에(*Weissella oryzae*) 코딩된 독소 (NCBI 참조 서열: WP_027699549.1), VAMP2 및 SNAP25를 절단하는, 엔테로코쿠스 파에시움(*Enterococcus faecium*) 코딩된 독소 (진뱅크(GenBank): OT022244.1), 및 크리세오박테리움 피페로(*Chryseobacterium pipero*) 코딩된 독소 (NCBI 참조 서열: WP_034687872.1)를 포괄할 수 있다.

[0067] 따라서, 클로스트리디움 신경독소는 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, BoNT/X, 및 TeNT (파상풍 신경독소)로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소는 보툴리눔 신경독소, 예컨대 BoNT/A, BoNT/B, BoNT/C, BoNT/D, BoNT/E, BoNT/F, BoNT/G, 및 BoNT/X로부터 선택되는 보툴리눔 신경독소이다. 예를 들어, 클로스트리디움 신경독소 H_N 도메인은 BoNT A B, C₁, D, E, F, G, X 또는 TeNT로부터의 H_N 도메인일 수 있다. 유사하게, L-쇄는 BoNT A B, C₁, D, E, F, G, X 또는 TeNT로부터의 L-쇄일 수 있으며, 단 상기 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어 촉매 불활성이 되도록 변형됨). 보다 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소는 BoNT/A이다.

[0068] 상기 논의된 바와 같이, (전장) 클로스트리디움 신경독소는 대략 100 kDa의 분자 질량을 갖는 중쇄 (H-쇄) 및 대략 50 kDa의 분자 질량을 갖는 경쇄 (L-쇄)인 2개의 폴리펩티드 쇄로부터 형성된다. H-쇄는 C-말단 표적화 성분 (수용체 결합 도메인 또는 H_C 도메인) 및 N-말단 전위 성분 (H_N 도메인)을 포함한다. 보툴리눔 신경독소 (BoNT)는 다수의 보조 단백질에 복합체화된 BoNT 그 자체로 이루어진, 큰 단백질 복합체 형태로 씨. 보툴리눔에 의해 생산된다. 현재 8종의 상이한 부류의 보툴리눔 신경독소, 즉 보툴리눔 신경독소 혈청형 A, B, C₁, D, E, F, G 및 X가 존재하며, 이들 모두는 유사한 구조 및 작용 방식을 공유한다. 상이한 BoNT 혈청형은 특이적 중화 항-혈청에 의한 불활성화에 기초하여 구별될 수 있으며, 이러한 혈청형에 의한 분류는 아미노산 수준에서의 백분율 서열 동일성과 상관된다. 주어진 혈청형의 BoNT 단백질은 아미노산 백분율 서열 동일성에 기초하여 상이한 하위유형으로 추가로 나누어진다.

[0069] 통상적인 (촉매 활성) BoNT는 위장관에서 흡수되고, 일반 순환에 진입한 후, 콜린성 신경 말단의 시냅스전 막에 결합하고, 그의 신경전달물질 아세틸콜린의 방출을 방지한다. BoNT/B, BoNT/D, BoNT/F 및 BoNT/G는 시냅소브레

빈/소포-회합된 막 단백질 (VAMP)을 절단하고; BoNT/C1, BoNT/A 및 BoNT/E는 25 kDa의 시냅소-회합된 단백질 (SNAP-25)을 절단하고; BoNT/C1은 신타신을 절단한다. BoNT/X는 SNAP-25, VAMP1, VAMP2, VAMP3, VAMP4, VAMP5, Ykt6, 및 신타신 1을 절단하는 것으로 밝혀졌다. 테타누스 독소는 씨. 테타니에 의해 단일 혈청형으로 생성된다. 씨. 부티리쿰은 BoNT/E를 생성하는 반면, 씨. 바라티이는 BoNT/F를 생성한다.

[0070] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩될 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩될 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 1, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩될 수 있다.

[0071] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 44, 46, 48, 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다.

[0072] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 34, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 또는 70 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열의 단편을 포함할 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 34, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 또는 70 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열의 단편을 포함할 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 서열식별번호: 2, 10, 12, 14, 16, 18, 26, 34, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 또는 70 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩티드 서열의 단편을 포함할 수 있으며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성이다. 단편은 임의의 상기 서열식별번호의 촉매 불활성 L-쇄, H₁ 도메인 또는 H₂ 도메인일 수 있다.

[0073] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함한다 (또는 그로 이루어진다). 이와 관련하여 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소에 대한 언급은 또한 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 단편을 포괄한다. 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 ≤400, ≤350, ≤300, ≤250, ≤200, ≤150, ≤100 또는 ≤50개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 또는 200개의 아미노산 잔기를 갖는다. 예를 들어, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 L-쇄의 20-400, 50-300 또는 100-200개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 그러나, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소에 대한 언급은 전장 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄에 대한 언급인 것이 바람직하다.

[0074] L-쇄 참조 서열의 예는 하기를 포함한다:

[0075] 보툴리눔 유형 A 신경독소: 아미노산 잔기 1-448

[0076] 보툴리눔 유형 B 신경독소: 아미노산 잔기 1-440

- [0077] 보툴리눔 유형 C1 신경독소: 아미노산 잔기 1-441
- [0078] 보툴리눔 유형 D 신경독소: 아미노산 잔기 1-445
- [0079] 보툴리눔 유형 E 신경독소: 아미노산 잔기 1-422
- [0080] 보툴리눔 유형 F 신경독소: 아미노산 잔기 1-439
- [0081] 보툴리눔 유형 G 신경독소: 아미노산 잔기 1-441
- [0082] 파상풍 신경독소: 아미노산 잔기 1-457
- [0083] 최근에 확인된 BoNT/X의 경우, L-쇄는 그의 아미노산 1-439에 상응하는 것으로 보고되었으며, L-쇄 경계는 잠재적으로 대략 25개의 아미노산만큼 변동한다 (예를 들어 1-414 또는 1-464).
- [0084] 하위-형질형에 따라 약간의 변이가 일어날 수 있으므로, 상기 확인된 참조 서열은 가이드로서 간주되어야 한다. 예로서, US 2007/0166332 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)는 하기 약간 상이한 클로스트리디움 서열을 인용한다:
- [0085] 보툴리눔 유형 A 신경독소: 아미노산 잔기 M1-K448
- [0086] 보툴리눔 유형 B 신경독소: 아미노산 잔기 M1-K441
- [0087] 보툴리눔 유형 C1 신경독소: 아미노산 잔기 M1-K449
- [0088] 보툴리눔 유형 D 신경독소: 아미노산 잔기 M1-R445
- [0089] 보툴리눔 유형 E 신경독소: 아미노산 잔기 M1-R422
- [0090] 보툴리눔 유형 F 신경독소: 아미노산 잔기 M1-K439
- [0091] 보툴리눔 유형 G 신경독소: 아미노산 잔기 M1-K446
- [0092] 파상풍 신경독소: 아미노산 잔기 M1-A457
- [0093] 적합한 클로스트리디움 신경독소 L-쇄가 본원에 기재된다.
- [0094] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 (또는 폴리펩티드)는 하기를 포함할 수 있다:
- [0095] (i) BoNT/A L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0096] (ii) BoNT/B L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0097] (iii) BoNT/C1 L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0098] (iv) BoNT/D L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0099] (v) BoNT/E L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0100] (vi) BoNT/F L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0101] (vii) BoNT/G L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0102] (viii) BoNT/X L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0103] (ix) TeNT L-쇄, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0104] 상기 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 (또는 폴리펩티드)는 상기 중 어느 하나로 본질적으로 이루어질 수 있고, 바람직하게는 그로 이루어질 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어 L-쇄가 변형에 의해 불활성화됨).
- [0105] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다:
- [0106] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0107] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);

- [0108] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0109] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0110] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0111] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0112] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0113] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0114] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0115] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다:
- [0116] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-448;
- [0117] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-440;
- [0118] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-441;
- [0119] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-445;
- [0120] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-422;
- [0121] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-439;
- [0122] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-441;
- [0123] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464; 또는
- [0124] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-457.
- [0125] 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0126] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0127] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0128] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0129] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0130] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0131] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0132] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0133] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는

98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는

- [0134] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0135] 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0136] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-448;
- [0137] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-440;
- [0138] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-441;
- [0139] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-445;
- [0140] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-422;
- [0141] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-439;
- [0142] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-441;
- [0143] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464; 또는
- [0144] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-457.
- [0145] 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0146] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0147] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0148] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0149] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0150] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0151] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0152] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0153] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0154] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0155] 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0156] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-448;
- [0157] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-440;
- [0158] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-441;
- [0159] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-445;
- [0160] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-422;
- [0161] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-439;

- [0162] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-441;
- [0163] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439 또는 1-464; 또는
- [0164] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-457.
- [0165] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 6, 24, 32, 40, 74 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 6, 24, 32, 40, 74 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 L-쇄를 촉매 불활성화하도록 변형된 서열식별번호: 6, 24, 32 또는 40 중 어느 하나, 예를 들어 서열식별번호: 74 또는 76을 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0166] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 코딩된 L-쇄를 촉매적으로 불활성화하도록 변형된 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다.
- [0167] 경쇄의 촉매 활성이 통증 치료에서의 효능에 요구되지 않았다는 것을 고려하면, L-쇄를 포함하지 않는 (또는 L-쇄의 단편만을 포함하는) 폴리펩티드가 통증을 치료할 수 있다는 것이 신뢰할 만하다. 유사한 이유로, L-쇄를 포함하지 않는 (또는 L-쇄의 단편만을 포함하는) 폴리펩티드가 염증성 상태를 치료할 수 있다는 것은 신뢰할 만하다. 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 둘 다를 포함하지 않는다.
- [0168] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 중쇄 (H-쇄)를 포함한다 (또는 그로 이루어진다). 상기 H-쇄는 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함한다. 이와 관련하여 클로스트리디움 신경독소 H-쇄에 대한 언급은 또한 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 단편을 포괄한다. 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 ≤ 800 , ≤ 700 , ≤ 600 , ≤ 500 , ≤ 400 , ≤ 350 , ≤ 300 , ≤ 250 , ≤ 200 , ≤ 150 , ≤ 100 또는 ≤ 50 개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 또는 200개의 아미노산 잔기를 갖는다. 예를 들어, 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 단편은 클로스트리디움 신경독소 H-쇄의 20-800, 30-600, 40-400, 50-300 또는 100-200개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 그러나, H-쇄에 대한 언급은 전장 H-쇄에 대한 언급인 것이 바람직하다.
- [0169] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)을 포함한다 (또는 그로 이루어진다). 이와 관련하여 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인에 대한 언급은 또한 전위 도메인의 단편을 포괄한다. 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 단편은 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 ≤ 400 , ≤ 350 , ≤ 300 , ≤ 250 , ≤ 200 , ≤ 150 , ≤ 100 또는 ≤ 50 개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 단편은 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 또는 200개의 아미노산 잔기를 갖는다. 예를 들어, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 단편은 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인의 20-400, 50-300 또는 100-200개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 그러나, 전위 도메인에 대한 언급은 전장 전위 도메인에 대한 언급인 것이 바람직하다.
- [0170] 전위 도메인은 클로스트리디움 신경독소의 H-쇄의 아미노-말단 절반과 대략 동등한 H-쇄의 단편, 또는 무손상 H-쇄 내의 그 단편에 상응하는 도메인이다. 한 실시양태에서, H-쇄의 H_C 기능은 H_C 아미노산 서열의 결실에 의해 (DNA 합성 수준에서, 또는 뉴클레아제 또는 프로테아제 처리에 의한 합성후 수준에서) 제거될 수 있다. 대

안적으로, H_C 기능은 화학적 또는 생물학적 처리에 의해 불활성화될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, H-쇄는 천연 클로스트리디움 신경독소 (즉, 홀로톡신)가 결합하는 표적 세포 상의 결합 부위에 결합할 수 없을 수 있다.

- [0171] 적합한 (참조) 전위 도메인의 예는 하기를 포함한다:
- [0172] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (449-871)
- [0173] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (441-858)
- [0174] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (442-866)
- [0175] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (446-862)
- [0176] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (423-845)
- [0177] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (440-864)
- [0178] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (442-863)
- [0179] 과상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (458-879)
- [0180] 하위-혈청형에 따라 약간의 변이가 존재할 수 있으므로, 상기 확인된 참조 서열은 가이드로서 간주되어야 한다. 예로서, US 2007/0166332 (본원에 참조로 포함됨)는 하기 약간 상이한 클로스트리디움 서열을 인용한다:
- [0181] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (A449-K871)
- [0182] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (A442-S858)
- [0183] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (T450-N866)
- [0184] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (D446-N862)
- [0185] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (K423-K845)
- [0186] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (A440-K864)
- [0187] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (S447-S863)
- [0188] 과상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (S458-V879)
- [0189] 본 발명의 맥락에서, 전위 도메인을 포함하는 다양한 클로스트리디움 신경독소 H_N 영역은 본 발명의 측면에서 유용할 수 있다. 클로스트리디움 신경독소의 중쇄로부터의 H_N 영역은 대략 410-430개의 아미노산 길이이고, 전위 도메인을 포함한다. 연구는 클로스트리디움 신경독소 중쇄로부터의 H_N 영역의 전체 길이가 전위 도메인의 전위 활성화에 필요하지는 않다는 것을 보여주었다. 따라서, 이러한 실시양태의 측면은, 예를 들어 적어도 350개의 아미노산, 적어도 375개의 아미노산, 적어도 400개의 아미노산 및 적어도 425개의 아미노산의 길이를 갖는 전위 도메인을 포함하는 클로스트리디움 신경독소 H_N 영역을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태의 다른 측면은, 예를 들어 최대 350개의 아미노산, 최대 375개의 아미노산, 최대 400개의 아미노산 및 최대 425개의 아미노산의 길이를 갖는 전위 도메인을 포함하는 클로스트리디움 신경독소 H_N 영역을 포함할 수 있다.
- [0190] 클로스트리디움 보툴리눔 및 씨. 테타니에서의 독소 생산의 유전적 기초에 대한 추가의 세부사항에 대해서는, 문헌 [Henderson et al. (1997) in The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis, Academic press]을 참조한다.
- [0191] 용어 H_N은 자연 발생 신경독소 H_N 부분, 및 자연에서 발생하지 않는 아미노산 서열 및/또는 합성 아미노산 잔기를 갖는 변형된 H_N 부분을 포괄한다. 한 실시양태에서, 상기 변형된 H_N 부분은 상기 언급된 전위 기능을 여전히 나타낸다.
- [0192] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다:
- [0193] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 449-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

- [0194] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 441-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0195] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 442-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0196] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 446-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0197] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 423-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0198] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 440-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0199] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 442-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0200] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 415-917, 440-892 또는 465-867에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0201] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 458-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0202] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0203] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 449-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0204] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 441-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0205] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 442-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0206] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 446-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0207] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 423-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0208] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 440-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0209] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 442-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0210] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 415-917, 440-892 또는 465-867에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0211] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 458-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0212] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0213] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 449-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0214] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 441-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0215] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 442-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열

동일성;

- [0216] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 446-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0217] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 423-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0218] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 440-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0219] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 442-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0220] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 415-917, 440-892 또는 465-867에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0221] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 458-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0222] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함한다 (또는 그로 이루어진다). 이와 관련하여 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)에 대한 언급은 또한 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)의 단편을 포괄한다. 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인의 단편 (H_c)은 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)의 ≤ 350 , ≤ 300 , ≤ 250 , ≤ 200 , ≤ 150 , ≤ 100 또는 ≤ 50 개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인의 단편 (H_c)은 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)의 적어도 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150 또는 200개의 아미노산 잔기를 갖는다. 예를 들어, 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인의 단편 (H_c)은 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)의 20-350, 50-300 또는 100-200개의 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 그러나, 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)에 대한 언급은 전장 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c)에 대한 언급인 것이 바람직하다.
- [0223] 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_c) 참조 서열의 예는 하기를 포함한다:
- [0224] BoNT/A - N872-L1296
- [0225] BoNT/B - E859-E1291
- [0226] BoNT/C1 - N867-E1291
- [0227] BoNT/D - S863-E1276
- [0228] BoNT/E - R846-K1252
- [0229] BoNT/F - K865-E1274
- [0230] BoNT/G - N864-E1297
- [0231] TeNT - I880-D1315
- [0232] 최근에 확인된 BoNT/X의 경우, H_c 도메인은 그의 아미노산 893-1306에 상응하는 것으로 보고되었고, 도메인 경계는 잠재적으로 대략 25개의 아미노산만큼 달라진다 (예를 들어 868-1306 또는 918-1306).
- [0233] 클로스트리디움 신경독소 H-쇄 (예를 들어 H_c 도메인 부분)는 전위 촉진 도메인을 추가로 포함할 수 있다 (또는 그의 단편이 전위 촉진 도메인 단편일 수 있음). 상기 도메인은 표적 세포의 시토플 내로의 L-쇄의 전달을 용이하게 하고, 예를 들어 WO 08/008803 및 WO 08/008805에 기재되어 있으며, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.
- [0234] 예로서, 전위 촉진 도메인은 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 도메인 또는 그의 단편 또는 변이체를 포함할 수

있다. 보다 상세하게, 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 전위 촉진 도메인은 적어도 200개의 아미노산, 적어도 225개의 아미노산, 적어도 250개의 아미노산, 적어도 275개의 아미노산의 길이를 가질 수 있다. 이와 관련하여, 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 전위 촉진 도메인은 바람직하게는 최대 200개의 아미노산, 최대 225개의 아미노산, 최대 250개의 아미노산, 또는 최대 275개의 아미노산의 길이를 갖는다. 구체적인 (참조) 예는 하기를 포함한다:

- [0235] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (872-1110)
- [0236] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (859-1097)
- [0237] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (867-1111)
- [0238] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (863-1098)
- [0239] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (846-1085)
- [0240] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (865-1105)
- [0241] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (864-1105)
- [0242] 과상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (880-1127)
- [0243] 상기 서열 위치는 혈청형/하위유형에 따라 약간 달라질 수 있고, 적합한 (참조) 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 도메인의 추가의 예는 하기를 포함한다:
- [0244] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (874-1110)
- [0245] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (861-1097)
- [0246] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (869-1111)
- [0247] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (865-1098)
- [0248] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (848-1085)
- [0249] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (867-1105)
- [0250] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (866-1105)
- [0251] 과상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (882-1127)
- [0252] 적합한 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 본원에 기재된다.
- [0253] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다:
- [0254] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 872-1296에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0255] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 859-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0256] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 867-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0257] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 863-1276에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0258] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 846-1251에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0259] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 865-1277에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0260] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 864-1297에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열

동일성;

- [0261] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 868-1306, 893-1306 또는 918-1306에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0262] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 880-1315에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0263] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 H_c 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0264] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 872-1296에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0265] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 859-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0266] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 867-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0267] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 863-1276에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0268] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 846-1251에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0269] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 865-1277에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0270] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 864-1297에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0271] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 868-1306, 893-1306 또는 918-1306에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0272] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 880-1315에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0273] 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 H_c 도메인은 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0274] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 872-1296에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0275] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 859-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0276] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 867-1291에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0277] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 863-1276에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0278] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 846-1251에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0279] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 865-1277에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0280] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 864-1297에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0281] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 868-1306, 893-1306 또는 918-1306에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%,

95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성; 또는

- [0282] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 880-1315에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0283] 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 8, 22, 30, 38, 42, 44, 46, 48 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 8, 22, 30, 38, 42, 44, 46, 48 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 8, 22, 30, 38, 42, 44, 46, 48 또는 50 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0284] 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 7, 21, 29, 37, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 7, 21, 29, 37, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 H_C 도메인은 서열식별번호: 7, 21, 29, 37, 41, 43, 45, 47 또는 49 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다.
- [0285] 상기 기재된 임의의 촉진 도메인은 본 발명에서 사용하기에 적합한 이전에 기재된 임의의 전위 도메인 펩티드와 조합될 수 있다. 따라서, 예로서, 비-클로스트리디움 촉진 도메인은 비-클로스트리디움 전위 도메인 펩티드 또는 클로스트리디움 전위 도메인 펩티드와 조합될 수 있다. 대안적으로, 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 전위 촉진 도메인은 비-클로스트리디움 전위 도메인 펩티드와 조합될 수 있다. 대안적으로, 클로스트리디움 신경독소 H_{CN} 촉진 도메인은 클로스트리디움 전위 도메인 펩티드와 조합될 수 있으며, 그의 예는 하기를 포함한다:
- [0286] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (449-1110)
- [0287] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (442-1097)
- [0288] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (450-1111)
- [0289] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (446-1098)
- [0290] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (423-1085)
- [0291] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (440-1105)
- [0292] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (447-1105)
- [0293] 과상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (458-1127)
- [0294] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_C 도메인이 결합될 수 있다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드에 바람직하게는 클로스트리디움 신경독소 홀로톡신의 마지막 50개의 C-말단 아미노산이 결합되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 폴리펩티드에 바람직하게는 클로스트리디움 신경독소 홀로톡신의 마지막 100개, 바람직하게는 마지막 150개, 보다 바람직하게는 마지막 200개, 특히 바람직하게는 마지막 250개, 가장 바람직하게는 마지막 300개의 C-말단 아미노산 잔기가 결합되어 있다. 대안적으로, H_C 결합 활성은 돌연변이유발에 의해 무효화/감소될 수 있으며 - 예로서, 편의상 BoNT/A를 참조하면, 강글리오시드 결합 포켓 내의 1 또는 2개의 아미노산 잔기 돌연변이 (W1266에서 L로 및 Y1267에서 F로)의 변형은 H_C영역이 그의 수용체 결합 기능을 상실하게 한다. 유사한 돌연변이가 비-혈청형 A 클로스트리디움 펩티드 성분에 대해 이루어질 수 있으며, 예를 들어 돌연변이 (W1262에서 L로 및 Y1263에서 F로)를 갖는 보툴리눔 B 또는 돌연변이 (W1224에서 L로 및 Y1225에서 F로)를 갖는 보툴리눔 E를 기반으로 한 구축물이 있다. 활성 부위에 대한 다른 돌연변이, 예를 들어 보툴리눔 유형 A 독소에서의 Y1267S 및 다른 클로스트리디움 신경독소에서의 상응하는 고도로 보존된 잔기는 H_C 수용체 결합 활성의 동일한 제거를 달성한다. 이러한 돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 상세사항은 문헌 [Rummel et al. (2004) (Molecular Microbiol. 51:631-634)]에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

- [0295] 천연 클로스트리디움 신경독소의 H_C 펩티드는 대략 400-440개의 아미노산 잔기를 포함하고, 각각 대략 25 kDa의 2개의 기능적으로 별개의 도메인, 즉 N-말단 영역 (통상적으로 H_{CN} 펩티드 또는 도메인으로 지칭됨) 및 C-말단 영역 (통상적으로 H_{CC} 펩티드 또는 도메인으로 지칭됨)으로 이루어진다. 이러한 사실은 하기 간행물에 의해 확인되며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다: Umland TC (1997) Nat. Struct. Biol. 4: 788-792; Herreros J (2000) Biochem. J. 347: 199-204; Halpern J (1993) J. Biol. Chem. 268: 15, pp. 11188-11192; Rummel A (2007) PNAS 104: 359-364; Lacey DB (1998) Nat. Struct. Biol. 5: 898-902; Knapp (1998) Am. Cryst. Assoc. Abstract Papers 25: 90; Swaminathan and Eswaramoorthy (2000) Nat. Struct. Biol. 7: 1751-1759; and Rummel A (2004) Mol. Microbiol. 51(3), 631-643. 더욱이, C-말단 160-200개의 아미노산 잔기로 구성된 C-말단 영역 (H_{CC})이 클로스트리디움 신경독소의 그의 천연 세포 수용체, 즉 신경근 접합부의 신경 말단에의 결합을 담당한다는 것이 널리 문서화되어 있으며 - 이 사실은 또한 상기 간행물에 의해 확인된다. 따라서, 중쇄가 천연 클로스트리디움 신경독소가 결합하는 세포 표면 수용체에 결합할 수 없도록 기능적 중쇄 H_C 펩티드 (또는 도메인)가 결합되어 있는 클로스트리디움 중쇄에 대한 본 명세서 전반에 걸친 언급은 클로스트리디움 중쇄가 간단하게 기능적 H_{CC} 펩티드가 결합된다는 것을 의미한다. 다시 말해서, H_{CC} 펩티드 영역은 부분적으로 또는 완전히 결실될 수 있거나, 또는 신경근 접합부에서의 신경 말단에 대한 그의 천연 결합 능력을 감소시키기 위해 달리 (예를 들어 통상적인 화학적 또는 단백질분해적 치료를 통해) 변형될 수 있다.
- [0296] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 클로스트리디움 신경독소 H_N 펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 C-말단 펩티드 부분 (H_{CC})의 일부가 결합되어 있고, 따라서 천연 클로스트리디움 신경독소의 H_C 결합 기능이 결합되어 있다. 예로서, 한 실시양태에서, C-말단 연장된 클로스트리디움 H_N 펩티드에 클로스트리디움 신경독소 중쇄의 C-말단 40개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 60개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 80개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 100개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 120개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 140개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 150개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 160개의 아미노산 잔기가 결합되어 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 클로스트리디움 H_N 펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 전체 C-말단 펩티드 부분 (H_{CC})이 결합되어 있고, 따라서 천연 클로스트리디움 신경독소의 H_C 결합 기능이 결합되어 있다. 예로서, 한 실시양태에서, 클로스트리디움 H_N 펩티드에 클로스트리디움 신경독소 중쇄의 C-말단 165개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 170개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 175개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 180개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 185개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 190개의 아미노산 잔기, 또는 C-말단 195개의 아미노산 잔기가 결합되어 있다. 추가의 예로서, 본 발명의 클로스트리디움 H_N 펩티드에 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 클로스트리디움 H_{CC} 참조 서열이 결합되어 있다:
- [0297] 보툴리눔 유형 A 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1111-L1296)
- [0298] 보툴리눔 유형 B 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1098-E1291)
- [0299] 보툴리눔 유형 C 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1112-E1291)
- [0300] 보툴리눔 유형 D 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1099-E1276)
- [0301] 보툴리눔 유형 E 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1086-K1252)
- [0302] 보툴리눔 유형 F 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1106-E1274)
- [0303] 보툴리눔 유형 G 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1106-E1297)
- [0304] 파상풍 신경독소 - 아미노산 잔기 (Y1128-D1315).
- [0305] 하위-형질형에 따라 약간의 변이가 존재할 수 있는 바, 상기 확인된 참조 서열은 가이드로서 간주되어야 한다.
- [0306] 다른 실시양태에서, H_C 도메인의 단편은 본원에 기재된 바와 같은 H_{CC} 펩티드를 포함할 수 있다.
- [0307] 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N)을 포함

할 수 있다.

- [0308] 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 적합한 폴리펩티드가 본원에 기재된다. 상기 폴리펩티드는 LH_N으로 지칭될 수 있다. 이러한 폴리펩티드는 하기를 포함할 수 있다:
- [0309] (i) BoNT/A L-쇄 및 BoNT/A H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0310] (ii) BoNT/B L-쇄 및 BoNT/B H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0311] (iii) BoNT/C1 L-쇄 및 BoNT/C1 H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0312] (iv) BoNT/D L-쇄 및 BoNT/D H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0313] (v) BoNT/E L-쇄 및 BoNT/E H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0314] (vi) BoNT/F L-쇄 및 BoNT/F H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0315] (vii) BoNT/G L-쇄 및 BoNT/G H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0316] (viii) BoNT/X L-쇄 및 BoNT/X H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0317] (ix) TeNT L-쇄 및 TeNT H_N 도메인, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0318] 상기 폴리펩티드는 상기 중 어느 하나로 본질적으로 이루어질 수 있고, 바람직하게는 그로 이루어질 수 있다.
- [0319] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다:
- [0320] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0321] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0322] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0323] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0324] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0325] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0326] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0327] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0328] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0329] 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다:

- [0330] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-871;
- [0331] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-858;
- [0332] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-866;
- [0333] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-862;
- [0334] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-845;
- [0335] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-864;
- [0336] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-863;
- [0337] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917; 또는
- [0338] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-879.
- [0339] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 4, 20, 28, 36 또는 75 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 4, 20, 28, 36 또는 75 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 L-쇄를 촉매 불활성화하도록 변형된 서열식별번호: 4, 20, 28, 36 또는 75 중 어느 하나, 예컨대 서열식별번호: 75를 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0340] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 서열식별번호: 3, 19, 27 또는 35 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 서열식별번호: 3, 19, 27 또는 35 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨). 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 코딩된 L-쇄를 촉매적으로 불활성화하도록 변형된 서열식별번호: 3, 19, 27 또는 35 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다.
- [0341] 바람직하게는, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함한다.
- [0342] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C) 또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인의 적어도 C-말단 부분 (H_{CC})을 포함하지 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인의 C-말단 부분이 결여되어 있다 (H_{CC}). 유리하게는, 이러한 폴리펩티드에 내인성 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 능력이 결여되어 있고, 따라서 상기 폴리펩티드가 투여된 대상체에서 보다 적은 오프-타겟 효과를 나타낼 수 있다.
- [0343] 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N)으로 본질적으로 이루어질 수 있다.
- [0344] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어진다:
- [0345] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0346] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);

- [0347] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0348] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0349] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0350] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0351] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0352] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0353] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0354] 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0355] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-871;
- [0356] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-858;
- [0357] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-866;
- [0358] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-862;
- [0359] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-845;
- [0360] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-864;
- [0361] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-863;
- [0362] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917; 또는
- [0363] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-879.
- [0364] 바람직하게는, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어진다.
- [0365] 이와 관련하여 사용된 용어 "로 본질적으로 이루어진"은 폴리펩티드가, 예를 들어 대상체에게 투여되는 경우에 폴리펩티드에 추가의 기능을 부여하는 1개 이상의 아미노산 잔기를 추가로 포함하지 않음을 의미한다. 다시 말해서, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)"으로 본질적으로 이루어진" 폴리펩티드는 1개 이상의 아미노산 잔기 (촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)의 것)를 추가로 포함할 수 있지만, 상기 1개 이상의 추가의 아미노산 잔기는, 예를 들어 대상체에게 투여되는 경우에, 폴리펩티드에 추가의 기능을 부여하지 않는다. 추가의 기능성은 효소적 활성, 결합 활성 및/또는 임의의 생리학적 활성을 무엇이든 포함할 수 있다.
- [0366] 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N)으로 이루어질 수 있다.
- [0367] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어진다:

- [0368] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0369] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0370] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0371] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0372] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0373] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0374] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨);
- [0375] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨); 또는
- [0376] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98%) 서열 동일성, 단 L-쇄는 촉매 불활성임 (예를 들어 L-쇄는 변형에 의해 불활성화됨).
- [0377] 폴리펩티드는 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0378] (i) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 51의 잔기 1-871;
- [0379] (ii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 52의 잔기 1-858;
- [0380] (iii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 53의 잔기 1-866;
- [0381] (iv) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 54의 잔기 1-862;
- [0382] (v) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 55의 잔기 1-845;
- [0383] (vi) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 56의 잔기 1-864;
- [0384] (vii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 57의 잔기 1-863;
- [0385] (viii) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917; 또는
- [0386] (ix) L-쇄를 촉매 불활성화하도록 추가로 변형된 서열식별번호: 58의 잔기 1-879.
- [0387] 바람직하게는, 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어진다.
- [0388] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 비-클로스트리디움 신경독소 서열이 그의 치료 효과를 달성하는 (예를 들어, 통증을 치료하는) 폴리펩티드의 능력을 파괴하지 않는 한, 임의의 클로스트리디움 신경독소 서열에 추가로 비-클로스트리디움 신경독소 서열을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 비-클로스트리디움 신경독소 서열은 촉매 활성, 예를 들어 효소적 활성을 갖는 것이 아니다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 활성 도메인 (예를 들어, 비-클로스트리디움 촉매 활성 도메인)을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 비-클로스트리디움 서열은 세포 수용체에 결합하는 것이 아니다. 다시 말해서, 한 실시양태에서, 비-클로스트리디움 서열은 세포 수용체에 대한 리간드가 아니다. 세포 수용체는 단백질성 세포 수용체, 예컨대 내재성 막 단백질일 수 있다. 세포 수용체의 예는 https://www.guidetopharmacology.org/download.jsp#db_reports에서 이용가능한 문헌 [IUPHAR Guide to Pharmacology Database, version 2019.4]에서 찾아볼 수 있다. 비-클로스트리디움 신경독소 서열은 정제를 보조하는 태그, 예컨대 His-태그를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 표지 또는 표지를 부가하기 위한 부위, 예컨대 소르타제 수용자 또는 공여자 부위를 포함하지 않는다.

- [0389] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H₈ 도메인 및/또는 H_c 도메인에 부가적인 치료제 또는 진단제 (예를 들어, 핵산, 단백질, 펩티드 또는 소분자 치료제 또는 진단제)를 포함하지 않는다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 공유 또는 비-공유 회합된 치료제 또는 진단제를 포함하지 않을 수 있다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하게는 추가의 치료제 또는 진단제를 위한 전달 비히클로서 기능하지 않는다.
- [0390] 본 발명의 폴리펩티드는 존재하는 임의의 L-쇄가 촉매 불활성이라는 조건 하에 하기 기재된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 변형된 클로스트리디움 신경독소 또는 그의 유도체 또는 변형된 클로스트리디움 신경독소 단편 또는 유도체 단편을 포함할 수 있다 (또는 그로 이루어질 수 있다). 변형된 클로스트리디움 신경독소 또는 유도체 (또는 변형된 클로스트리디움 신경독소 단편 또는 유도체 단편)는 클로스트리디움 신경독소 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)의 천연 (비변형된) 형태와 비교하여 변형된 1개 이상의 아미노산을 함유할 수 있거나, 또는 클로스트리디움 신경독소 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)의 천연 (비변형된) 형태에 존재하지 않는 1개 이상의 삽입된 아미노산을 함유할 수 있다. 예로서, 변형된 클로스트리디움 신경독소 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)는 천연 (비변형된) 클로스트리디움 신경독소 서열 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)에 비해 1개 이상의 도메인에 변형된 아미노산 서열을 가질 수 있다. 이러한 변형은 독소 (또는 독소 단편)의 기능적 측면을 변형시킬 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 변형된 클로스트리디움 신경독소, 또는 변형된 클로스트리디움 신경독소 유도체, 또는 클로스트리디움 신경독소 유도체 또는 변형된 클로스트리디움 신경독소 단편 또는 유도체 단편 (예를 들어, 촉매 불활성 L-쇄, H₈ 도메인 및/또는 H_c 도메인)이거나 또는 그를 포함하며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다.
- [0391] 본 발명의 폴리펩티드는 중쇄의 아미노산 서열에서 1개 이상의 변형을 갖는 변형된 클로스트리디움 신경독소 또는 클로스트리디움 신경독소 단편 (예를 들어, H_c 도메인) (예컨대, 변형된 H_c 도메인)을 포함할 수 있고 (또는 그로 이루어질 수 있고), 여기서 상기 변형된 중쇄는 천연 (비변형된) 클로스트리디움 신경독소 또는 클로스트리디움 신경독소 단편보다 더 높거나 더 낮은 친화도로 표적 신경 세포에 결합하며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. H_c 도메인에서의 이러한 변형은 표적 신경 세포의 글리코시드 수용체 및/또는 단백질 수용체에 대한 결합을 변경시키는 H_c 도메인의 글리코시드 결합 부위 또는 단백질 (SV2 또는 시냅토타그민) 결합 부위에서의 잔기를 변형시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 변형된 클로스트리디움 신경독소의 예는 WO 2006/027207 및 WO 2006/114308에 기재되어 있으며, 이들 둘 다는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0392] 변형된 클로스트리디움 신경독소 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)는 클로스트리디움 신경독소의 등전점을 상기 1개 이상의 변형이 결여되어 있는 동등한 비변형 클로스트리디움 신경독소 (또는 클로스트리디움 신경독소 단편)와 비교할 때 증가시키는 1개 이상의 변형을 포함하는 것일 수 있으며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. 적합한 변형된 클로스트리디움 신경독소 (단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이라도 변형된)는 하기 및 WO 2015/004461 A1 및 WO 2016/110662 A1에 기재되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 서열은 본원에 기재된 서열식별번호: 42 및 62를 포함한다.
- [0393] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편 (예를 들어, BoNT/A H_c 도메인 또는 그의 단편)을 포함할 수 있다. 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 ASN 886, ASN 905, GLN 915, ASN 918, GLU 920, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, GLU 992, GLN 995, ASN 1006, ASN 1025, ASN 1026, ASN 1032, ASN 1043, ASN 1046, ASN 1052, ASP 1058, HIS 1064, ASN 1080, GLU 1081, GLU 1083, ASP 1086, ASN 1188, ASP 1213, GLY 1215, ASN 1216, GLN 1229, ASN 1242, ASN 1243, SER 1274, 및 THR 1277로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기(들)에서의 변형을 포함하는 것일 수 있다.
- [0394] 변형은 서열식별번호: 2로 제시된 촉매 불활성 BoNT/A와 비교할 때 변형일 수 있으며, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 2와의 정렬에 의해 결정된다. 서열식별번호: 2 (뿐만 아니라 본원에 기재된 변형된 BoNT/A 폴리펩티드 또는 그의 단편에 상응하는 서열식별번호)의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다. 예를 들어, 서열식별번호: 2가 메티오닌을 포함하는 경우, 위치 넘버링은 상기 정의된 바와 같을 것이다 (예를 들어, ASN 886은 서열식별번호: 2의 ASN 886일 것임). 대안적으로, 메티오닌이 서열식별번호: 2에 부재하는 경우, 아미노산 잔기 넘버링은 -1만큼 변형되어야 한다 (예를 들어, ASN 886은 서열식별번호: 2의 ASN 885일 것임). 유사한 고려사항이 본원에 기재된 다른 폴리펩티드 서열의 위치 1에서의 메티오닌이 존재/부재하는 경우에 적용되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 상용적인 기술을 사용하여 정확

한 아미노산 잔기 넘버링을 용이하게 결정할 것이다.

- [0395] 아미노산 잔기 넘버링을 결정하기 위한 본원에 기재된 정렬은 서열 상동성 및/또는 % 서열 동일성을 결정하기 위한 본원에 기재된 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0396] 상기 변형을 위해 지시된 아미노산 잔기(들)는 표면 노출된 아미노산 잔기(들)이다.
- [0397] 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 ASN 886, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, ASN 1025, ASN 1026, ASN 1052, ASN 1188, ASP 1213, GLY 1215, ASN 1216, GLN 1229, ASN 1242, ASN 1243, SER 1274 및 THR 1277로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기(들)에서의 변형을 포함할 수 있다.
- [0398] 용어 "1개 이상의 아미노산 잔기(들)"는 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편과 관련하여 사용되는 경우에 바람직하게는 적어도 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 지시된 아미노산 잔기(들)를 의미한다. 따라서, 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 지시된 아미노산 잔기(들)에서 적어도 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개 (바람직하게는 7개)의 변형을 포함할 수 있다. 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 1-30, 3-20, 또는 5-10개의 아미노산 변형을 포함할 수 있다. 보다 바람직하게는, 용어 "1개 이상의 아미노산 잔기(들)"는 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편과 관련하여 사용되는 경우에 지시된 아미노산 잔기(들) 모두를 의미한다.
- [0399] 바람직하게는, 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은, 지시된 아미노산 잔기(들)에서의 1개 이상의 아미노산 변형(들) 이외에, 서열식별번호: 2와 비교할 때 임의의 추가의 아미노산 변형을 함유하지 않는다.
- [0400] 변형은 하기로부터 선택될 수 있다:
- [0401] i. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
- [0402] ii. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 비하전된 아미노산 잔기로의 치환;
- [0403] iii. 비하전된 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
- [0404] iv. 염기성 아미노산 잔기의 삽입; 및
- [0405] v. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 결실.
- [0406] 상기 나타낸 바와 같은 변형은 상응하는 비변형된 BoNT/A 또는 그의 단편과 비교할 때 증가된 양성 표면 전하 및 증가된 등전점을 갖는 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편을 생성한다.
- [0407] 등전점 (pI)은 주어진 단백질의 특이적 특성이다. 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 단백질은 아미노산의 특정 서열 (단백질의 경우 아미노산 잔기로도 지칭됨)로 이루어진다. 20개의 표준 세트의 각각의 아미노산은 상이한 측쇄 (또는 R 기)를 가지며, 이는 단백질에서의 각각의 아미노산 잔기가 상이한 화학적 특성, 예컨대 전하 및 소수성을 나타냄을 의미한다. 이들 특성은 주위 화학적 환경, 예컨대 온도 및 pH에 의해 영향을 받을 수 있다. 단백질의 전반적인 화학적 특성은 이들 다양한 인자의 합계에 좌우될 것이다.
- [0408] 특정 아미노산 잔기 (하기 상술됨)는 주위 pH에 따라 전기 전하를 나타낼 수 있는 이온화가능한 측쇄를 보유한다. 이러한 측쇄가 주어진 pH에서 하전되는지 아닌지는 관련 이온화가능한 모이어티의 pKa에 좌우되며, 여기서 pKa는 접합체 염기로부터의 명시된 양성자에 대한 산 해리 상수 (Ka)의 음의 로그이다.
- [0409] 예를 들어, 아스파르트산 및 글루탐산과 같은 산성 잔기는 대략 4.1의 pKa 값을 갖는 측쇄 카르복실산 기를 갖는다 (정확한 pKa 값은 온도, 이온 강도 및 이온화성 기의 미세환경에 좌우될 수 있음). 따라서, 이들 측쇄는 7.4의 pH (종종 "생리학적 pH"로 지칭됨)에서 음전하를 나타낸다. 낮은 pH 값에서, 이들 측쇄는 양성자화되고, 그들의 전하를 잃을 것이다.
- [0410] 반대로, 리신 및 아르기닌과 같은 염기성 잔기는 대략 10-12의 pKa 값을 갖는 질소-함유 측쇄 기를 갖는다. 따라서, 이들 측쇄는 7.4의 pH에서 양전하를 나타낸다. 이들 측쇄는 높은 pH 값에서 탈-양성자화되고, 그들의 전하를 잃을 것이다.
- [0411] 따라서, 단백질 분자의 전체 (순) 전하는 단백질에 존재하는 산성 및 염기성 잔기의 수 (및 그의 표면 노출 정도) 및 주위 pH에 좌우된다. 주위 pH를 변화시키는 것은 단백질 상의 전체 전하를 변화시킨다. 따라서, 모든 단백질에 대해, 양전하 및 음전하의 수가 동일하고, 단백질이 전체 순 전하를 나타내지 않는 주어진 pH가 있다. 이 점은 등전점 (pI)으로 공지되어 있다. 등전점은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙할 것인 단백질 생화학의 표준 개념이다.

[0412] 따라서, 등전점 (pI)은 단백질이 0의 순 전하를 나타내는 pH 값으로 정의된다. pI의 증가는 단백질이 0의 순 전하를 나타내기 위해 보다 높은 pH 값이 요구됨을 의미한다. 따라서, pI의 증가는 주어진 pH에서 단백질의 순 양전하의 증가를 나타낸다. 반대로, pI의 감소는 단백질이 0의 순 전하를 나타내는 데 보다 낮은 pH 값이 요구됨을 의미한다. 따라서, pI의 감소는 주어진 pH에서 단백질의 순 양전하의 감소를 나타낸다.

[0413] 단백질의 pI의 측정 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙할 것이다. 예로서, 단백질의 pI는 단백질에 존재하는 각각의 아미노산의 평균 pKa 값으로부터 계산될 수 있다 ("계산된 pI"). 이러한 계산은 관련 기술분야에 공지된 컴퓨터 프로그램, 예컨대 ExPASy로부터의 컴퓨트(Compute) pI/MW 도구 (https://web.expasy.org/compute_pi/)를 사용하여 수행될 수 있으며, 이는 본 발명에 따라 pI를 계산하기 위한 바람직한 방법이다. 상이한 분자 사이의 pI 값의 비교는 동일한 계산 기술/프로그램을 사용하여 이루어져야 한다.

[0414] 적절한 경우에, 단백질의 계산된 pI는 등전 포커싱 기술을 사용하여 실험적으로 확인될 수 있다 ("관찰된 pI"). 이 기술은 전기영동을 사용하여 단백질을 그의 pI에 따라 분리한다. 등전 포커싱은 전형적으로 고정된 pH 구배를 갖는 겔을 사용하여 수행된다. 전기가 가해지면, 단백질은 순 전하가 0인 pH에 도달할 때까지 pH 구배를 통해 이동하며, 이 지점이 단백질의 pI이다. 등전 포커싱에 의해 제공된 결과는 전형적으로 성질상 상대적으로 저-해상도이며, 따라서 본 발명자들은 계산된 pI에 의해 제공된 결과 (상기 기재된 바와 같음)가 사용하기에 보다 적절하다고 믿고 있다.

[0415] 본 명세서 전반에 걸쳐, "pI"는 달리 언급되지 않는 한 "계산된 pI"를 의미한다.

[0416] 단백질의 pI는 그의 표면 상에 나타난 염기성 및/또는 산성 기의 수를 변경시킴으로써 증가 또는 감소될 수 있다. 이는 단백질의 1개 이상의 아미노산을 변형시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, pI의 증가는 산성 잔기의 수를 감소시킴으로써, 또는 염기성 잔기의 수를 증가시킴으로써 제공될 수 있다.

[0417] 본 발명의 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 촉매 불활성 BoNT/A (예를 들어 서열식별번호: 2) 또는 그의 단편의 것보다 적어도 0.2, 0.4, 0.5 또는 1 pI 단위 더 높은 pI 값을 가질 수 있다. 바람직하게는, 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 적어도 6.6, 예를 들어 적어도 6.8의 pI를 가질 수 있다.

[0418] 20종의 표준 아미노산의 특성을 하기 표에 나타냈다:

아미노산			특성
아스파르트산	Asp	D	하전됨 (산성)
글루탐산	Glu	E	하전됨 (산성)
아르기닌	Arg	R	하전됨 (염기성)
리신	Lys	K	하전됨 (염기성)
히스티딘	His	H	비하전됨 (극성)
아스파라긴	Asn	N	비하전됨 (극성)
글루타민	Gln	Q	비하전됨 (극성)
세린	Ser	S	비하전됨 (극성)
트레오닌	Thr	T	비하전됨 (극성)
티로신	Tyr	Y	비하전됨 (극성)
메티오닌	Met	M	비하전됨 (극성)
트립토판	Trp	W	비하전됨 (극성)
시스테인	Cys	C	비하전됨 (극성)
알라닌	Ala	A	비하전됨 (소수성)
글리신	Gly	G	비하전됨 (소수성)
발린	Val	V	비하전됨 (소수성)
류신	Leu	L	비하전됨 (소수성)
이소류신	Ile	I	비하전됨 (소수성)
프롤린	Pro	P	비하전됨 (소수성)
페닐알라닌	Phe	F	비하전됨 (소수성)

[0419]

[0420] 하기 아미노산은 하전된 아미노산으로 간주된다: 아스파르트산 (음성), 글루탐산 (음성), 아르기닌 (양성) 및

리신 (양성).

- [0421] 7.4의 pH에서, 아스파르트산 (pKa 3.1) 및 글루탐산 (pKa 4.1)의 측쇄는 음전하를 갖는 반면, 아르기닌 (pKa 12.5) 및 리신 (pKa 10.8)의 측쇄는 양전하를 갖는다. 아스파르트산 및 글루탐산은 산성 아미노산 잔기로 지칭된다. 아르기닌 및 리신은 염기성 아미노산 잔기로 지칭된다.
- [0422] 하기 아미노산은 비하전된 극성 (이들이 수소 결합에 참여할 수 있음을 의미함) 아미노산으로 간주된다: 아스파라긴, 글루타민, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 메티오닌, 및 트립토판.
- [0423] 하기 아미노산은 비하전된 소수성 아미노산으로 간주된다: 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 페닐알라닌, 프롤린 및 글리신.
- [0424] 아미노산 삽입에서, 추가의 아미노산 잔기 (정상적으로 존재하지 않는 것)는 BoNT/A 폴리펩티드 서열 또는 그의 단편 내로 혼입되어, 상기 서열에서 아미노산 잔기의 총 수를 증가시킨다. 아미노산 결실에서, 아미노산 잔기는 클로스트리디움 독소 아미노산 서열로부터 제거되어, 상기 서열에서의 아미노산 잔기의 총 수를 감소시킨다.
- [0425] 바람직하게는, 변형은 유리하게는 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편에서 동일한 수의 아미노산 잔기를 유지하는 치환이다. 아미노산 치환에서, BoNT/A 폴리펩티드 서열 또는 그의 단편의 일부를 형성하는 아미노산 잔기는 상이한 아미노산 잔기로 대체된다. 대체 아미노산 잔기는 상기 기재된 바와 같은 20개의 표준 아미노산 잔기 중 하나일 수 있다. 대안적으로, 아미노산 치환에서 대체 아미노산은 비-표준 아미노산 (상기 기재된 20개의 표준 세트의 일부가 아닌 아미노산)일 수 있다. 예를 들어, 대체 아미노산은 염기성 비-표준 아미노산, 예를 들어 L-오르니틴, L-2-아미노-3-구아니디노프로피온산, 또는 리신, 아르기닌 및 오르니틴의 D-이성질체일 수 있다. 비-표준 아미노산의 단백질 내로의 도입 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이. 콜라이(*E. coli*) 영양요구성 발현 숙주를 사용하는 재조합 단백질 합성을 포함한다.
- [0426] 한 실시양태에서, 치환은 산성 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환, 산성 아미노산 잔기의 비하전된 아미노산 잔기로의 치환, 및 비하전된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 치환이 산성 아미노산 잔기의 비하전된 아미노산 잔기로의 치환인 경우, 산성 아미노산 잔기는 그의 상응하는 비하전된 아미드 아미노산 잔기로 대체된다 (즉, 아스파르트산은 아스파라긴으로 대체되고, 글루탐산은 글루타민으로 대체됨).
- [0427] 바람직하게는, 염기성 아미노산 잔기는 리신 잔기 또는 아르기닌 잔기이다. 다시 말해서, 치환은 리신 또는 아르기닌으로의 치환이다. 가장 바람직하게는, 변형은 리신으로의 치환이다.
- [0428] 바람직하게는, 본 발명에 사용하기 위한 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 클로스트리디움 독소 H_{CN} 도메인에 위치한 4 내지 40개의 아미노산 변형을 포함한다. 상기 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 바람직하게는 또한 pI가 적어도 6.6이다. 상기 변형된 BoNT/A는 바람직하게는 ASN 886, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, ASN 1025, ASN 1026 및 ASN 1052로부터 선택된 적어도 4개의 아미노산의 변형을 포함하며, 여기서 상기 변형은 아미노산의 리신 잔기 또는 아르기닌 잔기로의 치환을 포함한다. 예를 들어, 상기 변형된 BoNT/A 또는 그의 단편은 ASN 886, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, ASN 1025, ASN 1026, ASN 1052 및 GLN 1229로부터 선택된 적어도 5개의 아미노산의 변형을 포함할 수 있으며, 여기서 상기 변형은 아미노산의 리신 잔기 또는 아르기닌 잔기로의 치환을 포함한다.
- [0429] 아미노산 잔기의 치환, 삽입 또는 결실에 의한 단백질의 변형 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예로서, 아미노산 변형은 폴리펩티드를 코딩하는 (예를 들어 비변형된 BoNT/A 또는 그의 단편을 코딩하는) DNA 서열의 변형에 의해 도입될 수 있다. 이는 표준 분자 클로닝 기술을 사용하여, 예를 들어 목적하는 아미노산(들)을 코딩하는 DNA (올리고뉴클레오타이드)의 짧은 가닥을 사용하여 폴리머라제 효소의 사용으로 원래 코딩 서열을 대체하는 부위-지정 돌연변이유발에 의해, 또는 유전자의 일부를 다양한 효소 (예를 들어, 리가제 및 제한 엔도뉴클레아제)에 의해 삽입/결실시킴으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 변형된 유전자 서열은 화학적으로 합성될 수 있다.
- [0430] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 42에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열 및/또는 서열식별번호: 41에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 42에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 42로 제시된 폴리펩티드 서열을 포함

한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 41에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 41로 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함한다.

[0431] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 62에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 62에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 62로 제시된 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).

[0432] 서열식별번호: 42는 변형된 BoNT/A 단편의 예이고, 서열식별번호: 62는 촉매 불활성인 변형된 BoNT/A 폴리펩티드의 예이다. 이러한 변형된 BoNT/A 폴리펩티드 및 단편은 본 발명에 사용하기에 특히 바람직하다. 서열식별번호: 42 및 62로 제시된 폴리펩티드는 야생형 BoNT/A와 비교할 때 폴리펩티드의 등전점을 증가시키는 다수의 아미노산 변형 (예를 들어 치환)을 갖는다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 증가된 순 양전하는 폴리펩티드와 음이온성 세포의 성분 사이의 정전기적 상호작용을 촉진함으로써, 폴리펩티드와 세포 표면 사이의 결합을 촉진하여 투여 부위에서의 체류 및/또는 작용 지속기간을 증가시키는 것으로 여겨진다. 따라서, 서열식별번호: 42 및 62를 사용한 처리가 상기 변형이 결여되어 있는 동등한 폴리펩티드에 비해 개선될 것으로 예상된다.

[0433] 한 실시양태에서, 서열식별번호: 42 또는 62에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하고/거나 서열식별번호: 41에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함하는 폴리펩티드는 위치 930, 955, 991, 1026, 1052, 1229, 및 886 중 1개 이상 (바람직하게는 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상, 보다 바람직하게는 전부)에서의 치환을 포함한다.

[0434] 바람직하게는, 서열식별번호: 42 또는 62에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하고/거나 서열식별번호: 41에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함하는 폴리펩티드는 위치 930, 955, 991, 1026, 1052, 1229, 및 886 중 1개 이상에서 리신 또는 아르기닌 (보다 바람직하게는 리신)을 포함한다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 위치 930, 955, 991, 1026, 1052, 1229, 및 886 중 적어도 2, 3, 4, 5, 6개 또는 모두에서 리신 또는 아르기닌 (보다 바람직하게는 리신)을 포함한다. 가장 바람직하게는, 폴리펩티드는 위치 930, 955, 991, 1026, 1052, 1229, 및 886 모두에서 리신 또는 아르기닌 (보다 바람직하게는 리신)을 포함한다.

[0435] 한 실시양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 클로스트리디움 신경독소 H_c 도메인은 Y1117, F1252, H1253, 및 L1278로부터 선택되는 1개 이상의 아미노산 잔기의 변형을 포함하는 변형된 BoNT/A H_c 도메인이다. 예를 들어, 변형된 BoNT/A H_c 도메인은 하기 변형 Y1117V, F1252Y, H1253K, 및 L1278F 또는 L1278H 중 1개 이상 (바람직하게는 2개 이상)을 포함할 수 있다.

[0436] 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_c 도메인은 하기 변형을 포함한다: Y1117V 및 H1253K; 또는 Y1117V, F1252Y, H1253K, 및 L1278F; 또는 Y1117V, F1252Y, H1253K, 및 L1278H.

[0437] 바람직하게는, 변형된 BoNT/A H_c 도메인은 하기 변형을 포함한다: Y1117V 및 H1253K; 또는 Y1117V, F1252Y, H1253K, 및 L1278H.

[0438] 변형은 서열식별번호: 2로 제시된 촉매 불활성 BoNT/A와 비교할 때 변형일 수 있으며, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 2와의 정렬에 의해 결정된다. 서열식별번호: 2의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다. 예를 들어, 서열식별번호: 2가 메티오닌을 포함하는 경우, 위치 넘버링은 상기 정의된 바와 같을 것이다 (예를 들어, Y1117은 서열식별번호: 2의 Y1117에 대해 정렬될 것이다). 대안적으로, 메티오닌이 서열식별번호: 2에 부재하는 경우, 아미노산 잔기 넘버링은 -1만큼 변형되어야 한다 (예를 들어, Y1117은 서열식별번호: 2의 Y1116에 대해 정렬될 것임). 유사한 고려사항이 본원에 기재된 다른 폴리펩티드 서열의 위치 1에서의 메티오닌이 존재/부재하는 경우에 적용되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 상용적인 기술을 사용하여 정확한 아미노산 잔기 넘버링을 용이하게 결정할 것이다.

- [0439] 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46, 48 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46, 48 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46, 48 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 99% 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 바람직하게는, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46, 48 또는 50 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0440] 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있으며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46 또는 50 중 어느 하나에 대해 적어도 99% 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 바람직하게는, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 46 또는 50 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0441] 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있으며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이고, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 99% 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이고, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 바람직하게는, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45, 47 또는 49 중 어느 하나에 의해 코딩된 것이다.
- [0442] 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있으며, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이고, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45 또는 49 중 어느 하나에 대해 적어도 99% 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이고, 단 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 상기 기재된 바와 같은 변형을 포함한다. 바람직하게는, 변형된 BoNT/A H_C 도메인은 서열식별번호: 45 또는 49 중 어느 하나에 의해 코딩된 것이다.
- [0443] 본 발명의 폴리펩티드는 하이브리드 또는 키메라 클로스트리디움 신경독소 (또는 하이브리드 또는 키메라 클로스트리디움 신경독소의 단편)를 포함할 수 있으며 (또는 그로 이루어질 수 있으며), 단 L-쇄는 (존재하는 경우에) 촉매 불활성이다. 하이브리드 클로스트리디움 신경독소는 하나의 클로스트리디움 신경독소 또는 그의 하위 유형으로부터의 경쇄의 적어도 일부, 및 또 다른 클로스트리디움 신경독소 또는 클로스트리디움 신경독소 하위 유형으로부터의 중쇄의 적어도 일부를 포함한다. 한 실시양태에서, 하이브리드 클로스트리디움 신경독소는 하나의 클로스트리디움 신경독소 하위유형으로부터의 경쇄의 전체 경쇄 및 또 다른 클로스트리디움 신경독소 하위 유형으로부터의 중쇄를 함유할 수 있으며, 단 L-쇄는 (존재하는 경우에) 촉매 불활성이다. 또 다른 실시양태에서, 키메라 클로스트리디움 신경독소는 하나의 클로스트리디움 신경독소 하위유형의 중쇄의 일부 (예를 들어 결합 도메인) 및 또 다른 클로스트리디움 신경독소 하위유형으로부터의 중쇄의 또 다른 일부를 함유할 수 있다.

유사하게 또는 대안적으로, 치료 요소는 상이한 클로스트리디움 신경독소로부터의 경쇄 부분을 포함할 수 있으며, 단 L-쇄는 (존재하는 경우에) 촉매 불활성이다. 이러한 하이브리드 또는 키메라 클로스트리디움 신경독소는, 예를 들어 주어진 클로스트리디움 신경독소 하위유형에 대해 면역학적으로 저항성인 대상체, 주어진 클로스트리디움 신경독소 중쇄 결합 도메인에 대한 평균보다 더 낮은 농도의 수용체를 가질 수 있는 대상체, 또는 막 또는 소포 독소 기질 (예를 들어, SNAP-25, VAMP 및 신타신)의 프로테아제-저항성 변이체를 가질 수 있는 대상체에게 이러한 클로스트리디움 신경독소의 치료 이익을 전달하는 수단으로서 유용하다. 하이브리드 및 키메라 클로스트리디움 신경독소는 US 8,071,110에 기재되어 있으며, 상기 공보는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소, 또는 키메라 클로스트리디움 신경독소이거나 또는 그를 포함하며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다.

[0444] 특히 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/A 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 (바람직하게는 그로 이루어진) 키메라 클로스트리디움 신경독소일 수 있다. 적합한 키메라 및/또는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소는 본원에 참조로 포함되는 WO 2017/191315 A1에 교시된 것일 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어 변형에 의해 불활성화됨). 이러한 바람직한 서열은 서열식별번호: 44 및 61을 포함한다.

[0445] 촉매 불활성 BoNT/A LH_N 도메인은 BoNT/B H_C 도메인에 공유 연결될 수 있다. 상기 키메라 BoNT/A는 본원에서 "BoNT/AB" 또는 "BoNT/AB 키메라"로도 지칭된다.

[0446] LH_N 도메인의 C-말단 아미노산 잔기는 BoNT/A의 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 제1 아미노산 잔기에 상응할 수 있고, H_C 도메인의 N-말단 아미노산 잔기는 BoNT/B에서 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 제2 아미노산 잔기에 상응할 수 있다.

[0447] 본원에서 "BoNT/A의 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 제1 아미노산 잔기"에 대한 언급은 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 N-말단 잔기를 의미한다.

[0448] 본원에서 "BoNT/B의 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 제2 아미노산 잔기"에 대한 언급은 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 N-말단 잔기 다음의 아미노산 잔기를 의미한다.

[0449] "3₁₀ 나선"은 α-나선, β-시트 및 역회전과 함께, 단백질 및 폴리펩티드에서 발견되는 2차 구조의 유형이다. 3₁₀ 나선 내의 아미노산은 각각의 완전한 회전이 3개의 잔기 및 이들 사이의 분자간 수소 결합을 분리하는 10개의 원자에 의해 완료되는 우측 나선 구조로 배열된다. 각각의 아미노산은 나선 내의 120° 회전 (즉, 나선은 회전당 3개의 잔기를 가짐), 및 나선 축을 따른 2.0 Å (= 0.2 nm)의 전위에 상응하고, 수소 결합을 만듦으로써 형성된 고리 내에 10개 원자를 갖는다. 가장 중요하게는, 아미노산의 N-H 기는 앞선 아미노산 3개의 잔기의 C = O 기와의 수소 결합을 형성하며; 이러한 반복된 i + 3 → i 수소 결합은 3₁₀ 나선을 정의한다. 3₁₀ 나선은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 구조 생물학에서의 표준 개념이다.

[0450] 이러한 3₁₀ 나선은 실제 나선을 형성하는 4개의 잔기 및 이들 4개의 잔기의 각각의 단부에 하나씩 있는 2개의 캡 (또는 전이) 잔기에 상응한다. 본원에 사용된 용어 "LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선"은 이들 6개의 잔기로 이루어진다.

[0451] 구조 분석 및 서열 정렬을 수행함으로써, LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선을 확인하였다. 상기 3₁₀ 나선은 그의 N-말단에서 (즉, LH_N 도메인의 C-말단 부분에서) α-나선에 의해 및 그의 C-말단에서 (즉, H_C 도메인의 N-말단 부분에서) β-가닥에 의해 둘러싸인다. 3₁₀ 나선의 제1 (N-말단) 잔기 (캡 또는 전이 잔기)는 또한 상기 α-나선의 C-말단 잔기에 상응한다.

[0452] LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선은 예를 들어 보툴리눔 신경독소의 공중 이용가능한 결정 구조, 예를 들어 보툴리눔 신경독소 A1 및 B1 각각에 대해 3BTA (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3BTA>) 및 1EPW (<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1EPW>)로부터 결정될 수 있다.

- [0453] 또한 공중 이용가능한 인 실리코 모델링 및 정렬 도구가 다른 신경독소에서 LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3₁₀ 나선의 위치를 결정하는 데 사용될 수 있으며, 예를 들어 상동성 모델링 서버 LOOPP (Learning, Observing and Outputting Protein Patterns, <http://loopp.org>), PHYRE (Protein Homology/analogy Recognition Engine, <http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/>) 및 로제타(Rosetta) (<https://www.rosettacommons.org/>), 단백질 중첩 서버 슈퍼포즈(SuperPose) (<http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/>), 정렬 프로그램 클러스탈 오메가(Clustal Omega) (<http://www.clustal.org/omega/>), 및 분자 및 세포 생물학자를 위한 인터넷 자원(Internet Resources for Molecular and Cell Biologists)에 열거된 다수의 다른 도구/서비스(<http://molbiol-tools.ca/>)가 있다. 특히, "H_N/H_{CN}" 접합부 주위의 영역은 구조적으로 고도로 보존되어, 이를 상이한 혈청형을 중첩시키는 이상적인 영역으로 만든다.
- [0454] 예를 들어, 하기 방법론이 다른 신경독소에서 이러한 3₁₀ 나선의 서열을 결정하는 데 사용될 수 있다:
- [0455] 1. 구조적 상동성 모델링 도구 LOOP (<http://loopp.org>)를 사용하여 BoNT/A1 결정 구조를 기반으로 한 다른 BoNT 혈청형의 예측된 구조 (3BTA.pdb)를 획득하였다;
- [0456] 2. 이에 따라 획득된 구조적 (pdb) 파일을 단지 H_{CN} 도메인의 N-말단 단부 및 그 앞의 약 80개 잔기 (이는 H_N 도메인의 일부임)만을 포함하여, 이에 의해 구조적으로 고도로 보존된 "H_N/H_{CN}" 영역을 보유하도록 편집하였다;
- [0457] 3. 단백질 중첩 서버 슈퍼포즈 (<http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/>)를 사용하여 3BTA.pdb 구조 상에 각각의 혈청형을 중첩시켰다;
- [0458] 4. 중첩된 pdb 파일을 검사하여 BoNT/A1의 H_C 도메인의 시작부에 3₁₀ 나선을 위치시키고, 이어서 다른 혈청형 내의 상응하는 잔기를 확인하였다;
- [0459] 5. 상응하는 잔기가 정확한지 확인하기 위해 다른 BoNT 혈청형 서열을 클러스탈 오메가로 정렬시켰다.

[0460] 이러한 방법에 의해 결정된 LH_N , H_C 및 3_{10} 나선 도메인의 예가 하기에서 제시된다:

신경독소	수탁 번호 (플러스 서열 버전 (소수점 이후))	LH_N	H_C	3_{10} 나선
축매 불활성 BoNT/A1 (SEQ ID NO: 2)	N/A	1-872	873-1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷
BoNT/A2	X73423.3	1-872	873-1296	⁸⁷² NIVNTS ⁸⁷⁷
BoNT/A3	DQ185900.1 (일명 Q3LRX9.1)	1-872	873-1292	⁸⁷² NIVNTS ⁸⁷⁷
BoNT/A4	EU341307.1 (일명 Q3LRX8.1)	1-872	873-1296	⁸⁷² NITNAS ⁸⁷⁷
BoNT/A5	EU679004.1 (일명 C1IPK2.1)	1-872	873-1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷
BoNT/A6	FJ981696.1	1-872	873-1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷
BoNT/A7	JQ954969.1 (일명 K4LN57.1)	1-872	873-1296	⁸⁷² NIINTS ⁸⁷⁷
BoNT/A8	KM233166.1	1-872	873-1297	⁸⁷² NITNTS ⁸⁷⁷
BoNT/B1 (일명 SEQ ID NO: 52)	B1INP5.1	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B2	AB084152.1 (일명 Q8GR96.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B3	EF028400.1 (일명 A2I2S2.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B4	EF051570.1 (일명 A2I2W0.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B5	EF033130.1 (일명 A2I2U6.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ DILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B6	AB302852.1 (일명 A8R089.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴

[0461]

신경독소	수탁 번호 (플러스 서열 버전 (소수점 이후))	LH_N	H_C	3_{10} 나선
BoNT/B7	JQ354985.1 (일명 H9CNK9.1)	1-859	860-1291	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴
BoNT/B8	JQ964806.1 (일명 I6Z8G9.1)	1-859	860-1292	⁸⁵⁹ EILNNI ⁸⁶⁴

[0462]

[0463] 구조 분석 및 서열 정렬을 사용하여, LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3_{10} 나선 다음의 β -가닥이 모든 보툴리눔 및 과상풍 신경독소에서 보존된 구조이고, LH_N 및 H_C 도메인을 분리하는 3_{10} 나선의 제1 잔기로부터 시작할 때 제8 잔기에서 (예를 들어, BoNT/A1의 경우 잔기 879에서) 시작하는 것으로 밝혀졌다.

[0464] BoNT/AB 키메라는 BoNT/B로부터의 H_C 도메인에 공유 연결된 BoNT/A로부터의 LH_N 도메인 (축매 불활성 L-쇄를 가짐)을 포함할 수 있으며,

[0465] · 여기서 LH_N 도메인의 C-말단 아미노산 잔기는 BoNT/A의 H_C 도메인의 시작부 (N-말단)에 위치한 β -가닥에 대

해 N-말단으로 제8 아미노산 잔기에 상응하고,

- [0466] · 여기서 H_C 도메인의 N-말단 아미노산 잔기는 BoNT/B의 H_C 도메인의 시작부 (N-말단)에 위치한 β -가닥에 대해 N-말단으로 제7 아미노산 잔기에 상응한다.
- [0467] BoNT/AB 키메라는 BoNT/B로부터의 H_C 도메인에 공유 연결된 BoNT/A로부터의 LH_N 도메인 (축매 불활성 L-쇄를 가짐)을 포함할 수 있으며,
- [0468] · 여기서 LH_N 도메인의 C-말단 아미노산 잔기는 BoNT/A의 LH_N 도메인의 말단 (C-말단)에 위치한 α -나선의 C-말단 아미노산 잔기에 상응하고,
- [0469] · 여기서 H_C 도메인의 N-말단 아미노산 잔기는 BoNT/B의 LH_N 도메인의 말단 (C-말단)에 위치한 α -나선의 C-말단 아미노산 잔기에 대해 C-말단 바로 옆인 아미노산 잔기에 상응한다.
- [0470] BoNT/AB 키메라의 설계 과정의 근거는 2차 구조가 손상되지 않고, 이에 의해 3차 구조에 대한 임의의 변화를 최소화하도록 보장하기 위한 것이었다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, BoNT/AB 키메라에서 3_{10} 나선의 4개의 중심 아미노산 잔기를 파괴하지 않음으로써 키메라 신경독소에 대한 최적 입체형태를 보장하는 것으로 가정된다.
- [0471] BoNT/A로부터의 축매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 2 또는 61의 아미노산 잔기 1 내지 872 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/A로부터의 축매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 2 또는 61의 아미노산 잔기 1 내지 872 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/A로부터의 축매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 2 또는 61의 아미노산 잔기 1 내지 872에 상응한다.
- [0472] BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291에 상응한다.
- [0473] 바람직하게는, 축매 불활성 LH_N 도메인은 BoNT/A의 아미노산 잔기 1 내지 872 (서열식별번호: 2 또는 61)에 상응하고, H_C 도메인은 BoNT/B의 아미노산 잔기 860 내지 1291 (서열식별번호: 52)에 상응한다.
- [0474] 바람직하게는, BoNT/B H_C 도메인은 천연 BoNT/B 서열과 비교하여 인간 Syt II에 대한 BoNT/B 신경독소의 결합 친화도를 증가시키는 효과를 갖는 H_{CC} 서브도메인에서의 적어도 1개의 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실을 추가로 포함한다. BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 WO 2013/180799 및 WO 2016/154534 (둘 다 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0475] BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 V1118M; Y1183M; E1191M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199Y; S1199F; S1199L; S1201V; E1191C, E1191V, E1191L, E1191Y, S1199W, S1199E, S1199H, W1178Y, W1178Q, W1178A, W1178S, Y1183C, Y1183P 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 돌연변이를 포함한다.
- [0476] BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 E1191M 및 S1199L, E1191M 및 S1199Y, E1191M 및 S1199F, E1191Q 및 S1199L, E1191Q 및 S1199Y, E1191Q 및 S1199F, E1191M 및 S1199W, E1191M 및 W1178Q, E1191C 및 S1199W, E1191C 및 S1199Y, E1191C 및 W1178Q, E1191Q 및 S1199W, E1191V 및 S1199W, E1191V 및 S1199Y, 또는 E1191V 및 W1178Q로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 치환 돌연변이의 조합을 추가로 포함한다.
- [0477] BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 또한 E1191M, S1199W 및 W1178Q인 3개의 치환 돌연변이의 조합을 포함한다.

- [0478] 바람직하게는, BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 E1191M 및 S1199Y인 2개의 치환 돌연변이의 조합을 포함한다.
- [0479] 변형은 서열식별번호: 52로 제시된 비변형된 BoNT/B와 비교할 때의 변형일 수 있으며, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 52와의 정렬에 의해 결정된다. 서열식별번호: 52의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다. 예를 들어, 서열식별번호: 52가 메티오닌을 포함하는 경우, 위치 넘버링은 상기 정의된 바와 같을 것이다 (예를 들어, E1191은 서열식별번호: 52의 E1191일 것임). 대안적으로, 메티오닌이 서열식별번호: 52에 부재하는 경우, 아미노산 잔기 넘버링은 -1만큼 변형되어야 한다 (예를 들어, E1191은 서열식별번호: 52의 E1190일 것임). 유사한 고려사항이 본원에 기재된 다른 폴리펩티드 서열의 위치 1에서의 메티오닌이 존재/부재하는 경우에 적용되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 상용적인 기술을 사용하여 정확한 아미노산 잔기 넘버링을 용이하게 결정할 것이다.
- [0480] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 61에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 61에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 61로 제시된 폴리펩티드 서열을 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0481] 본 발명에 사용하기 위한 키메라 및/또는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소는 BoNT/A 폴리펩티드의 일부 및 BoNT/B 폴리펩티드의 일부를 포함할 수 있으며, 그의 예는 서열식별번호: 44로서 본원에 기재된 폴리펩티드를 포함한다.
- [0482] 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 44에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열 및/또는 서열식별번호: 43에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩되는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 44에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 44로 제시된 폴리펩티드 서열을 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 43에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라 사용하기 위한 폴리펩티드는 서열식별번호: 43으로 제시된 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 폴리펩티드 서열을 포함한다.
- [0483] 적합한 키메라 클로스트리디움 신경독소는 BoNT/FA를 포함할 수 있으며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 BoNT/FA 또는 그의 단편을 포함할 수 있으며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. BoNT/FA의 촉매 불활성 형태는 본원에서 서열식별번호: 26 및 34로서 기재된다. BoNT/FA의 적합한 단편은 또한 본원에서 서열식별번호: 28, 30, 및 32로서 기재된다.
- [0484] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 키메라 클로스트리디움 신경독소일 수 있다. 적합한 키메라 및/또는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소는 본원에 참조로 포함되는 WO 2020/065336 A1에 교시된 것일 수 있으며, 단 L-쇄는 촉매 불활성이다 (예를 들어, 변형에 의해 불활성화됨). 이러한 바람직한 서열은 본원에 기재된 서열식별번호: 63-70을 포함한다.
- [0485] 키메라 클로스트리디움 신경독소는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 하기를 포함할 수 있다:
- [0486] (i) BoNT/A 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0487] (ii) BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0488] (iii) BoNT/C 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0489] (iv) BoNT/D 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분; 또는

- [0490] (v) BoNT/E 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0491] (vi) BoNT/F 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0492] (vii) BoNT/G 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분; 또는
- [0493] (viii) TeNT 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분.
- [0494] 한 실시양태에서, 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소 도메인으로부터의 그의 부분은 시냅토타그민 I 및/또는 II (Syt I/II)에 결합하는 것일 수 있다.
- [0495] 바람직하게는, 키메라 클로스트리디움 신경독소는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분을 포함할 수 있다.
- [0496] 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 63-70 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 63-70 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 63-70 중 어느 하나를 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다). 이들 폴리펩티드 중에서, 서열식별번호: 63-66이 가장 바람직하다.
- [0497] 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인) 또는 그의 부분을 포함하는 폴리펩티드는 하기 N-말단 아미노산 서열 MGS를 포함할 수 있다. 서열식별번호: 63-66이 상기 N-말단 아미노산 서열을 함유하는 경우, 상기 서열은 임의적이다. 한 실시양태에서, 서열식별번호: 63-66에 MGS로 제시된 N-말단 아미노산 서열이 결여되어 있다. 한 실시양태에서, 서열식별번호: 63-66은 MGS로 제시된 N-말단 아미노산 서열을 포함한다.
- [0498] BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 1 내지 899 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 1 내지 899 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 1 내지 899에 상응할 수 있다.
- [0499] BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 4 내지 899 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 4 내지 899 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 63의 아미노산 잔기 4 내지 899에 상응할 수 있다.
- [0500] BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 1 내지 866 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 1 내지 866 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 1 내지 866에 상응할 수 있다.
- [0501] BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 4 내지 866 또는 그에 대해 적어

도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 4 내지 866 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/X로부터의 촉매 불활성 LH_N 도메인은 서열식별번호: 65의 아미노산 잔기 4 내지 866에 상응할 수 있다.

[0502] BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 52의 아미노산 잔기 860 내지 1291에 상응한다.

[0503] 바람직하게는, BoNT/B H_C 도메인은 천연 BoNT/B 서열과 비교하여 인간 Syt II에 대한 BoNT/B 신경독소의 결합 친화도를 증가시키는 효과를 갖는 H_{CC} 서브도메인에서의 적어도 1개의 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실을 추가로 포함한다. BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 WO 2013/180799 및 WO 2016/154534 (둘 다 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.

[0504] BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 V1118M; Y1183M; E1191M; E1191I; E1191Q; E1191T; S1199Y; S1199F; S1199L; S1201V; E1191C, E1191V, E1191L, E1191Y, S1199W, S1199E, S1199H, W1178Y, W1178Q, W1178A, W1178S, Y1183C, Y1183P 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 치환 돌연변이를 포함한다.

[0505] BoNT/B H_{CC}서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 E1191M 및 S1199L, E1191M 및 S1199Y, E1191M 및 S1199F, E1191Q 및 S1199L, E1191Q 및 S1199Y, E1191Q 및 S1199F, E1191M 및 S1199W, E1191M 및 W1178Q, E1191C 및 S1199W, E1191C 및 S1199Y, E1191C 및 W1178Q, E1191Q 및 S1199W, E1191V 및 S1199W, E1191V 및 S1199Y, 또는 E1191V 및 W1178Q로 이루어진 군으로부터 선택된 2개의 치환 돌연변이의 조합을 추가로 포함한다.

[0506] BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 또한 E1191M, S1199W 및 W1178Q인 3개의 치환 돌연변이의 조합을 포함한다.

[0507] 바람직하게는, BoNT/B H_{CC} 서브도메인에서의 적합한 아미노산 잔기 치환, 부가 또는 결실은 E1191M 및 S1199Y인 2개의 치환 돌연변이의 조합을 포함한다.

[0508] 변형은 서열식별번호: 52로 제시된 비변형된 BoNT/B와 비교할 때의 변형일 수 있으며, 여기서 아미노산 잔기 넘버링은 서열식별번호: 52와의 정렬에 의해 결정된다. 서열식별번호: 52의 위치 1에서의 메티오닌 잔기의 존재가 임의적이기 때문에, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 아미노산 잔기 넘버링을 결정할 때 메티오닌 잔기의 존재/부재를 고려할 것이다. 예를 들어, 서열식별번호: 52가 메티오닌을 포함하는 경우, 위치 넘버링은 상기 정의된 바와 같을 것이다 (예를 들어, E1191은 서열식별번호: 52의 E1191일 것임). 대안적으로, 메티오닌이 서열식별번호: 52에 부재하는 경우, 아미노산 잔기 넘버링은 -1만큼 변형되어야 한다 (예를 들어, E1191은 서열식별번호: 52의 E1190일 것임). 유사한 고려사항이 본원에 기재된 다른 폴리펩티드 서열의 위치 1에서의 메티오닌이 존재/부재하는 경우에 적용되고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 관련 기술분야에서 상용적인 기술을 사용하여 정확한 아미노산 잔기 넘버링을 용이하게 결정할 것이다.

[0509] BoNT/A로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 60의 아미노산 잔기 873 내지 1296 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/A로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 60의 아미노산 잔기 873 내지 1296 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/B로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 60의 아미노산 잔기 873 내지 1296에 상응한다.

[0510] 한 실시양태에서, 폴리펩티드가 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 것인 경우에, 사용된 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄, BoNT/X 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 BoNT/A 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하지 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩티드가 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 것인 경우에,

폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄, BoNT/X 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 (i) BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인); (ii) BoNT/D 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인); 또는 (iii) BoNT/F 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함할 수 있다.

[0511] 유사하게, 한 실시양태에서, 폴리펩티드가 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 것인 경우에, 사용된 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄, BoNT/X 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 BoNT/A 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하지 않는다. 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩티드가 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 것인 경우에, 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄, BoNT/X 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 (i) BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인); (ii) BoNT/D 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인); 또는 (iii) BoNT/F 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함할 수 있다.

[0512] BoNT/D로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 54의 아미노산 잔기 865 내지 1276 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/D로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 54의 아미노산 잔기 865 내지 1276 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/D로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 54의 아미노산 잔기 865 내지 1276에 상응한다.

[0513] BoNT/F로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 56의 아미노산 잔기 866 내지 1278 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. BoNT/F로부터의 H_C 도메인은 서열식별번호: 56의 아미노산 잔기 866 내지 1278 또는 그에 대해 적어도 80%, 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열에 상응할 수 있다. 바람직하게는, BoNT/F로부터의 H_C 도메인은 위치 1241에서 히스티딘의 리신으로의 치환 (H1241K)을 갖는 서열식별번호: 56의 아미노산 잔기 866 내지 1278에 상응한다.

[0514] 바람직하게는, 키메라 클로스트리디움 신경독소는 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인 (LH_N 도메인), 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인) 또는 그의 부분 및 Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys (서열식별번호: 71) (여기서, a = 1-10이고, b = 4-15임)를 포함할 수 있다 (바람직하게는 그로 이루어질 수 있다). 서열식별번호: 71은 BoNT/C1 활성화 루프에 기초한 활성화 루프 컨센서스 서열이다.

[0515] 또한, 본 발명의 임의의 폴리펩티드는 Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys (서열식별번호: 71) (여기서, a = 1-10이고, b = 4-15임)를 포함할 수 있다. 상기 활성화 루프는 본원에 기재된 폴리펩티드에 존재하는 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및/또는 전위 도메인 (H_N 도메인)에 존재하는 임의의 활성화 루프 서열을 적절하게 대체할 수 있다.

[0516] Xaa 또는 Yaa가 서열식별번호: 71과 관련하여 사용되는 경우, 이는 임의의 아미노산일 수 있다. 위치 Xaa 및 Yaa에서의 아미노산의 수는 각각 문자 'a' 및 'b'로 표시된다. 한 실시양태에서, 'a' 및 'b'는 활성화 루프의 단백질분해적 절단을 가능하게 하고 활성 2-쇄 클로스트리디움 신경독소를 생성하는 임의의 정수일 수 있다. 한 실시양태에서, 'a'는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 한 실시양태에서, 'b'는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15이다. 한 실시양태에서, 'a'는 ≤ 12 , ≤ 11 , ≤ 10 , ≤ 9 , ≤ 8 , ≤ 7 , ≤ 6 , ≤ 5 또는 ≤ 4 이다. 한 실시양태에서, 'b'는 ≤ 20 , ≤ 19 , ≤ 18 , ≤ 17 , ≤ 16 , ≤ 15 , ≤ 14 , ≤ 13 , ≤ 12 , ≤ 11 , ≤ 10 또는 ≤ 9 이다.

[0517] 한 실시양태에서, 'a'는 1 내지 12, 예를 들어 1 내지 10이다. 바람직하게는 'a'는 1-7, 예컨대 2-4이다. 보다 바람직하게는 'a'는 3이다. 한 실시양태에서, 'b'는 1-20, 예를 들어 4-15이다. 바람직하게는 'b'는 6-10이다. 보다 바람직하게는 'b'는 8이다.

[0518] Xaa 또는 Yaa가 한 가지 유형의 아미노산으로만 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 따라서, 위치 Xaa에 존재하는 1개 이상의 잔기는 표준 아미노산: 아스파르트산, 글루탐산, 아르기닌, 리신, 히스티딘, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 메티오닌, 트립토판, 시스테인, 알라닌, 글리신, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린 및 페닐알라닌으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 위치 Yaa에 존재하는 1개 이상의 잔기는 표준 아미노산: 아스파르트산, 글루탐산, 아르기닌, 리신, 히스티딘, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신,

메티오닌, 트립토판, 시스테인, 알라닌, 글리신, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린 및 페닐알라닌으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 바람직하게는, 위치 Yaa의 아미노산 (보다 바람직하게는 서열식별번호: 71의 Arg 잔기의 C-말단 바로 옆)은 프롤린이 아니다.

[0519] 대안적으로/추가로, 위치 Xaa 또는 Yaa에 존재하는 1개 이상의 잔기는 비-표준 아미노산 (상기 기재된 20의 표준 세트의 일부가 아닌 아미노산)으로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 예로서, 비-표준 아미노산은 4-히드록시프롤린, 6-N-메틸 리신, 2-아미노이소부티르산, 이소발린, α-메틸 세린, 트랜스-3-메틸프롤린, 2,4-메타노-프롤린, 시스-4-히드록시프롤린, 트랜스-4-히드록시-프롤린, N-메틸글리신, 알로-트레오닌, 메틸-트레오닌, 히드록시-에틸시스테인, 히드록시에틸호모-시스테인, 니트로-글루타민, 호모글루타민, 피페콜산, tert-류신, 노르발린, 2-아자페닐알라닌, 3-아자페닐-알라닌, 4-아자페닐-알라닌, L-오르니틴, L-2-아미노-3-구아니디노프로피온산, 또는 리신, 아르기닌 및/또는 오르니틴의 D-이성질체, 및 4-플루오로페닐알라닌을 포함할 수 있다. 비-표준 아미노산의 단백질 내로의 도입 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이. 콜라이 영양요구성 발현 숙주를 사용하는 재조합 단백질 합성을 포함한다.

[0520] 서열식별번호: 71에 포함된 서열 Ile-Asp/Glu-Gly-Arg는 놀랍게도 WO 2020/065336 A1에서 엔테로키나제에 의해 인식되는 것으로 밝혀진 부위 (뿐만 아니라 인자 Xa)를 지칭한다. 상기 문헌은 Ile-Asp/Glu-Gly-Arg에서 절단함으로써, 이에 따라 2-쇄 폴리펩티드를 생산하는 적합한 방법을 기재한다. 바람직하게는, 서열은 Ile-Asp-Gly-Arg, 예를 들어 Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys이다. 엔테로키나제 및 인자 Xa는 서열식별번호: 71의 Arg에 대해 C-말단 바로 옆인 펩티드 결합 (즉, Arg와 Yaa 사이의 펩티드 결합)을 가수분해하는 것으로 여겨진다.

[0521] 한 실시양태에서, 서열식별번호: 71의 Ile에 대해 바로 N-말단인 Xaa에서의 아미노산 잔기는 비하전된 소수성 아미노산, 바람직하게는 알라닌이다. 일부 실시양태에서, 'a'는 적어도 2이고, Xaa는 적어도 C-말단의 비하전된 극성 아미노산 및 그의 N-말단 바로 옆에 하전된 염기성 아미노산을 포함한다. 하전된 염기성 아미노산은 바람직하게는 리신이다. 따라서, 'a'가 적어도 2인 실시양태에서, Xaa는 적어도 Lys-Ala를 포함할 수 있고, 여기서 Ala는 서열식별번호: 71의 Ile에 대해 N-말단 바로 옆이다.

[0522] 한 실시양태에서, Xaa는 서열 HKA를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.

[0523] 한 실시양태에서, 서열식별번호: 71의 Arg에 대해 C-말단 바로 옆인 Yaa에서의 아미노산 잔기는 비하전된 극성 아미노산, 바람직하게는 세린이다. 일부 실시양태에서, 'b'는 적어도 2이고, Yaa는 적어도 N-말단의 비하전된 극성 아미노산 및 그의 C-말단 바로 옆에 비하전된 소수성 아미노산을 포함한다. 비하전된 소수성 아미노산은 바람직하게는 류신이다. 따라서, 'b'가 적어도 2인 실시양태에서, Yaa는 적어도 Ser-Leu를 포함할 수 있고, 여기서 Ser은 서열식별번호: 71의 Arg에 대해 C-말단 바로 옆이다.

[0524] 한 실시양태에서, Yaa는 서열 SLYNKTLDC를 포함하거나 또는 그로 이루어진다.

[0525] 일부 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 72에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 72에 대해 적어도 80%, 85% 또는 90% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 72에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 72에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다.

[0526] 특히 바람직한 실시양태에서, 본원의 폴리펩티드는 서열식별번호: 72를 포함하는, 보다 바람직하게는 서열식별번호: 72로 이루어진 활성화 루프를 포함한다.

[0527] 활성화 루프는 또한 서열식별번호: 72의 변이체, 예컨대 서열식별번호: 73 또는 그에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 서열일 수 있다. 서열식별번호: 73은 엔테로키나제 인식 부위 IDGR이 IEGR로 돌연변이된 서열식별번호: 72의 변이체이다. 한 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 73에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 73에 대해 적어도 80%, 85% 또는 90% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 73에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 73에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다.

[0528] 특히 바람직한 실시양태에서, 본원의 폴리펩티드는 서열식별번호: 73을 포함하는, 보다 바람직하게는 서열식별번호: 73으로 이루어진 활성화 루프를 포함한다.

- [0529] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 활성화 루프 (예를 들어 서열식별번호: 71, 72 또는 73)는 추가의 또는 대안적 프로테아제 부위를 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 프로테아제 부위는 서열식별번호: 77로 제시된다. 상기 변형된 활성화 루프의 예는 서열식별번호: 78로 제시된다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 78에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 한 실시양태에서, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 78에 대해 적어도 80%, 85% 또는 90% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 78에 대해 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본원에서의 폴리펩티드는 서열식별번호: 78에 대해 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 활성화 루프를 포함한다. 특히 바람직한 실시양태에서, 본원의 폴리펩티드는 서열식별번호: 78을 포함하는, 보다 바람직하게는 서열식별번호: 78로 이루어진 활성화 루프를 포함한다.
- [0530] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 재표적화된 클로스트리디움 신경독소를 포함할 수 있으며 (또는 그로 이루어질 수 있으며), 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. 재표적화된 클로스트리디움 신경독소에서, 클로스트리디움 신경독소는 표적화 모이어티 (TM)로 공지된 외인성 리간드를 포함하도록 변형된다. TM은 목적하는 표적 세포에 대한 결합 특이성을 제공하도록 선택되고, 재표적화 과정의 일부로서 클로스트리디움 신경독소의 천연 결합 부분 (예를 들어 H_c 도메인, 또는 H_{cc} 도메인)은 제거될 수 있다. 재표적화 기술은, 예를 들어: EP-B-0689459; WO 1994/021300; EP-B-0939818; US 6,461,617; US 7,192,596; WO 1998/007864; EP-B-0826051; US 5,989,545; US 6,395,513; US 6,962,703; WO 1996/033273; EP-B-0996468; US 7,052,702; WO 1999/017806; EP-B-1107794; US 6,632,440; WO 2000/010598; WO 2001/21213; WO 2006/059093; WO 2000/62814; WO 2000/04926; WO 1993/15766; WO 2000/61192; 및 WO 1999/58571에 기재되어 있으며; 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 재표적화된 클로스트리디움 신경독소이며, 단 존재하는 임의의 L-쇄는 촉매 불활성이다. 본 발명의 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_c 도메인이 결합될 수 있고, 또한 임의의 기능적으로 동등한 TM이 결합될 수 있다.
- [0531] 본원에 기재된 폴리펩티드가 정제를 위한 태그 (예를 들어 His-태그) 및/또는 링커를 갖는 실시양태에서, 상기 태그 및/또는 링커는 임의적이다.
- [0532] 본 발명의 폴리펩티드는 자연 발생 클로스트리디움 신경독소 복합체에 존재하는 복합체화 단백질이 없을 수 있다.
- [0533] 본 발명의 폴리펩티드는 재조합 핵산 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 따라서, 한 실시양태에서, 폴리펩티드 (상기 기재된 바와 같음)는 재조합 폴리펩티드이다.
- [0534] 한 실시양태에서, 폴리펩티드를 코딩하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 (예를 들어, DNA)이 제공된다. 한 실시양태에서, 핵산 서열은 프로모터 및 종결인자를 포함하는 DNA 벡터의 일부로서 제조된다. 핵산 서열은 본원에 기재된 임의의 핵산 서열로부터 선택될 수 있다.
- [0535] 바람직한 실시양태에서, 벡터는 하기로부터 선택된 프로모터를 갖는다:
- [0536] 프로모터 유도제 전형적인 유도 조건
- [0537] Tac (하이브리드) IPTG 0.2 mM (0.05-2.0 mM)
- [0538] AraBAD L-아라비노스 0.2% (0.002-0.4%)
- [0539] T7-lac 오퍼레이터 IPTG 0.2 mM (0.05-2.0 mM)
- [0540] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 벡터는 하기로부터 선택된 프로모터를 갖는다:
- [0541] 프로모터 유도제 전형적인 유도 조건
- [0542] Tac (하이브리드) IPTG 0.2 mM (0.05-2.0 mM)
- [0543] AraBAD L-아라비노스 0.2% (0.002-0.4%)
- [0544] T7-lac 오퍼레이터 IPTG 0.2 mM (0.05-2.0 mM)
- [0545] T5-lac 오퍼레이터 IPTG 0.2 mM (0.05-2.0 mM)
- [0546] 핵산 분자는 관련 기술분야에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 따라서, 핵산 분자는 화학적 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 핵산 분자는 분자 생물학 기술을 사용하여

제조될 수 있다.

- [0547] 본 발명의 DNA 구축물은 바람직하게는 인 실리코 설계되고, 이어서 통상적인 DNA 합성 기술에 의해 합성된다.
- [0548] 상기 언급된 핵산 서열 정보는 이용될 궁극적인 숙주 세포 (예를 들어 이. 콜라이) 발현 시스템에 따른 코돈-바이어성을 위해 임의로 변형된다.
- [0549] 용어 "뉴클레오타이드 서열" 및 "핵산"은 본원에서 동의어로 사용된다. 바람직하게는, 뉴클레오타이드 서열은 DNA 서열이다.
- [0550] 본 발명의 폴리펩티드 (및 특히 그의 임의의 클로스트리디움 신경독소 부분)는 단일-쇄로서 또는 2-쇄로서 존재할 수 있다. 그러나, 폴리펩티드는 촉매 불활성 L-쇄가 디-설피드 결합을 통해 H-쇄 (또는 그의 성분, 예를 들어 H_N 도메인)에 연결된 2-쇄로서 존재하는 것이 바람직하다.
- [0551] 본 발명은 발현 숙주에서 본원에 기재된 핵산을 발현시키고, 숙주 세포를 용해시켜 단일-쇄 폴리펩티드를 함유하는 숙주 세포 균질물을 제공하고, 단일-쇄 폴리펩티드를 분리하는 것을 포함하는, 촉매 불활성 경쇄 및 중쇄를 갖는 단일-쇄 폴리펩티드를 생산하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 폴리펩티드를, 폴리펩티드의 활성화 루프 내의 펩티드 결합을 가수분해하는 프로테아제와 접촉시킴으로써 (단일-쇄) 폴리펩티드를 상응하는 2-쇄 폴리펩티드로 전환시키는 것을 포함하는 (예를 들어 여기서 촉매 불활성 경쇄 및 중쇄는 디설피드 결합에 의해 함께 연결됨), 본원에 기재된 폴리펩티드를 단백질분해적으로 프로세싱하는 방법을 제공한다.
- [0552] 따라서, 본 발명은 본 발명의 방법에 의해 수득가능한 2-쇄 폴리펩티드를 제공한다.
- [0553] 본원에 사용된 "대상체"는 포유동물, 예컨대 인간 또는 다른 포유동물일 수 있다. 바람직하게는, "대상체"는 인간 대상체를 의미한다.
- [0554] 본원에 사용된 용어 "장애"는 또한 "질환"을 포괄한다. 한 실시양태에서, 장애는 질환이다.
- [0555] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 예방적 치료 (예를 들어 장애 [예를 들어 통증]의 발병을 예방하기 위함) 뿐만 아니라 교정적 치료 (이미 장애 [예를 들어 통증]를 앓고 있는 대상체의 치료)를 포괄한다. 바람직하게는 본원에 사용된 "치료하다" 또는 "치료하는"은 교정적 치료를 의미한다.
- [0556] 본원에 사용된 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 장애 (예를 들어 통증) 및/또는 그의 증상에 적용된다. 하부 요로 장애의 치료와 관련하여, 본 발명의 폴리펩티드는 그의 증상, 예컨대 통증 및/또는 소변 충동 (일명 절박)을 치료하는 것이 바람직하다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 적어도 하부 요로 장애와 연관된 통증을 치료한다.
- [0557] 따라서, 본 발명의 폴리펩티드는 대상체에게 치료 유효량 또는 예방 유효량으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 대상체에게 치료 유효량으로 투여된다.
- [0558] "치료 유효량"은 상기 장애 (예를 들어 통증) (또는 그의 증상)를 치료하기 위해 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합되어 투여되는 경우에 장애 또는 그의 증상의 이러한 치료를 실시하기에 충분한 폴리펩티드의 임의의 양이다.
- [0559] "예방 유효량"은 대상체에게 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합되어 투여되는 경우에 장애 (예를 들어 통증) (또는 그의 증상)의 발병 또는 재발을 억제하거나 지연시키는 폴리펩티드의 임의의 양이다. 일부 실시양태에서, 예방 유효량은 장애 (예를 들어 통증)의 발병 또는 재발을 전적으로 예방한다. 발병을 "억제하는" 것은 장애의 발병 (예를 들어, 장애가 통증인 경우) (또는 그의 증상)의 가능성을 감소시키거나, 또는 발병을 전적으로 예방하는 것을 의미한다.
- [0560] 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 (예를 들어 유해한 손상 [예컨대 UV 또는 화학적 손상] 또는 외상성 손상 [예컨대 수술]을 통해) 통증의 발병 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 폴리펩티드는 통증 발병 적어도 1시간, 6시간, 12시간 또는 24시간 전에 투여될 수 있다.
- [0561] 본 발명의 폴리펩티드는 대상체에게 투여하기 위한 임의의 적합한 방식으로, 예를 들어 제약 조성물의 일부로서 제제화될 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩티드 및 제약상 허용되는 담체, 부형제, 아주반트, 추진제 및/또는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0562] 본 발명의 폴리펩티드는 경구적, 비경구적, 연속 주입, 흡입 또는 국소 적용을 위해 제제화될 수 있다. 주사에

적합한 조성물은 용액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 전에 적합한 비히클에 용해 또는 현탁화되는 건조 분말의 형태일 수 있다.

- [0563] 국소 전달되어야 하는 폴리펩티드의 경우에, 폴리펩티드는 크림으로서 (예를 들어 국소 적용을 위해), 또는 피하 주사를 위해 제제화될 수 있다.
- [0564] 국부 전달 수단은 에어로졸, 또는 다른 스프레이 (예를 들어 네블라이저)를 포함할 수 있다. 이와 관련하여, 폴리펩티드의 에어로졸 제제는 폐 및/또는 다른 비강 및/또는 기관지 또는 기도 통로로의 전달을 가능하게 한다.
- [0565] 본 발명의 폴리펩티드는 이환 기관의 신경지배에 관여하는 척수 분절의 수준에서 척주에서의 척수강내 또는 경막외 주사에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0566] 투여 경로는 복강경 및/또는 국부 주사를 통한 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 치료할 부위에 또는 그 근처에, 바람직하게는 치료할 부위에 투여된다. 예를 들어, 폴리펩티드는 척수강내로 또는 척수내로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드의 투여 경로는 신경주위, 신경내, 척수내 및/또는 척수강내일 수 있다.
- [0567] 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 말초 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 피내로 피하로 또는 근육내로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 피내로 투여된다.
- [0568] 본 발명의 폴리펩티드의 투여를 위한 투여량 범위는 목적하는 치료적 및/또는 예방적 효과를 생성하는 것이다. 요구되는 투여량 범위는 클로스트리디움 신경독소 또는 조성물의 정확한 성질, 투여 경로, 제제의 성질, 대상체의 연령, 대상체의 상태의 성질, 정도 또는 중증도, 존재하는 경우에 금기, 및 담당의의 판단에 좌우된다는 것이 인지될 것이다. 이들 투여량 수준에서의 변화는 최적화를 위한 표준 경험적 루틴을 사용하여 조정될 수 있다.
- [0569] 한 실시양태에서, 폴리펩티드의 투여량은 균일 용량이다. 균일 용량은 50 pg 내지 250 μ g, 바람직하게는 100 pg 내지 100 μ g의 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 균일 용량은 적어도 50 pg, 100 pg, 500 pg, 1 ng, 50 ng, 100 ng, 500 ng, 1 μ g 또는 50 μ g일 수 있다. 상기 용량은 단일 균일 용량일 수 있다.
- [0570] 바람직한 실시양태에서, 폴리펩티드는 250 μ g 초과와 양으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 500 μ g, 1 mg, 10 mg, 100 mg, 500 mg, 1 g 또는 5 g 초과와 양으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 10 g, 5 g, 1 g, 500 mg, 100 mg, 10 mg 또는 1 mg 이하의 양으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 251 μ g 내지 10 g, 251 μ g 내지 5 g, 251 μ g 내지 1 g, 251 μ g 내지 500 mg, 251 μ g 내지 100 mg, 251 μ g 내지 10 mg, 또는 251 μ g 내지 1000 μ g, 예를 들어 251 μ g 내지 500 μ g의 양으로 투여된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 500 μ g 내지 5 g, 예를 들어 1 mg 내지 1 g 또는 1 g 내지 3 g의 양으로 투여된다. 이는 본 발명의 폴리펩티드의 비-독성 (예를 들어, 실질적으로 비-독성) 성질에 의해 가능해진다.
- [0571] 유체 투여 형태는 전형적으로 폴리펩티드 및 발열원-무함유 멸균 비히클을 이용하여 제조된다. 클로스트리디움 신경독소는 사용되는 비히클 및 농도에 따라 비히클 중에 용해 또는 현탁될 수 있다. 용액의 제조에서, 폴리펩티드는 비히클 중에 용해될 수 있고, 용액은 필요한 경우에 염화나트륨의 첨가에 의해 등장성으로 제조되고, 무균 기술을 사용하여 멸균 필터를 통한 여과에 의해 멸균된 후에 적합한 멸균 바이알 또는 앰플 내로 충전하고 밀봉된다. 대안적으로, 용액 안정성이 충분한 경우에, 그의 밀봉된 용기 내의 용액은 오토클레이빙에 의해 멸균될 수 있다. 유리하게는 첨가제 예컨대 완충제, 가용화제, 안정화제, 보존제 또는 살박테리아제, 현탁화제 또는 유화제 및 또는 국부 마취제가 비히클 중에 용해될 수 있다.
- [0572] 사용 전에 적합한 비히클 중에 용해 또는 현탁되는 건조 분말은 사전-멸균된 성분을 멸균 구역에서 무균 기술을 사용하여 멸균 용기 내로 충전함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 성분은 멸균 구역에서 무균 기술을 사용하여 적합한 용기 내로 용해될 수 있다. 이어서 생성물은 동결 건조되고, 용기는 무균적으로 밀봉된다.
- [0573] 본원에 기재된 투여 경로에 적합한 비경구 현탁액은, 멸균 성분이 용해되는 대신에 멸균 비히클 중에 현탁되고 멸균이 여과에 의해 달성될 수 없는 것을 제외하고는 실질적으로 동일한 방식으로 제조된다. 성분은 멸균 상태로 분리될 수 있거나 또는 대안적으로는 이는 분리 후에, 예를 들어 감마선 조사에 의해 멸균될 수 있다.
- [0574] 유리하게는, 현탁화제, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈이 조성물(들)에 포함되어 성분의 균일한 분포를 용이하게

한다.

- [0575] 본 발명에 따른 투여는 마이크로입자 캡슐화, 또는 고압 에어로졸 충들을 포함한 다양한 전달 기술의 이점을 취할 수 있다.
- [0576] 본 발명의 폴리펩티드는 바람직하게는 치료 요법의 일부로서 반복적으로 (예를 들어, 최대 5, 10, 15 또는 20회) 투여된다. 반복 투여는 적어도 2회, 예를 들어 적어도 5, 10, 15 또는 20회 투여를 의미한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 대상체를 치료하기 위해 (예를 들어, 대상체에서 통증을 치료하기 위해) 2회 이상 투여될 수 있다. 이는 지속적인 치료가 전형적으로 필요한 만성 상태, 예컨대 만성 통증의 치료에 특히 적절하다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 매주, 매월 2회, 매월, 2개월마다, 6개월마다 또는 매년, 바람직하게는 적어도 매년 2회 또는 매년 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 10년, 5년, 2년 또는 1년의 기간에 2회 이상 투여된다. 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 1년의 기간에 2회 이상 투여된다. 치료는 적어도 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 30년 동안 계속될 수 있다.
- [0577] 폴리펩티드는 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H_N 도메인 및/또는 H_C 도메인에 부가적인 추가의 치료제 또는 진단제 (예를 들어 핵산, 단백질, 펩티드 또는 소분자 치료제 또는 진단제)와 함께 투여되지 않는 것이 바람직하다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 추가의 진통제 및/또는 항염증제와 함께 투여되지 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 공유 회합된 치료제와 함께 투여되지 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 비-공유 회합된 치료제와 함께 투여되지 않는다.
- [0578] 본원에 기재된 폴리펩티드는 1종 이상의 유형의 통증을 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 사용될 수 있다. 통증은 만성 또는 급성 통증일 수 있다. 통증은 하기 4가지 카테고리의 통증으로부터 선택된 한가지 이상일 수 있다: 침해수용성 통증; 신경병증성 통증; 혼합형 통증; 및 미지의 기원의 통증. 침해수용성 통증은 통각수용기 (통증 수용체)에 대한 공지된 유해 자극에 의해 유발될 수 있고, 체성 또는 내장성일 수 있다. 신경병증성 통증은 신경계에서의 원발성 병변 또는 기능장애에 의해 개시되거나 또는 그에 의해 유발된 통증일 수 있다. 혼합 통증은 침해수용성 통증과 신경병증성 통증의 조합일 수 있다.
- [0579] 본 발명에 의해 치료되는 통증 (예를 들어 만성 통증)의 예는 신경병증성 통증, 염증성 통증, 두통 통증, 체성 통, 내장통, 연관통, 이질통, 혼합 통증 및 수술후 통증을 포함한다.
- [0580] 본원에 사용된 용어 "통증"은 통상적으로 신체 장애와 연관된 임의의 불쾌한 감각 경험을 의미한다. 신체 장애는 임상의에게 명백할 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 통증은 2가지 유형: 만성 및 급성이다. "급성 통증"은 돌연 발병이 있는 짧은 기간의 통증이다. 급성 통증의 한 유형은, 예를 들어 피부 또는 다른 표재성 조직에 대한 손상 시 느껴지는, 예컨대 절단 또는 화상에 의해 유발되는 피부 통증이다. 피부 통각수용기는 피부 바로 아래에서 끝나고, 높은 밀집의 신경 종말로 인해, 단기간의 명확하고 국제화된 통증을 일으킨다. "만성 통증"은 급성 통증이 아닌 통증이다.
- [0581] 본 발명의 폴리펩티드는 하기 신경병증성 통증 상태 중 임의의 것에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. "신경병증성 통증"은 불편함을 유발하는, 말초 신경계, 중추 신경계 또는 둘 둘로부터의 비정상적 감각 입력을 의미한다. 신경병증성 통증의 증상은 지속적인 자발적 통증, 뿐만 아니라 이질통 (정상적으로는 통증성이 아닌 자극에 대한 통증성 반응), 통각과민 (통상적으로 단지 경미한 불편감을 유발하는 통증성 자극, 예컨대 핀 찌름(pin prick)에 대한 강조된 반응), 또는 통각과민증 (짧은 불편감이 장기간 중증 통증이 되는 경우)을 수반할 수 있다. 신경병증성 통증은 하기 중 임의의 것에 의해 유발될 수 있다:
- [0582] 1. 외상성 손상, 예컨대, 예를 들어 신경 압박 손상 (예를 들어, 신경 압박, 신경 신장, 신경 포착 또는 불완전한 신경 횡절단); 척수 손상 (예를 들어, 척수의 반절편); 사지 절단; 좌상; 염증 (예를 들어, 척수의 염증); 또는 수술 절차.
- [0583] 2. 허혈성 사건, 예를 들어 졸중 및 심장 발작.
- [0584] 3. 감염원.
- [0585] 4. 예를 들어 약물, 알콜, 중금속 (예를 들어, 납, 비소, 수은), 공업용 작용제 (예를 들어, 용매, 접착제로부터의 흡) 또는 아산화질소를 포함한 독성제에 대한 노출.
- [0586] 5. 예를 들어, 염증성 장애, 신생물성 종양, 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS), 라임병, 나병, 대사 질환, 신경

종과 같은 말초 신경 장애, 단일신경병증 또는 다발신경병증을 포함한 질환.

[0587] 신경병증성 통증의 유형은 하기를 포함한다:

[0588] 1. 신경통.

[0589] 신경통은 통상적으로 신경 구조에서 임의의 입증가능한 병리학적 변화 없이 1개 이상의 특정 신경의 과정을 따라 방사되는 통증이다. 신경통의 원인은 다양하다. 화학적 자극, 염증, 외상 (수술 포함), 인근 구조 (예를 들어, 종양)에 의한 압박, 및 감염은 모두 신경통으로 이어질 수 있다. 그러나, 많은 경우에, 원인은 알려지지 않거나 확인불가능하다. 신경통은 노인에서 가장 흔하지만, 임의의 연령에서 발생할 수 있다. 신경통은, 비제한적으로, 삼차 신경통, 포진-후 신경통, 포진후 신경통, 설인두 신경통, 좌골신경통 및 비정형 안면 통증을 포함한다.

[0590] 신경통은 신경 또는 신경들의 분포에서의 통증이다. 예는 삼차 신경통, 비정형 안면 통증 및 포진후 신경통 (대상포진 또는 헤르페스에 의해 유발됨)이다. 이환된 신경은 턱으로부터 이마까지의 얼굴 영역에서의 접촉, 온도 및 압력을 감지하는 것을 담당한다. 상기 장애는 일반적으로, 통상적으로 2분 미만 동안 및 얼굴의 한 측면 상에서만 극심한 통증의 짧은 에피소드를 유발한다. 통증은 "찌르는(stabbing)", "날카로운(sharp)", "번쩍이는(like lightning)", "작열하는(burning)", 및 심지어 "가려운(itchy)"과 같은 다양한 방식으로 설명될 수 있다. TN의 비정형 형태에서, 통증은 또한 중증 또는 단지 동통으로서 나타나고, 연장된 기간 동안 지속될 수 있다. TN과 연관된 통증은 경험될 수 있는 가장 극심한 통증 중 하나로 인식된다.

[0591] 식사, 말하기, 얼굴 씻기, 또는 임의의 가벼운 접촉 또는 감각과 같은 단순한 자극이 (심지어 부드러운 산들바람의 감각도) 발작을 촉발할 수 있다. 발작은 군발성으로 또는 분리된 발작으로서 발생할 수 있다.

[0592] 증상은 각각의 에피소드에 대해 동일한 위치에서, 통상적으로 신체의 표면 상에 또는 그 근처에 있는 어디에나 위치하는 날카로운, 찌르는 통증 또는 일정한 작열통; 특정 신경의 경로를 따른 통증; 통증으로 인한 이환된 신체 부분의 손상된 기능, 또는 수반되는 운동 신경 손상으로 인한 근육 약화; 피부의 증가된 감수성 또는 이환된 피부 영역의 무감각 (국부 마취제 예컨대 노보카인 샷과 유사한 느낌)을 포함하고; 임의의 접촉 또는 압력은 통증으로 해석된다. 움직임은 또한 고통스러울 수 있다.

[0593] 삼차 신경통은 신경통의 가장 흔한 형태이다. 이는 얼굴의 주요 감각 신경인 삼차 신경에 영향을 미친다 ("삼차"란 문자 그대로 "3개 기점"을 의미하며, 이는 신경의 3개 분지로의 분할을 지칭함). 이 상태는 얼굴의 측부 상의 삼차 신경에 의해 공급된 영역을 따라, 얼굴의 측부 상의 중증 통증의 갑작스런 짧은 발작을 수반한다. 통증 발작은 고통스러운 틱 (동통성 틱(tic douloureux))으로 고전적으로 지칭되는 안면 찌푸림을 야기하기에 충분히 심각할 수 있다. 때때로, 삼차 신경통의 원인은 혈관 또는 신경 상의 작은 종양 압박이다. 다발성 경화증 (뇌 및 척수에 영향을 미치는 염증성 질환), 관절염의 특정 형태, 및 당뇨병 (고혈당)과 같은 장애는 또한 삼차 신경통을 유발할 수 있지만, 원인이 항상 확인되지는 않는다. 이 상태에서, 씹거나, 말하거나, 삼키거나, 또는 얼굴의 영역을 접촉하는 것과 같은 특정 움직임은 극심한 통증의 연축을 촉발할 수 있다.

[0594] 관련되지만 다소 흔하지 않은 신경통은 설인 신경에 영향을 미치며, 이는 인후에 감각을 제공한다. 이 신경통의 증상은 인후에 위치한 통증의 짧은 쇼크-유사 에피소드이다.

[0595] 신경통은 헤르페스바이러스의 유형인 수두-대상포진 바이러스에 의해 유발되는 대상포진과 같은 감염 후에 발생할 수 있다. 이 신경통은 대상포진 발진이 치유된 후에 일정한 작열통을 생성한다. 통증은 이환 부위의 움직임 또는 접촉에 의해 악화된다. 대상포진으로 진단된 이들 모두가 대상포진보다 더 고통스러울 수 있는 대상포진후 신경통을 경험하는 것은 아니다. 통증 및 감수성은 수개월 또는 심지어 수년 동안 지속될 수 있다. 통증은 통상적으로 임의의 접촉, 그러나 특히 가벼운 접촉에 대해 허용되지 않는 감수성의 형태이다. 포진후 신경통은 얼굴에 제한되지 않고; 이는 신체 상의 어디에서나 발생할 수 있지만, 통상적으로 대상포진 발진의 위치에서 발생한다. 우울증은 질병 동안 통증 및 사회적 고립으로 인해 드물지 않다.

[0596] 포진후 신경통은 원래 헤르페스 감염의 징후가 사라진 후에 오래 심신을 약하게 할 수 있다. 신경통을 유발할 수 있는 다른 감염성 질환은 매독 및 라임병이다.

[0597] 당뇨병은 신경통의 또 다른 흔한 원인이다. 이러한 아주 흔한 의학적 문제는 성인기 동안 20명의 미국인 중 거의 1명에게 영향을 미친다. 당뇨병은 신경에 순환을 공급하는 작은 동맥을 손상시켜, 신경 섬유 기능부전 및 때때로 신경 손실을 초래한다. 당뇨병은 삼차 신경통, 손목 터널 증후군 (손 및 손목의 통증 및 무감각), 및 대퇴감각이상증 (외측 대퇴 피부 신경에 대한 손상으로 인한 넓적다리 무감각 및 통증)을 포함한 거의 모든 신

경통을 생성할 수 있다. 혈당의 엄격한 제어는 당뇨병성 신경 손상을 예방할 수 있고, 신경통이 발생한 대상체에서 회복을 가속화할 수 있다.

[0598] 신경통과 연관될 수 있는 다른 의학적 상태는 만성 신기능부전 및 포르피린증 -- 신체에서 혈액의 정상 파괴 후에 생성된 특정 물질을 신체가 그 자체로 제거할 수 없는 유전성 질환이다. 특정 약물은 또한 이러한 문제를 야기할 수 있다.

[0599] 2. 구심로차단.

[0600] 구심로차단은 신체의 일부로부터의 감각 입력의 상실을 나타내고, 말초 감각 섬유 또는 중추 신경계로부터의 신경 중 어느 하나의 중단에 의해 유발될 수 있다. 구심로차단 통증 증후군은, 비제한적으로, 뇌 또는 척수에 대한 손상, 졸중후 통증, 환상 통증, 하반신마비, 상완 신경총 결찰 손상, 요추 신경근병증을 포함한다.

[0601] 3. 복합 부위 통증 증후군 (CRPS)

[0602] CRPS는 교감신경-유지 통증으로 인한 만성 통증 증후군이고, 2가지 형태로 존재한다. CRPS 1은 현재 용어 "반사 교감신경 이영양증 증후군"을 대신한다. 이는 경미한 또는 주요 손상 후에 팔 또는 다리에서 가장 자주 발생하는 만성 신경 장애이다. CRPS 1은 중증 통증; 손발톱, 골 및 피부에서의 변화; 및 이환된 사지에서의 접촉에 대한 증가된 감수성과 연관된다. CRPS 2는 용어 작열통을 대신하고, 신경에 대한 확인된 손상으로부터 발생한다. CRPS는, 비제한적으로, CRPS 유형 I (반사 교감신경 이영양증) 및 CRPS 유형 II (작열통)를 포함한다.

[0603] 4. 신경병증.

[0604] 신경병증은 신경에서의 기능적 또는 병리학적 변화이고, 임상적으로 감각 또는 운동 뉴런 이상을 특징으로 한다.

[0605] 중추 신경병증은 중추 신경계의 기능적 또는 병리학적 변화이다.

[0606] 말초 신경병증은 1개 이상의 말초 신경에서의 기능적 또는 병리학적 변화이다. 말초 신경은 당신의 중추 신경계 (뇌 및 척수)로부터 근육 및 다른 기관으로, 및 당신의 피부, 관절 및 다른 기관으로부터 다시 당신의 뇌로 정보를 전달한다. 말초 신경병증은 이들 신경이 뇌 및 척수로 및 그로부터 정보를 전달하는 데 실패하여 통증, 감각 상실, 또는 근육 제어 불능을 유발하는 경우에 발생한다. 일부 경우에, 혈관, 장 및 다른 기관을 제어하는 신경의 부전은 비정상적 혈압, 소화 문제, 및 다른 기본 신체 과정의 상실을 유발한다. 신경병증에 대한 위험 인자는 당뇨병, 중질 알콜 사용, 및 특정 화학물질 및 약물에 대한 노출을 포함한다. 일부 사람들은 신경병증에 대한 유전성 소인을 갖는다. 신경에 대한 장기간의 압력은 신경 손상 발생의 또 다른 위험이다. 압력 손상은 긴 부동성 (예컨대 긴 수술 절차 또는 긴 질병) 또는 캐스트, 스플린트, 브레이스, 목발 또는 다른 장치에 의한 신경의 압박에 의해 유발될 수 있다. 다발신경병증은 통상적으로 신체의 양측에 동등하게 영향을 미치는 광범위한 과정을 의미한다. 증상은 어떤 유형의 신경이 영향을 받는지에 좌우된다. 신경의 3가지 주요 유형은 감각, 운동 및 자율 신경이다. 신경병증은 모든 3가지 유형의 신경 중 어느 하나 또는 그의 조합에 영향을 미칠 수 있다. 증상은 또한 상태가 (손상으로부터) 전신에 영향을 미치는지 또는 단 하나의 신경에만 영향을 미치는지에 좌우된다. 만성 염증성 다발신경병증의 원인은 비정상적 면역 반응이다. 특이적 항원, 면역 과정 및 촉발 인자는 가변적이고, 많은 경우에 미지이다. 이는 다른 상태, 예컨대 HIV, 염증성 장 질환, 홍반성 루푸스, 만성 활성 간염 및 혈액 세포 이상과 연관되어 발생할 수 있다.

[0607] 말초 신경병증은 단일 신경 또는 신경 군에 대한 기능 또는 병리학적 변화 (단일신경병증) 또는 다발성 신경에 영향을 미치는 기능 또는 병리학적 변화 (다발신경병증)를 수반할 수 있다.

[0608] 말초 신경병증은 하기를 포함할 수 있다:

[0609] 유전성 장애

[0610] 샤르코-마리-투스병

[0611] 프리드리히(Friedreich) 운동실조

[0612] 전신 또는 대사 장애

[0613] 당뇨병 (당뇨병성 신경병증)

[0614] 식이 결핍 (특히 비타민 B-12)

- [0615] 과도한 알콜 사용 (알콜성 신경병증)
- [0616] 요독증 (신부전으로 인한)
- [0617] 암
- [0618] 감염성 또는 염증성 상태
- [0619] AIDS
- [0620] 간염
- [0621] 콜로라도 진드기열
- [0622] 디프테리아
- [0623] 길랑-바레 증후군
- [0624] AIDS의 발생이 없는 HIV 감염
- [0625] 나병
- [0626] 라임(Lyme)
- [0627] 결절성 다발동맥염
- [0628] 류마티스 관절염
- [0629] 사르코이드증
- [0630] 쇼그렌 증후군
- [0631] 매독
- [0632] 전신 홍반성 루푸스
- [0633] 아밀로이드
- [0634] 독성 화합물에 대한 노출
- [0635] 접착제 또는 다른 독성 화합물의 냄새맡기
- [0636] 아산화질소
- [0637] 공업용 작용제 -- 특히 용매
- [0638] 중금속 (납, 비소, 수은 등)
- [0639] 진통제성 신경병증과 같은 약물에 속발성인 신경병증
- [0640] 기타 원인
- [0641] 허혈 (감소된 산소/감소된 혈류)
- [0642] 저온에의 장기간 노출
- [0643] a. 다발신경병증
- [0644] 다발신경병증은 다중 말초 신경에 대한 손상 또는 파괴에 의해 유발된 영역에 대한 운동 또는 감각의 상실을 수반하는 말초 신경병증이다. 다발신경병증성 통증은, 비제한적으로, 소아마비후 증후군, 유방절제술후 증후군, 당뇨병성 신경병증, 알콜 신경병증, 아밀로이드, 독소, AIDS, 갑상선기능저하증, 요독증, 비타민 결핍, 화학요법-유발 통증, 2',3'-디데옥시시티딘 (ddC) 치료, 길랑-바레 증후군 또는 파브리병을 포함한다.
- [0645] b. 단일신경병증
- [0646] 단일신경병증은 단일 말초 신경 또는 신경 군에 대한 손상 또는 파괴에 의해 유발된 영역에 대한 운동 또는 감각의 상실을 수반하는 말초 신경병증이다. 단일신경병증은 손상 또는 외상으로 인한 국부 영역에 대한 손상에 의해 가장 종종 유발되지만, 때때로 전신 장애가 (다발성 단일신경염에 의한 것처럼) 고립된 신경 손상을 유발할 수 있다. 통상적인 원인은 직접적인 외상, 신경에 대한 장기간의 압력, 및 인근 신체 구조에 대한 종창 또

는 손상에 의한 신경의 압박이다. 손상은 신경 또는 신경 세포의 일부 (축삭)의 미엘린 수초 (피복)의 파괴를 포함한다. 이러한 손상은 신경을 통한 임펄스의 전도를 늦추거나 방지한다. 단일신경병증은 신체의 임의의 부분을 수반할 수 있다. 단일신경병증성 통증은 좌골 신경 기능장애, 통상 비골 신경 기능장애, 요골 신경 기능장애, 척골 신경 기능장애, 두개 단일신경병증 VI, 두개 단일신경병증 VII, 두개 단일신경병증 III (압박형), 두개 단일신경병증 III (당뇨병형), 액와 신경 기능장애, 손목 터널 증후군, 대퇴 신경 기능장애, 경골 신경 기능장애, 벨 마비, 흉곽 출구 증후군, 손목 터널 증후군 및 제6 (돌발) 신경 마비를 비제한적으로 포함한다.

c. 전신 말초 신경병증

전신 말초 신경병증은 대칭적이며, 통상적으로 말초 신경계에 전체적으로 영향을 미치는 다양한 전신 질환 및 질환 과정으로 인한 것이다. 이들은 여러 카테고리로서 추가로 세분된다:

i. 원위 축삭병증은 뉴런의 일부 대사성 또는 독성 착란(derangement)의 결과이다. 이들은 대사 질환, 예컨대 당뇨병, 신부전, 결핍 증후군, 예컨대 영양실조 및 알콜중독, 또는 독소 또는 약물의 효과에 의해 유발될 수 있다. 원위 축삭병증 (일명 역사성(dying back) 신경병증)은 말초 신경계 (PNS) 뉴런의 일부 대사성 또는 독성 착란으로부터 발생하는 말초 신경병증의 유형이다. 이는 대사 또는 독성 장애에 대한 신경의 가장 흔한 반응이고, 따라서 대사 질환, 예컨대 당뇨병, 신부전, 결핍 증후군, 예컨대 영양실조 및 알콜중독, 또는 독소 또는 약물의 효과에 의해 유발될 수 있다. 원위 축삭병증의 가장 흔한 원인은 당뇨병이고, 가장 흔한 원위 축삭병증은 당뇨병성 신경병증이다.

ii. 수초병증은 임펄스 전도의 급성 부전을 유발하는 수초에 대한 1차 공격으로 인한 것이다. 가장 흔한 원인은 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (AIDP; 일명 길랑-바레 증후군)이지만, 다른 원인은 만성 염증성 탈수초성 증후군 (CIDP), 유전적 대사 장애 (예를 들어, 백질이영양증) 또는 독소를 포함한다. 수초병증은 수초 또는 수초화 슈반 세포의 1차 파괴로 인한 것이며, 이는 축삭을 무손상으로 남기지만, 임펄스 전도의 급성 실패를 유발한다. 이 탈수초화는 신경을 통한 전기 임펄스의 전도를 늦추거나 완전히 차단한다. 가장 흔한 원인은 급성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (AIDP, 길랑-바레 증후군으로 보다 잘 공지됨)이지만, 다른 원인은 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP), 유전적 대사 장애 (예를 들어, 백질이영양증 또는 샤르코-마리-투스병), 또는 독소를 포함한다.

iii. 뉴런병증은 말초 신경계 (PNS) 뉴런의 파괴의 결과이다. 이들은 운동 뉴런 질환, 감각 뉴런병증 (예를 들어, 대상 포진), 독소 또는 자율신경성 기능장애에 의해 유발될 수 있다. 화학요법제 빈크리스틴과 같은 신경독소는 뉴런병증을 유발할 수 있다. 뉴런병증은 말초 신경병증을 유발하는 말초 신경계 (PNS)의 뉴런의 손상으로 인한 기능장애이다. 이는 운동 뉴런 질환, 감각 뉴런병증 (예를 들어, 대상 포진), 독성 물질 또는 자율신경성 기능장애에 의해 유발될 수 있다. 뉴런병증을 갖는 사람은 원인, 신경 세포에 영향을 미치는 방식, 및 가장 영향을 받은 신경 세포의 유형에 따라 상이한 방식으로 존재할 수 있다.

iv. 국소 포착 신경병증 (예를 들어, 손목 터널 증후군).

통증이 신경병증성 통증인 경우에, 한 실시양태에서, 사용된 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄, BoNT/X 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 BoNT/X 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하지 않는다. 한 실시양태에서, 통증이 신경병증성 통증인 경우에, 사용된 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄 및 전위 도메인 (H_N 도메인)을, 임의로 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 H_C 도메인 (예를 들어, BoNT/B로부터의 H_C 도메인)과 조합하여 포함하지 않는다. 바람직하게는, 통증이 신경병증성 통증인 경우에, 사용된 폴리펩티드는 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄 및 전위 도메인 (H_N 도메인), 및 BoNT/B H_C 도메인을 포함하지 않는다.

본 발명의 폴리펩티드는 하기 염증성 상태 중 임의의 것에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 폴리펩티드는 하기 염증성 상태 중 하나 이상을 치료하는 데 사용될 수 있다.

A. 관절염성 장애

관절염성 장애는, 예를 들어 류마티스 관절염; 소아 류마티스 관절염; 전신 홍반성 루푸스 (SLE); 통풍성 관절염; 경피증; 골관절염; 건선성 관절염; 강직성 척추염; 라이터 증후군 (반응 관절염); 성인 스틸병; 바이러스 감염으로 인한 관절염; 박테리아 감염으로 인한 관절염, 예컨대 예를 들어 임균성 관절염 및 비-임균성 박테리아 관절염 (패혈성 관절염); 3급 라임병; 결핵성 관절염; 및 진균 감염으로 인한 관절염, 예컨대 예를 들어 블

라스토미세스증을 포함한다.

[0657] B. 자가면역 질환

[0658] 자가면역 질환은, 예를 들어 길랑-바레 증후군, 하시모토 갑상선염, 악성 빈혈, 애디슨병, 제I형 당뇨병, 전신 홍반성 루푸스, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 라이터 증후군 및 그 레이스브스를 포함한다.

[0659] C. 결합 조직 장애

[0660] 결합 조직 장애는, 예를 들어 척추관절염, 피부근염 및 섬유근육통을 포함한다.

[0661] D. 손상

[0662] 예를 들어, 조직 또는 관절의 압력, 천공, 신장을 포함한 손상에 의해 유발된 염증은 만성 염증성 통증을 유발할 수 있다.

[0663] E. 감염

[0664] 예를 들어 결핵 또는 간질성 각막염을 포함한 감염에 의해 유발된 염증은 만성 염증성 통증을 유발할 수 있다.

[0665] F. 신경염

[0666] 신경염은 신경 또는 신경 군에 영향을 미치는 염증 과정이다. 증상은 수반되는 신경에 의존하지만, 통증, 감각 이상, 부전마비 또는 감각저하 (무감각)를 포함할 수 있다.

[0667] 예는 하기를 포함한다:

[0668] a. 상완 신경염

[0669] b. 안구 바로 뒤에 놓인 시신경의 부분에 영향을 미치는 염증 과정인 안구후 신경병증.

[0670] c. 시신경에 영향을 미쳐 이환된 눈에서 갑작스런 감소된 시력을 유발하는 염증 과정인 시신경병증. 시신경염의 원인은 알려져 있지 않다. 시신경 (눈과 뇌를 연결하는 신경)의 갑작스런 염증은 미엘린 수초의 팽윤 및 파괴로 이어진다. 염증은 때때로 바이러스 감염의 결과일 수 있거나, 또는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증에 의해 유발될 수 있다. 위험 인자는 가능한 원인과 관련된다.

[0671] d. 전정 신경에 영향을 미치는 염증 과정을 유발하는 바이러스 감염인 전정 신경염.

[0672] G. 관절 염증

[0673] 관절의 염증, 예컨대 윤활낭염 또는 건염에 의해 유발된 염증은, 예를 들어 만성 염증성 통증을 유발할 수 있다.

[0674] H. 일광화상 및/또는 UV-유발 손상

[0675] 본 발명의 폴리펩티드는 하기 두통 상태 중 임의의 것에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 두통 (의학적으로 두통(cephalgia)으로 공지됨)은 두부에서의 정도 내지 중증 통증의 상태이고; 때때로 경부 또는 상배부 통증도 또한 두통으로 해석될 수 있다. 이는 기저 국부 또는 전신 질환을 나타낼 수 있거나 또는 그 자체로 장애일 수 있다.

[0676] A. 근육/근원성 두통

[0677] 근육/근원성 두통은 안면 및 경부 근육의 조임 또는 긴장을 수반하는 것으로 보이며; 이들은 이마로 방사될 수 있다. 긴장성 두통은 근원성 두통의 가장 흔한 형태이다.

[0678] 긴장성 두통은 두부, 두피 또는 경부의 통증 또는 불편을 수반하는 상태이며, 통상적으로 이들 영역에서의 근육 긴장과 연관된다. 긴장성 두통은 경부 및 두피 근육의 수축으로부터 발생한다. 이러한 근육 수축의 한 원인은 스트레스, 우울증 또는 불안에 대한 반응이다. 머리를 움직이지 않고 장시간 동안 한 위치에 고정되도록 하는 임의의 활동은 두통을 유발할 수 있다. 이러한 활동은 타이핑 또는 컴퓨터의 사용, 손을 사용한 미세 작업, 및 현미경의 사용을 포함한다. 추운 방에서의 수면 또는 목이 비정상적으로 위치한 수면이 또한 이러한 유형의 두통을 촉발할 수 있다. 긴장성 두통은, 비제한적으로, 간헐성 긴장성 두통 및 만성 긴장성 두통을 포함한다.

[0679] B. 혈관성 두통

- [0680] 혈관성 두통의 가장 흔한 유형은 편두통이다. 다른 종류의 혈관성 두통은 강한 통증의 반복된 에피소드를 유발하는 군발성 두통, 및 고혈압으로 인한 두통을 포함한다.
- [0681] 1. 편두통
- [0682] 편두통은 일반적으로 재발성 두통을 수반하는 불균질 장애이다. 편두통은 다른 증상, 예컨대, 예를 들어 오심, 구토, 또는 광에 대한 감수성과 함께 발생하기 때문에 다른 두통과 상이하다. 대부분의 사람들에서, 혈전성 통증이 머리의 한쪽에서만 느껴진다. 임상 특색, 예컨대 전조 증상의 유형, 전구증의 존재, 또는 연관 증상, 예컨대 현기증은 상이한 기저 병리생리학적 및 유전적 메카니즘을 갖는 대상체의 하위군에서 나타날 수 있다. 편두통성 두통은, 비제한적으로, 전조가 없는 편두통 (통상의 편두통), 전조가 있는 편두통 (전형적 편두통), 월경 편두통, 편두통 유사증상 (무두통성 두통), 합병성 편두통, 복부 편두통 및 혼합 긴장성 편두통을 포함한다.
- [0683] 2. 군발성 두통
- [0684] 군발성 두통은 두부의 한 측면 (일측성)에 영향을 미치고, 눈의 눈물분비 및 비강 출혈과 연관될 수 있다. 이들은 클러스터로 발생하며, 수주 동안 동시에 매일 반복적으로 발생하고, 이어서 완화된다.
- [0685] D. 고혈압 두통
- [0686] E. 견인성 및 염증성 두통
- [0687] 견인성 및 염증성 두통은 통상적으로 졸중에서 부비동 감염까지의 범위의 다른 장애의 증상이다.
- [0688] F. 호르몬 두통
- [0689] G. 반동성 두통
- [0690] 약물 과다사용 두통으로도 공지된 반동성 두통은 약물이 너무 빈번하게 복용되어 두통을 완화시킬 수 없을 때 발생한다. 반동성 두통은 빈번하게 매일 발생하고, 매우 통증성일 수 있다.
- [0691] H. 만성 부비동염 두통
- [0692] 부비동염은 부비동의 박테리아, 진균, 바이러스, 알레르기 또는 자가면역 염증이다. 만성 부비동염은 감기의 가장 흔한 합병증 중 하나이다. 증상은 하기를 포함한다: 비강 출혈; 안면 통증; 두통; 열; 전신 권태감; 진한 녹색 또는 황색 분비물; 굽힘 시 악화되는 안면 '충만감'의 느낌. 소수의 경우에, 만성 상악동염은 또한 치과 감염으로부터의 박테리아의 확산에 의해 야기될 수 있다. 만성 과형성 호산구성 부비동염은 만성 부비동염의 비감염성 형태이다.
- [0693] I. 기질성 두통
- [0694] J. 발작성 두통
- [0695] 발작성 두통은 발작 활성화와 연관된 두통이다.
- [0696] 본 발명의 폴리펩티드는 하기 체성통 상태 중 임의의 것에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 체성통은 인대, 힘줄, 뼈, 혈관, 및 심지어 신경 자체로부터 유래된다. 이는 체성 통각수용기로 검출된다. 이들 영역에서의 통증 수용체의 부족은 피부 통증보다 더 긴 지속기간의 둔하고, 불량하게-국제화된 통증을 생성하며; 예는 염좌 및 골절을 포함한다. 추가의 예는 하기를 포함한다.
- [0697] A. 과도한 근육 긴장
- [0698] 과도한 근육 긴장은, 예를 들어 염좌 또는 긴장에 의해 유발될 수 있다.
- [0699] B. 반복 운동 장애
- [0700] 반복 운동 장애는 손, 손목, 팔꿈치, 어깨, 목, 등, 엉덩이, 무릎, 발, 다리, 또는 발목의 과사용으로부터 발생할 수 있다.
- [0701] C. 근육 장애
- [0702] 체성통을 유발하는 근육 장애는, 예를 들어 다발근염, 피부근염, 루푸스, 섬유근육통, 류마티스성 다발근육통 및 횡문근융해증을 포함한다.
- [0703] D. 근육통

- [0704] 근육통은 근육 통증이고, 많은 질환 및 장애의 증상이다. 근육통에 대한 가장 흔한 원인은 근육 또는 근육 군의 과다사용 또는 과다-스트레칭이다. 외상 병력이 없는 근육통은 종종 바이러스 감염으로 인한 것이다. 장기간 근육통은 대사성 근육병증, 일부 영양 결핍 또는 만성 피로 증후군의 지표일 수 있다.
- [0705] E. 감염
- [0706] 감염은 체성통을 유발할 수 있다. 이러한 감염의 예는, 예를 들어 근육에서의 농양, 선모충증, 인플루엔자, 라임병, 말라리아, 록키산 홍반열, 조류 인플루엔자, 감기, 지역사회-획득 폐렴, 수막염, 원두, 중증 급성 호흡기 증후군, 독성 쇼크 증후군, 선모충증, 장티푸스열, 및 상기도 감염을 포함한다.
- [0707] F. 약물
- [0708] 약물은 체성통을 유발할 수 있다. 이러한 약물은, 예를 들어 코카인, 콜레스테롤을 저하시키기 위한 스타틴 (예컨대 아토르바스타틴, 심바스타틴 및 로바스타틴), 및 혈압을 저하시키기 위한 ACE 억제제 (예컨대 에날라프릴 및 캅토프릴)를 포함한다.
- [0709] 본 발명의 폴리펩티드는 하기 내장통 상태 중 임의의 것에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 내장통은 신체의 내장 또는 기관으로부터 유래된다. 내장성 통각수용기는 신체 기관 및 내부 공동 내에 위치한다. 이들 영역에서 통각수용기가 훨씬 더 부족하기 때문에 체성통보다 통상적으로 더 아프고 더 긴 지속기간의 통증이 발생한다. 내장통은 국제화하기가 극히 어렵고, 내장 조직에 대한 여러 손상은 "연관된" 통증을 나타내며, 여기서 감각은 손상 부위와 완전히 무관한 영역에 국제화된다. 내장통의 예는 하기를 포함한다.
- [0710] A. 기능성 내장통
- [0711] 기능성 내장통은, 예를 들어 과민성 장 증후군 및 만성 기능성 복부 통증 (CFAP), 기능성 변비 및 기능성 소화 불량, 비-심장 가슴 통증 (NCCP) 및 만성 복부 통증을 포함한다.
- [0712] B. 만성 위장 염증
- [0713] 만성 위장 염증은, 예를 들어 위염, 염증성 장 질환, 예컨대 예를 들어 크론병, 궤양성 결장염, 현미경적 결장염, 게실염 및 위장염; 간질성 방광염; 장 허혈; 담낭염; 충수염; 위식도 역류; 궤양, 신석증, 요로 감염, 췌장염 및 헤르니아를 포함한다.
- [0714] C. 자가면역 통증
- [0715] 자가면역 통증은, 예를 들어 사르코이드증 및 혈관염을 포함한다.
- [0716] D. 기질성 내장통
- [0717] 기질성 내장통은, 예를 들어 장의 외상성, 염증성 또는 퇴행성 병변으로부터 초래되거나 또는 감각 신경 지배에 충돌하는 종양에 의해 생성된 통증을 포함한다.
- [0718] E. 치료-유발 내장통
- [0719] 치료-유발 내장통은, 예를 들어 화학요법 요법에 수반되는 통증 또는 방사선 요법에 수반되는 통증을 포함한다.
- [0720] 본 발명의 폴리펩티드는 임의의 하기 연관통 상태에 의해 유발되거나 또는 달리 그와 연관된 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0721] 연관통은 통증 자극 부위로부터 분리된 영역에 국제화된 통증으로부터 발생한다. 종종, 연관통은 신경이 그의 기원에서 또는 그 근처에서 압박 또는 손상될 때 발생한다. 이러한 상황에서, 손상이 다른 곳에서 기원하더라도, 통증의 감각은 일반적으로 신경이 제공된 영역에서 느껴질 것이다. 일반적인 예는 척수로부터 발생하는 신경근이 인접한 원관 물질에 의해 압박되는 추간관 탈출증에서 발생한다. 손상된 원관 자체로부터 통증이 발생할 수 있지만, 압박된 신경이 제공된 영역 (예를 들어, 넓적다리, 무릎 또는 발)에서도 통증이 느껴질 것이다. 영구적인 신경 손상이 발생하지 않았다면, 신경근에 대한 압력을 완화시키는 것이 연관통을 호전시킬 수 있다. 심근 허혈 (심장 근육 조직의 일부로의 혈류 손실)은 가능하게는 연관통의 가장 잘 공지된 예이고; 감각은 상부 흉부에서 제한된 느낌으로서, 또는 좌측 어깨, 팔 또는 심지어 손에서의 동통으로서 발생할 수 있다.
- [0722] 본 발명의 폴리펩티드는 수술후 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0723] 수술후 (예를 들어 외과술후) 통증은 수술 절차로부터 발생하는 불쾌한 감각이다. 수술후 통증은 절개에 의한

조직의 손상, 절차 자체, 상처의 폐쇄, 및 절차 동안 적용되는 임의의 힘에 의해 유발될 수 있다. 수술 후의 통증 (예를 들어 수술후 통증)은 또한 수술에 수반되는 인자로부터 기인할 수 있다. 예를 들어, 대상체는 대상체가 수술 테이블 상에 위치한 방식으로 인해 요통을 앓을 수 있거나, 또는 흉부 영역에서의 절개로 인해 흉통이 있을 수 있다. 또한 호흡 튜브의 삽입이 자극을 유발할 수 있기 때문에 전신 마취 후에 인후통이 발생할 수 있다. 그러나, 가장 흔한 것은 외과적 절개로부터 피부 및 근육을 절단함으로써 유발되는 수술후 통증이다.

[0724] 예를 들어, 수술 절차 (또는 보다 특히, 외과적 절개)는 통증을 유발하는 '유해 자극'을 나타낼 수 있다. 조직 손상을 유발할 수 있는 자극인 유해 자극은 침해수용성 구심성 말단으로부터의 신경전달물질의 방출 및 감각 말단으로부터의 신경펩티드, 예컨대 물질 P 및 칼시토닌 유전자 관련 펩티드 (CGRP)의 방출을 활성화시킬 수 있다. 이어서, 유해 정보는 말초 신경계로부터 중추 신경계로 변환되며, 여기서 통증이 개체에 의해 지각된다.

[0725] 수술후 통증은 염증 및 신경 조직 손상의 조합에 의해 유발될 수 있다. 예를 들어, 조직 손상에 반응한 활성화된 비만 세포의 탈과립화는 프로테아제, 시토카인, 세로토닌 및 세포외 공간을 포함한 다양한 물질의 방출을 유발할 수 있다. 이들 물질은 1차 구심성 뉴런을 감각화 (보다 낮은 역치에서 활성화)시켜 통증 과민성을 생성할 수 있다. 조직은 광범위하게 신경지배되기 때문에, 신체의 임의의 영역은 수술로부터의 신경 손상에 취약하다.

[0726] 수술에 대한 언급은 신체의 일부를 절개에 적용하는 것 (임의로 신체의 손상된 부분을 제거 또는 복구하는 것)을 포함하는, 대상체에서의 손상 또는 질환의 치료를 수반하는 의료 절차를 의미한다. 침습의 수준 (예를 들어 요구되는 외과적 절개의 수준)은 수술 유형마다 달라질 수 있지만, 수술이 완료되면 대상체에서 통증을 유발하는 침습의 수준을 갖는 수술이 포괄되는 것으로 의도된다.

[0727] 수술은 피부 및/또는 근육 및/또는 근육에 대한 절개를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 수술은 피부에 대한 절개를 포함한다.

[0728] 수술은 의사에 의해 수행될 수 있는 것으로 제한되지 않고, 또한 예를 들어 치과 수술을 포함한다. 수술의 비제한적 예는 충수절제술, 유방 생검, 유방 확대 또는 축소, 안면거상, 담낭절제술, 관상 동맥 우회술, 피사조직 제거 (예를 들어, 상처, 화상 또는 감염), 피부 이식, 기관 이식 및 편도선절제술을 포함한다.

[0729] 바람직하게는, "수술후"는 수술 (예를 들어 외과술후) 후 최대 1일에 시작되는 기간을 지칭할 수 있다. 다시 말해서, 용어 "수술후"는 외과술후 1일 이하에 시작되는 기간을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 용어 "수술후"는 외과술후 1-20시간째; 임의로 외과술후 2-15시간째; 임의로 외과술후 5-10시간째에 시작되는 시점을 지칭할 수 있다. 이러한 시간은 대상체에게 투여된 외과적 마취제로부터의 진통 효과가 감소하고 (예를 들어, 점감하고) 이에 따라 대상체가 통증을 지각하기 시작하는, 시간순 인터페이스에서의 시작하는 기간을 나타낼 수 있다.

[0730] 또한, '수술'은 본원에서 '외과술'의 의미로 사용되기 때문에, 용어 "수술후"는 용어 "외과술후"와 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0731] 유사하게, 용어 "수술후 통증"은 수술 (예를 들어, 외과술후) 후 최대 1일째에 시작되는 기간 동안 지각되는 (또는 보다 특히, 지각되기 시작하는) 통증을 지칭할 수 있다. 다시 말해서, 용어 "수술후 통증"은 외과술후 1일 이하에 시작되는 기간 동안 대상체에 의해 지각되는 통증을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 용어 "수술후 통증"은 외과술후 1-20시간째; 임의로 외과술후 2-15시간째; 임의로 외과술후 5-10시간째에 시작되는 기간 동안 지각되는 통증을 지칭할 수 있다.

[0732] 상기 기간은 외과술후 1-50주; 예를 들어 5-45주, 10-40주 또는 10-35주일 수 있다.

[0733] 이는 용어 "수술전후"와 대조적이며, 이는, 예를 들어 대상체가 외과술을 받고 있는 기간 (예를 들어, 대상체가 수술실에 있는 시간) 또는 그 즈음의 기간, 적합하게는 외과술전 적어도 1시간에 시작되고/거나 외과술후 1시간 미만에 종료되는 기간을 지칭할 수 있다.

[0734] 본 발명은 광범위한 통증 상태, 예를 들어 만성 통증 상태를 다룬다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드는 양성 및 비-양성 통증을 치료하기 위한 것이다.

[0735] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 신경병증성 통증을 치료하는 데 사용된다. 신경병증성 통증은 급성 또는 만성일 수 있다. 한 실시양태에서, 신경병증성 통증은 손상-유발 신경병증성 통증 (손상과 연관된 신경병증성 통증)이다. 한 실시양태에서, 신경병증성 통증은 화학요법-유발 신경병증성 통증 (화학요법과 연관된 신경병증성 통증)이다.

[0736] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 염증성 통증을 치료하는 데 사용된다. 염증성 통증은 급성 또는 만성일

수 있다. 한 실시양태에서, 염증성 통증은 화상일 수 있다. 예를 들어, 염증성 통증은 UV 손상 (예를 들어 UV-B 손상)에 의해 유발될 수 있다.

- [0737] 가장 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드는 방광 통증 증후군, 환상지통 또는 편두통을 치료하는 데 사용된다. 방광 통증 증후군은 간질성 방광염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관될 수 있다.
- [0738] 통증을 치료하는 것은 바람직하게는 통증을 감소시키는 것을 의미한다. 즉, 한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드의 투여는 대상체에서 통증을 감소시킨다.
- [0739] 보다 상세하게, (통증의 측면에서) "감소된" 또는 "감소하는"에 대한 언급은 바람직하게는 투여하기 전에 (투여 전) 대상체에 의해 지각되는 통증의 수준과 비교할 때 본 발명의 폴리펩티드를 투여한 후에 (투여 후) 대상체에 의해 지각되는 통증의 보다 낮은 수준을 의미한다. 예를 들어, 지각되는 통증의 수준은 투여전에 비해 투여후 적어도 15%, 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85% 또는 95%만큼 감소될 수 있다. 예를 들어, 지각되는 통증의 수준은 투여후 적어도 75%; 바람직하게는 적어도 85%; 보다 바람직하게는 적어도 95%만큼 감소될 수 있다.
- [0740] 따라서, 대상체에 의한 통증 지각은 본 발명에 따른 치료 후에 감소될 수 있다. 통증 지각 (예를 들어 방광 통증 지각)은 이질통 및/또는 통각과민, 예컨대 이질통 및 통각과민을 포함할 수 있다. 예를 들어, 대상체에 의한 통증 지각의 수준은 본 발명의 폴리펩티드를 사용한 치료 후에, 폴리펩티드를 투여받지 않은 (대조군) 대상체에서의 통증 지각의 수준과 비교하여 감소되거나 없어질 수 있다. 통증 지각은 투여 후 적어도 1일, 5일, 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 동안 감소될 수 있다. 통증 지각은 투여 후 최대 1년, 6개월, 5개월, 4개월, 3개월, 2개월, 1개월, 2주, 1주, 5일 또는 1일 동안 감소될 수 있다. 예를 들어, 통증 지각은 투여 후 1일 내지 1년, 5일 내지 6개월 또는 1주 내지 3개월 동안 감소될 수 있다. 통증 지각은 폴리펩티드의 투여 후 적어도 1시간, 12시간, 1일, 2일 또는 3일까지 감소될 수 있다.
- [0741] 통증 지각을 평가하기 위한 다양한 수단이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 기계적 이질통 (정적 또는 동적)의 평가는 본원에 참조로 포함된 문헌 [Pogatzki-Zahn et al. (Pain Rep. 2017 Mar; 2(2): e588)]에 기재된 바와 같이 인간 통증 연구에 상용적으로 사용된다.
- [0742] 대상체에서 통증 지각을 평가하는 데 적합한 (그러나 비제한적인) 방법은 하기: 수치 등급화 척도 (NRS) 점수를 포함하지만; 관련 기술분야의 통상의 기술자는 추가적으로 또는 대안적으로 사용될 수 있는 다른 방법, 예컨대 감각 역치, 통증 지각 역치, 정적 기계적 이질통, 동적 기계적 이질통, 시간적 가중, 압력 통증 역치, 조건화 통증 조정, 및 온도 역치를 알고 있다.
- [0743] 통증 지각 척도의 다른 비제한적 예는 하기를 포함한다: 각각의 스케줄링된 시점에서의 SF-36 점수의 기준선으로부터의 변화; 연구 동안 복용된 구급 의약의 양 및 구급 의약의 최초 섭취까지의 시간. 이들은 "탐색적" 중점 또는 통증 지각 평가 척도로 간주될 수 있다.
- [0744] 따라서, 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 폴리펩티드의 투여 후에, 통증 지각은 (a) 수치 등급화 척도 (NRS); (b) 자극-유발 NRS; (c) 통증성 영역의 온도; (d) 통증성 영역의 크기; (e) 진통 효과의 개시까지의 시간; (f) 피크 진통 효과; (g) 피크 진통 효과까지의 시간; (h) 진통 효과의 지속기간; 및 (i) SF-36 삶의 질 중 하나 이상에 의해 평가될 수 있다.
- [0745] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 통증 지각을 평가하는 이러한 방법을 알고 있다. 편의상, 수치 등급화 점수 및 삶의 질 설문지 단축 서식-36의 추가의 설명이 하기에 제공된다.
- [0746] 수치 등급화 척도 (NRS): 전형적으로 본 발명에 따른 통증 지각은 수치 등급화 척도 (NRS)를 사용한다. NRS는 대상체 통증 지각을 평가하기 위한 11-점 척도이다. 대상체는 그의 통증 강도에 가장 잘 맞는 0 내지 10의 수를 제공하도록 요청받는다. 0은 '전혀 통증 없음'을 나타내는 반면, 상한인 10은 '가능한 최악의 통증'을 나타낸다.
- [0747] NRS는 자발적 평균 통증, 자발적 최악 통증 및 자발적 현재 통증을 포함한 통증의 수많은 양상을 평가하는 데 사용될 수 있다. 자발적 평균 통증은 대상체에게 일정 기간, 예를 들어 적어도 6시간, 12시간, 24시간, 또는 적어도 48시간에 걸쳐 대상체의 평균 통증 (예를 들어 지각된 통증)을 가장 잘 설명하는 수를 선택하도록 요청함으로써 평가된다. 자발적 최악 통증은 대상체에게 명시된 기간, 예를 들어 적어도 이전 6시간, 12시간, 24시간 또는 이전 48시간 동안 대상체의 최악의 통증을 가장 잘 설명하는 수를 선택하도록 요청함으로써 평가된다. 자발적 현재 통증은 대상체에게 대상체가 평가 시에 얼마나 많은 통증을 갖는지를 가장 잘 설명하는 수를 선택하도록 요청함으로써 평가된다.

- [0748] NRS는 또한 다양한 상이한 자극에 반응하여 대상체의 통증 지각을 평가하는 데 사용될 수 있다. 자극에 반응한 통증 지각을 평가하기 위해, 대상체는 통증성 영역에 적용되는 다양한 성질의 자극을 받을 것이다. 대상체에게 투여된 및 자극후 그의 현재 NRS 점수가 무엇인지 요청할 것이다.
- [0749] 사용되는 자극의 예는 하기를 포함한다: (i) 가벼운 접촉 (본원에 기재된 바와 같은 폰 프라이 필라멘트의 적용 후 방사상 스포크 상의 통증성 영역의 표면 상의 통증을 측정함으로써 평가될 수 있음); (ii) 압력 통각계를 사용하여 증가하는 압력이 적용됨에 따라 대상체에게 NRS 점수를 제공하도록 요청함으로써 평가될 수 있는 압력 (압력 통증 역치); 및 (iii) 온도 (통증성 영역에 적용되는 써모드를 사용하여 따뜻한, 차가운 및 뜨거운 자극에 대해 대상체에게 NRS 점수를 요청함으로써 평가될 수 있음).
- [0750] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 투여는 투여전의 대상체의 NRS 점수와 비교할 때 투여후의 대상체의 NRS 점수를 (예를 들어 ≥ 7 의 등급에서 ≤ 6 의 등급으로) 감소시킨다.
- [0751] 삶의 질 설문지 단축 서식-36 (SF-36): SF-36 삶의 질 설문지는 대상체의 통증 지각을 평가하는 데 사용될 수 있다. SF-36은 대상체 건강의 36-항목, 대상체-보고형 조사이다. SF-36은 8개의 척도 점수 (활력, 신체 기능, 신체 통증, 전반적 건강 지각, 신체적 역할 기능, 정서적 역할 기능, 사회적 역할 기능 및 정신 건강)로 이루어진다. 각각의 질문이 동일한 가중치를 보유한다는 가정 하에 각각의 척도를 0-100 척도로 직접 변환한다. SF-36에서 기록된 점수가 높을수록, 장애가 적다.
- [0752] 통증의 치료를 위한 임상 시험에서 통상적으로 시험되는 관련 파라미터는 관련 기술분야에 공지되어 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 이러한 파라미터의 예는 본원에 기재된 바와 같은 NRS; 자극-유발 NRS; 통증성 영역의 온도; 통증성 영역의 크기; 진통 효과의 개시까지의 시간; 피크 진통 효과; 피크 진통 효과까지의 시간; 진통 효과의 지속기간; 및/또는 SF-36 삶의 질을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들 파라미터를 평가하는 방법은 또한 관련 기술분야에 공지되어 있고, 상용 방법 및 절차를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 수행될 수 있다.
- [0753] 바람직하게는, 본 발명의 폴리펩티드의 투여는 투여전의 대상체의 SF-36 점수와 비교할 때 투여후 대상체의 SF-36 점수를 (예를 들어 ≤ 50 의 점수에서 ≥ 50 의 점수로) 증가시킨다.
- [0754] 한 실시양태에서, 대상체의 침해수용성 역치는 본 발명의 폴리펩티드의 투여 후에 증가된다. 용어 "침해수용성 역치"는 대상체가 통증을 지각하는 데 필요한 유해 자극의 수준을 지칭할 수 있다.
- [0755] 본 발명의 폴리펩티드에 의해 치료되는 염증성 장애는 신경계, 심혈관계, 호흡기계, 소화계, 외피계, 근골격계, 비뇨기계, 생식계, 내분비계 또는 림프계의 염증성 장애일 수 있다.
- [0756] 신경계의 염증성 장애는 중추 신경계 염증 (예를 들어 뇌염, 척수염, 수막염 또는 지주막염), 말초 신경계 염증 (예를 들어 신경염), 눈 염증 (예를 들어 눈선염, 공막염, 상공막염, 각막염, 망막염, 맥락망막염, 안검염, 결막염 또는 포도막염), 및 귀 염증 (예를 들어 외이염, 중이염, 미로염 및 유양돌기염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0757] 심혈관계의 염증성 장애는 심장염 (예를 들어 심내막염, 심근염 또는 심막염) 및 혈관염 (예를 들어 동맥염, 정맥염 또는 모세혈관염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0758] 호흡기계의 염증성 장애는 상부 호흡기계 염증성 장애 (예를 들어 부비동염, 비염, 인두염 또는 후두염), 하부 호흡기계 염증성 장애 (예를 들어 기관염, 기관지염, 세기관지염, 폐장염 또는 흉막염) 및 중격염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0759] 소화계의 염증성 장애는 구강 염증 (예를 들어 구내염, 치은염, 치은구내염, 설염, 편도염, 타액선염/이하선염, 입술염, 치수염 또는 악간염), 위장관 염증 (예를 들어 식도염, 위염, 위장염, 장염, 결장염, 소장결장염, 십이지장염, 회장염, 맹장염, 충수염 또는 직장염), 및 보조 소화 기관의 염증 (예를 들어 간염, 상행 담관염, 담낭염, 췌장염 또는 복막염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0760] 외피계의 염증성 장애는 피부염 (예를 들어 모낭염), 연조직염 및 한선염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0761] 근골격계의 염증성 장애는 관절염, 피부근염, 연부 조직 염증 (예를 들어 근염, 활막염/건활막염, 윤활낭염, 골부착부염, 근막염, 피막염, 상과염, 건염 또는 지방층염), 골연골염, 골염/골수염, 척추염, 골막염, 및 연골염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

- [0762] 비뇨기계의 염증성 장애는 신염 (예를 들어 사구체신염 또는 신우신염), 요관염, 방광염 및 요도염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0763] 생식기계의 염증성 장애는 여성 생식기계의 염증 (예를 들어, 난소염, 난관염, 자궁내막염, 파라메트리티스, 자궁경부염, 질염, 외음부염 또는 유선염), 남성 생식기계의 염증 (예를 들어, 고환염, 부고환염, 전립선염, 정낭염, 귀두염, 포피염 또는 귀두포피염), 및 임신, 출산 및/또는 신생아와 연관된 염증 (예를 들어, 융모양막염, 제대결합조직염(funisitis) 또는 제대염(omphalitis))으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0764] 내분비계의 염증성 장애는 인슐린염, 뇌하수체염, 갑상선염, 부갑상선염 및 부신염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0765] 림프계의 염증성 장애는 림프관염 및 림프절염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0766] 바람직하게는, 염증성 장애는 복합 부위 통증 증후군, 자궁내막증, 류마티스 관절염, 방광염 및 신경염으로부터 선택된 하나 이상이다. 방광염은 바람직하게는 간질성 방광염이다. 신경염은 바람직하게는 말초 신경염이다.
- [0767] 촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 경쇄를 포함하고 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합된 폴리펩티드
- [0768] 본 발명의 주요 초점은 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄가 촉매 불활성인 폴리펩티드의 유용성에 있다. 그러나, 본 발명자들은 또한 촉매 활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하지만, 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합된 폴리펩티드가 또한 통증 (바람직하게는 방광 통증), 하부 요로 장애 및/또는 염증성 장애를 치료하기 위해 본 발명에 사용될 수 있음을 밝혀내었다. 따라서, 하기 측면이 제공된다.
- [0769] 한 측면에서, 본 발명은 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드를 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법을 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 통증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도를 제공한다.
- [0770] 따라서, 바람직한 측면에서, 본 발명은 방광 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드를 제공한다. 관련된 바람직한 측면에서, 본 발명은 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 방광 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법을 제공한다. 관련된 바람직한 측면에서, 본 발명은 방광 통증을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도를 제공한다.
- [0771] 한 측면에서, 본 발명은 하부 요로 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드를 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 하부 요로 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법을 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 하부 요로 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도를 제공한다.
- [0772] 한 측면에서, 본 발명은 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로

스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드를 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 방법을 제공한다. 관련 측면에서, 본 발명은 염증성 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄)를 포함하고, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 용도를 제공한다.

[0773] 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, 쇄가 촉매 불활성인 상기 기재된 실시양태는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) (즉, 촉매 활성 L-쇄)를 포함하는 폴리펩티드를 사용하는 측면에 동등하게 적용되며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있다. 물론, 상기 실시양태에서 촉매 불활성인 L-쇄에 대한 임의의 언급 및/또는 L-쇄의 비-세포독성 프로테아제 활성의 결여에 대한 임의의 언급은 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) (즉, 촉매 활성 L-쇄)를 포함하는 상기 언급된 측면에 적용되지 않으며, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있다.

[0774] 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소의 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인은 상기 측면에 따른 클로스트리디움 신경독소에 부재한다.

[0775] 상기 측면에서, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있고, 또한 임의의 기능적으로 등가인 외인성 리간드 표적화 모이어티 (TM)가 결합되어 있는 것이 바람직하다.

[0776] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 (또는 폴리펩티드)는 하기를 포함할 수 있다:

[0777] (i) BoNT/A L-쇄;

[0778] (ii) BoNT/B L-쇄;

[0779] (iii) BoNT/C1 L-쇄;

[0780] (iv) BoNT/D L-쇄;

[0781] (v) BoNT/E L-쇄;

[0782] (vi) BoNT/F L-쇄;

[0783] (vii) BoNT/G L-쇄;

[0784] (viii) BoNT/X L-쇄; 또는

[0785] (ix) TeNT L-쇄.

[0786] 상기 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 (또는 폴리펩티드)는 상기 중 어느 하나로 본질적으로 이루어질 수 있고, 바람직하게는 그로 이루어질 수 있다.

[0787] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다:

[0788] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

[0789] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

[0790] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

[0791] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

[0792] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성

성;

- [0793] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0794] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0795] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439, 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0796] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성.
- [0797] 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어질 수 있다:
- [0798] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0799] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0800] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0801] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0802] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0803] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0804] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0805] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439, 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0806] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성.
- [0807] 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어질 수 있다:
- [0808] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-448에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0809] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-440에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0810] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0811] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-445에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0812] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-422에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0813] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-439에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0814] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-441에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동

일성;

- [0815] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-414, 1-439, 또는 1-464에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0816] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-457에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성.
- [0817] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 6, 24, 32 또는 40 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 6, 24, 32 또는 40 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 6, 24, 32 또는 40 중 어느 하나를 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0818] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄는 서열식별번호: 5, 23, 31 또는 39 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다.
- [0819] 촉매 활성 L-쇄가 사용되는 경우에, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)을 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 H_N 도메인을 포함할 수 있고, 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합될 수 있으며, 상기 폴리펩티드는 LH_N 으로 지칭될 수 있다. 이러한 폴리펩티드는 하기를 포함할 수 있다:
- [0820] (i) BoNT/A L-쇄 및 BoNT/A H_N 도메인;
- [0821] (ii) BoNT/B L-쇄 및 BoNT/B H_N 도메인;
- [0822] (iii) BoNT/C1 L-쇄 및 BoNT/C1 H_N 도메인;
- [0823] (iv) BoNT/D L-쇄 및 BoNT/D H_N 도메인;
- [0824] (v) BoNT/E L-쇄 및 BoNT/E H_N 도메인;
- [0825] (vi) BoNT/F L-쇄 및 BoNT/F H_N 도메인;
- [0826] (vii) BoNT/G L-쇄 및 BoNT/G H_N 도메인;
- [0827] (viii) BoNT/X L-쇄 및 BoNT/X H_N 도메인; 또는
- [0828] (ix) TeNT L-쇄 및 TeNT H_N 도메인.
- [0829] 상기 폴리펩티드는 상기 중 어느 하나로 본질적으로 이루어질 수 있고, 바람직하게는 그로 이루어질 수 있다.
- [0830] 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다:
- [0831] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0832] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0833] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0834] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0835] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일

성;

- [0836] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0837] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0838] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0839] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0840] 바람직하게는, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 H_N 도메인으로 본질적으로 이루어진다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 본질적으로 이루어진다:
- [0841] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0842] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0843] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0844] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0845] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0846] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0847] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0848] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0849] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0850] 보다 바람직하게는, 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 H_N 도메인으로 본질적으로 이루어진다. 한 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 하기를 갖는 폴리펩티드 서열로 이루어진다:
- [0851] (i) 서열식별번호: 51의 잔기 1-871에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0852] (ii) 서열식별번호: 52의 잔기 1-858에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0853] (iii) 서열식별번호: 53의 잔기 1-866에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0854] (iv) 서열식별번호: 54의 잔기 1-862에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0855] (v) 서열식별번호: 55의 잔기 1-845에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;

- [0856] (vi) 서열식별번호: 56의 잔기 1-864에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0857] (vii) 서열식별번호: 57의 잔기 1-863에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성;
- [0858] (viii) 서열식별번호: 59의 잔기 1-867, 1-892, 또는 1-917에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98%, 또는 100%) 서열 동일성; 또는
- [0859] (ix) 서열식별번호: 58의 잔기 1-879에 대한 70% (예를 들어 적어도 80%, 90%, 95%, 98% 또는 100%) 서열 동일성.
- [0860] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 4, 20, 28, 또는 36 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 4, 20, 28, 또는 36 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함한다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 폴리펩티드는 서열식별번호: 4, 20, 28, 또는 36 중 어느 하나를 포함한다 (보다 바람직하게는 그로 이루어진다).
- [0861] 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 서열식별번호: 3, 19, 27, 또는 35 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것일 수 있다. 한 실시양태에서, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 서열식별번호: 3, 19, 27, 또는 35 중 어느 하나에 대해 적어도 80%, 90%, 95% 또는 98% 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다. 바람직하게는, 클로스트리디움 신경독소 L-쇄 및 전위 도메인을 포함하는 (또는 그로 이루어진) 폴리펩티드는 서열식별번호: 3, 19, 27, 또는 35 중 어느 하나를 포함하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩된 것이다.
- [0862] 본 발명의 다양한 치료 용도에 관한 실시양태는 치료 방법에 동등하게 적용되는 것으로 의도되며, 그 반대도 마찬가지이다.
- [0863] 서열 상동성
- [0864] 전역 방법, 국부 방법 및 하이브리드 방법, 예컨대, 예를 들어 분절 접근 방법을 비제한적으로 포함하는 다양한 서열 정렬 방법 중 임의의 것이 퍼센트 동일성을 결정하는 데 사용될 수 있다. 퍼센트 동일성을 결정하는 프로토콜은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 범주 내에 속하는 일상적인 절차이다. 전역 방법은 분자의 시작부터 끝까지 서열을 정렬하고, 개별적인 잔기 쌍의 점수를 합산하고 갭 페널티를 부과하는 것에 의해 최선의 정렬을 결정한다. 비제한적 방법은, 예를 들어 클러스탈(CLUSTAL) W (예를 들어 문헌 [Julie D. Thompson et al., CLUSTAL W: Improving the Sensitivity of Progressive Multiple Sequence Alignment Through Sequence Weighting, Position-Specific Gap Penalties and Weight Matrix Choice, 22(22) Nucleic Acids Research 4673-4680 (1994)] 참조); 및 반복 정밀화 (예를 들어 문헌 [Osamu Gotoh, Significant Improvement in Accuracy of Multiple Protein. Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments, 264(4) J. Mol. Biol. 823-838 (1996)] 참조)를 포함한다. 국부 방법은 모든 입력 서열이 공유하는 하나 이상의 보존된 모티프를 확인하는 것에 의해 서열을 정렬한다. 비제한적인 방법은, 예를 들어, 매치-박스(Match-box) (예를 들어, 문헌 [Eric Depiereux and Ernest Feytmans, Match-Box: A Fundamentally New Algorithm for the Simultaneous Alignment of Several Protein Sequences, 8(5) CABIOS 501-509 (1992)] 참조); 깁스(Gibbs) 샘플링 (예를 들어, 문헌 [C. E. Lawrence et al., Detecting Subtle Sequence Signals: A Gibbs Sampling Strategy for Multiple Alignment, 262(5131) Science 208-214 (1993)] 참조); 얼라인-M(Align-M) (예를 들어, 문헌 [Ivo Van Waillie et al., Align-M - A New Algorithm for Multiple Alignment of Highly Divergent Sequences, 20(9) Bioinformatics:1428-1435 (2004)] 참조)을 포함한다.
- [0865] 따라서, 퍼센트 서열 동일성은 통상적인 방법에 의해 결정된다. 예를 들어, 문헌 [Altschul et al., Bull. Math. Bio. 48: 603-16, 1986 및 Henikoff and Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-19, 1992]을 참조한다. 간략하게, 2개의 아미노산 서열을 정렬하여 10의 갭 개방 페널티, 1의 갭 연장 페널티, 및 하기 제시된 바와 같은 헨리코프(Henikoff) 및 헨리코프의 "블로섬(blosum) 62" 점수화 매트릭스 (상기 문헌)를 사용하여 정렬 점수를 최적화하고 (아미노산은 표준 1-문자 코드에 의해 표시됨); 바람직하게는 이 방법은 본원에 기재된 바와 같이 서열을 본원에 기재된 서열식별번호와 정렬하여 아미노산 위치 넘버링을 정의하는 데 사용된다.

[0866] 2개 이상의 핵산 또는 아미노산 서열 사이의 "퍼센트 서열 동일성"은 서열들이 공유하는 동일한 위치의 수의 합수이다. 따라서, % 동일성은 동일한 뉴클레오타이드 / 아미노산의 수를 뉴클레오타이드 / 아미노산의 총수로 나누고, 100을 곱한 것으로서 계산될 수 있다. % 서열 동일성의 계산은 갭의 수, 및 2개 이상의 서열의 정렬을 최적화하기 위해 도입될 필요가 있는 각각의 갭의 길이를 또한 고려할 수 있다. 2개 이상의 서열 사이의 서열 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 특정한 수학적 알고리즘, 예컨대 BLAST를 사용하여 수행될 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙할 것이다.

[0867] 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬 점수

```

A R N D C Q E G H I L K M F P S T W Y V
A 4
R -1 5
N -2 0 6
D -2 -2 1 6
C 0 -3 -3 -3 9
Q -1 1 0 0 -3 5
E -1 0 0 2 -4 2 5
G 0 -2 0 -1 -3 -2 -2 6
H -2 0 1 -1 -3 0 0 -2 8
I -1 -3 -3 -3 -1 -3 -3 -4 -3 4
L -1 -2 -3 -4 -1 -2 -3 -4 -3 2 4
K -1 2 0 -1 -3 1 1 -2 -1 -3 -2 5
M -1 -1 -2 -3 -1 0 -2 -3 -2 1 2 -1 5
F -2 -3 -3 -3 -2 -3 -3 -3 -1 0 0 -3 0 6
P -1 -2 -2 -1 -3 -1 -1 -2 -2 -3 -3 -1 -2 -4 7
S 1 -1 1 0 -1 0 0 0 -1 -2 -2 0 -1 -2 -1 4
T 0 -1 0 -1 -1 -1 -1 -2 -2 -1 -1 -1 -1 -2 -1 1 5
W -3 -3 -4 -4 -2 -2 -3 -2 -2 -3 -2 -3 -1 1 -4 -3 -2 11
Y -2 -2 -2 -3 -2 -1 -2 -3 2 -1 -1 -2 -1 3 -3 -2 -2 2 7
V 0 -3 -3 -3 -1 -2 -2 -3 -3 3 1 -2 1 -1 -2 -2 0 -3 -1 4

```

[0868]

[0869] 그 후, 퍼센트 동일성이 하기와 같이 계산된다:

동일한 매치의 총 수

_____ x 100

[보다 긴 서열의 길이 플러스

2개 서열을 정렬하기 위해 보다 긴

서열 내로 도입된 갭의 수]

[0870]

[0871] 실질적으로 상동성인 폴리펩티드는 1개 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 변화는 바람직하게는 부차적인 성질의 것, 즉 보존적 아미노산 치환 (하기 참조) 및 폴리펩티드의 폴딩 또는 활성에 유의하게 영향을 미치지 않는 다른 치환; 소형 결실, 전형적으로는 1 내지 약 30개의 아미노산의 결실; 및 소형 아미노- 또는 카르복실-말단 연장, 예컨대 아미노-말단 메티오닌 잔기, 최대 약 20-25개의 잔기의 소형 링커 펩티드, 또는 친화력 태그이다.

[0872]

보존적 아미노산 치환

[0873]

염기성: 아르기닌

[0874]

리신

[0875]

히스티딘

[0876]

산성: 글루탐산

[0877]

아스파르트산

- [0878] 극성: 글루타민
- [0879] 아스파라긴
- [0880] 소수성: 류신
- [0881] 이소류신
- [0882] 발린
- [0883] 방향족: 페닐알라닌
- [0884] 트립토판
- [0885] 티로신
- [0886] 소형: 글리신
- [0887] 알라닌
- [0888] 세린
- [0889] 트레오닌
- [0890] 메티오닌
- [0891] 20개의 표준 아미노산에 추가로, 비-표준 아미노산 (예컨대 4-히드록시프롤린, 6-N-메틸 리신, 2-아미노이소부티르산, 이소발린 및 α -메틸 세린)이 본 발명의 폴리펩티드의 아미노산 잔기를 치환할 수 있다. 제한된 개수의 비-보존적 아미노산, 유전자 코드에 의해 코딩되지 않는 아미노산, 및 비천연 아미노산이 폴리펩티드 아미노산 잔기를 치환할 수 있다. 본 발명의 폴리펩티드는 또한 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다.
- [0892] 비-자연 발생 아미노산은, 비제한적으로, 트랜스-3-메틸프롤린, 2,4-메타노-프롤린, 시스-4-히드록시프롤린, 트랜스-4-히드록시-프롤린, N-메틸글리신, 알로-트레오닌, 메틸-트레오닌, 히드록시-에틸시스테인, 히드록시에틸 호모-시스테인, 니트로-글루타민, 호모글루타민, 피페콜산, tert-류신, 노르발린, 2-아자페닐알라닌, 3-아자페닐-알라닌, 4-아자페닐-알라닌, 및 4-플루오로페닐알라닌을 포함한다. 비-자연 발생 아미노산 잔기를 단백질 내로 혼입시키기 위한 여러 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 화학적으로 아미노아실화된 억제인자 tRNA를 사용하여 넌센스 돌연변이가 억제되는 시험관내 시스템이 사용될 수 있다. 아미노산을 합성하고 tRNA를 아미노아실화시키는 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 넌센스 돌연변이를 함유하는 플라스미드의 전사 및 번역은 이. 콜라이 S30 추출물 및 상업적으로 입수가 가능한 효소 및 다른 시약을 포함하는 무세포 시스템에서 수행된다. 크로마토그래피에 의해 단백질을 정제한다. 예를 들어, 문헌 [Robertson et al., J. Am. Chem. Soc. 113:2722, 1991; Ellman et al., Methods Enzymol. 202:301, 1991; Chung et al., Science 259:806-9, 1993; 및 Chung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10145-9, 1993]을 참조한다. 제2 방법에서는, 돌연변이된 mRNA 및 화학적으로 아미노아실화된 억제인자 tRNA의 미세주입에 의해 제노푸스(Xenopus) 난 모세포에서 번역이 수행된다 (Turcatti et al., J. Biol. Chem. 271:19991-8, 1996). 제3 방법에서는, 이. 콜라이 세포가 교체될 천연 아미노산 (예를 들어, 페닐알라닌)의 부재 및 원하는 비-자연 발생 아미노산(들) (예를 들어, 2-아자페닐알라닌, 3-아자페닐알라닌, 4-아자페닐알라닌, 또는 4-플루오로페닐알라닌)의 존재 하에 배양된다. 비-자연 발생 아미노산이 그의 천연 대응물을 대신하여 폴리펩티드 내로 혼입된다. 문헌 [Koide et al., Biochem. 33:7470-6, 1994]을 참조한다. 시험관내 화학적 변형에 의해 자연 발생 아미노산 잔기가 비-자연 발생 중으로 전환될 수 있다. 화학적 변형이 부위-지정 돌연변이유발과 조합되어 치환 범위를 추가로 확장시킬 수 있다 (Wynn and Richards, Protein Sci. 2:395-403, 1993).
- [0893] 제한된 개수의 비-보존적 아미노산, 유전자 코드에 의해 코딩되지 않는 아미노산, 비-자연 발생 아미노산, 및 비천연 아미노산이 본 발명의 폴리펩티드의 아미노산 잔기를 치환할 수 있다.
- [0894] 본 발명의 폴리펩티드 내의 필수 아미노산이 관련 기술분야에 공지된 방법, 예컨대 부위-지정 돌연변이유발 또는 알라닌-스캐닝 돌연변이유발에 따라 확인될 수 있다 (Cunningham and Wells, Science 244: 1081-5, 1989). 추정 접촉 부위 아미노산의 돌연변이와 함께, 핵 자기 공명, 결정학, 전자 회절 또는 광친화성 표지화와 같은 기술에 의해 결정된 바와 같은, 구조의 물리적 분석에 의해 생물학적 상호작용의 부위 또한 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [de Vos et al., Science 255:306-12, 1992; Smith et al., J. Mol. Biol. 224:899-904, 1992; Wlodaver et al., FEBS Lett. 309:59-64, 1992]을 참조한다. 본 발명의 폴리펩티드의 관련된 성분 (예

를 들어, 전위 또는 프로테아제 성분)과의 상동성의 분석으로부터 필수 아미노산의 정체가 추론될 수도 있다.

- [0895] 공지된 돌연변이유발 및 스크리닝 방법, 예컨대 문헌 [Reidhaar-Olson and Sauer, Science 241:53-7, 1988] 또는 [Bowie and Sauer, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2152-6, 1989])에 개시된 것을 사용하여 다중 아미노산 치환이 이루어질 수 있고, 시험될 수 있다. 간략하게, 상기 문헌의 저자들은 폴리펩티드 내의 2개 이상의 위치를 동시에 무작위화하고, 기능적 폴리펩티드에 대해 선별한 후, 돌연변이된 폴리펩티드를 시퀀싱하여, 각각의 위치에서의 허용가능한 치환의 스펙트럼을 결정하는 방법을 개시한다. 사용될 수 있는 다른 방법은 파지 디스플레이 (예를 들어, 문헌 [Lowman et al., Biochem. 30:10832-7, 1991]; 미국 특허 번호 5,223,409 (래드너 (Ladner) 등); WIPO 공보 WO 92/06204 (휴즈(Huse)) 및 영역-지정 돌연변이유발 (Derbyshire et al., Gene 46:145, 1986; Ner et al., DNA 7:127, 1988)을 포함한다.
- [0896] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 통상의 기술자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 문헌 [Singleton, et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 20 ED., John Wiley and Sons, New York (1994), 및 Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY, Harper Perennial, NY (1991)]이 본 개시내용에서 사용된 다수의 용어의 일반적인 사전을 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 제공한다.
- [0897] 본 개시내용은 본원에 개시된 예시적인 방법 및 물질에 제한되지 않고, 본원에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 물질이 본 개시내용의 실시양태의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있다. 수치 범위는 범위를 규정하는 숫자를 포함한다. 달리 지시되지 않는 한, 각각 임의의 핵산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 5'에서 3'으로의 배향으로 작성되고; 아미노산 서열은 왼쪽에서 오른쪽으로 아미노에서 카르복시로의 배향으로 작성된다.
- [0898] 본원에 제공된 제목은 본 개시내용의 다양한 측면 또는 실시양태의 제한이 아니다.
- [0899] 아미노산은 본원에서 아미노산의 명칭, 3문자 약어 또는 단일 문자 약어를 사용하여 지칭된다. 본원에 사용된 용어 "단백질"은 단백질, 폴리펩티드 및 펩티드를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "아미노산 서열"은 용어 "폴리펩티드" 및/또는 용어 "단백질"과 동의어이다. 일부 경우에, 용어 "아미노산 서열"은 용어 "펩티드"와 동의어이다. 일부 경우에, 용어 "아미노산 서열"은 용어 "효소"와 동의어이다. 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 본 개시내용 및 청구범위에서, 아미노산 잔기에 대한 통상적인 1문자 및 3문자 코드가 사용될 수 있다. IUPACIUB 생화학적 명명법에 대한 연합 위원회 (JCBN: Joint Commission on Biochemical Nomenclature)에 따라 정의된 바와 같은 아미노산에 대한 3문자 코드. 유전자 코드의 축중성으로 인해 폴리펩티드가 1개를 초과하는 뉴클레오티드 서열에 의해 코딩될 수 있다는 것이 또한 이해된다.
- [0900] 용어의 다른 정의가 명세서 전반에 걸쳐 나타날 수 있다. 예시적인 실시양태가 더욱 상세하게 기재되기 전에, 본 개시내용이 기재된 특정한 실시양태에 제한되지 않고, 따라서 변경될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 본 개시내용의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 정의될 것이기 때문에, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태를 기재하려는 목적일 뿐이고, 제한적인 것으로 의도되지 않는다는 것을 또한 이해하여야 한다.
- [0901] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한, 이러한 범위의 상한과 하한 사이에서 하한의 단위의 1/10까지의 각각의 사이 값이 또한 구체적으로 개시된 것으로 이해된다. 언급된 범위 내의 임의의 언급된 값 또는 사이 값과 이러한 언급된 범위 내의 임의의 다른 언급된 값 또는 사이 값 사이의 각각의 더 작은 범위가 본 개시내용에 포함된다. 이러한 더 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 범위 내에 포함되거나 또는 범위에서 제외될 수 있고, 더 작은 범위 내에 한도 중 어느 하나 또는 둘 다 포함되거나 또는 어느 것도 포함되지 않는 각각의 범위가 또한 언급된 범위 내의 임의의 구체적으로 제외된 한도를 조건으로 본 개시내용에 포함된다. 언급된 범위가 한도 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우, 이러한 포함된 한도 중 하나 또는 둘 다를 제외한 범위 또한 본 개시내용에 포함된다.
- [0902] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것을 주지하여야 한다. 따라서, 예를 들어 "클로스트리디움 신경독소"에 대한 언급은 복수의 이러한 후보 작용제를 포함하고, "클로스트리디움 신경독소"에 대한 언급은 1종 이상의 클로스트리디움 신경독소 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물 등에 대한 언급을 포함한다.
- [0903] 본원에서 논의된 간행물은 본 출원의 출원일 이전의 그의 개시내용에 대해서만 제공된다. 본원에서의 어떠한 것도 이러한 간행물이 본원에 첨부된 청구범위에 대한 선행 기술을 구성한다는 것을 인정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

도면의 간단한 설명

[0904]

이제 본 발명의 실시양태가 단지 예로서 하기의 도면 및 실시예를 참조로 기재될 것이다.

도 1은 BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여된 인간 뉴런 세포에서의 % SNAP25 절단을 보여준다.

도 2는 BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여된 래트 뉴런 세포에서의 % SNAP25 절단을 보여준다.

도 3 (a)는 꼬리로 매달린 마우스의 특징적인 놀람 반응을 보여준다. (b)는 발가락 외전 점수 (DAS) 검정에서 사용된 점수화를 보여준다.

도 4 (a)는 성체 수컷 스프라그-돌리 래트 (220-250 g)에서 만성 신경병증성 통증의 만성 협착 손상 (CCI) 모델을 사용한 연구에 대한 실험 개략도를 제시한다. BoNT/A(0) (60 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (30 pg/kg 족저내 (i.p.l.) 투여), BoNT/A (60 pg/kg i.p.l. 투여), 비히클 (젤라틴 포스페이트 완충제 (GPB) i.p.l. 투여 - 음성 대조군) 또는 가바펜틴 (100 mg/kg p.o. 투여 - 양성 대조군)의 투여 전 및 후의 일수 (D)가 지시된다. 제0일 (D0)에 투여를 수행하고, D-14에 CCI 수술을 수행하였다. vF는 폰 프라이 시험이 지시된 날에 수행되었음을 나타낸다. (b)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 동측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여된 발)에서의 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을 통해 측정됨)을 보여준다. (c)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 반대측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여되지 않은 발)에서의 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을 통해 측정됨)을 보여준다. (d)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 래트에 대해 시간 경과에 따른 체중 변화를 보여준다.

도 5 (a)는 성체 수컷 스프라그-돌리 래트에서 급성 옥살리플라틴-유발 신경병증성 통증의 모델을 사용한 연구에 대한 실험 개략도를 제시한다. 옥살리플라틴 (10 mg/kg 복강내 (i.p.) 투여) 및 BoNT/A(0) (1000 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (50 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (100 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (160 pg/kg i.p.l. 투여), 또는 비히클 (GPB i.p.l. 투여 - 음성 대조군)을 제0일 (D0)에 투여하였다. 옥살리플라틴 치료에 대한 추가의 음성 대조군으로서, 래트의 하위세트에 5% 글루코스를 i.p. 및 GBP (i.p.l. 투여)를 투여하였다. 돌록세틴 (100 mg/kg p.o. 투여 - 양성 대조군)을 D3에 시험하기 1시간 전에 투여하였다. 투여 후 일수 및 시간이 지시된다. PI는 발 침지 (저온) 시험이 지시된 날에 수행되었음을 나타낸다. (b)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 동측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여된 발)에서의 저온 감수성 (발 침지 시험을 통해 측정됨)을 보여준다. (c)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 반대측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여되지 않은 발)에서의 저온 감수성 (발 침지 시험을 통해 측정됨)을 보여준다.

도 6 (a)는 성체 수컷 스프라그-돌리 래트 (180-210 g)에서 만성 옥살리플라틴-유발 신경병증성 통증의 모델을 사용한 연구에 대한 실험 개략도를 제시한다. 옥살리플라틴을 제-2일 (D-2)에 투여하였다. BoNT/A(0) (100 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (100 pg/kg i.p.l. 투여), 또는 비히클 (GPB i.p.l. 투여 - 음성 대조군)을 제0일에 투여하였다 (D0). 제3일에 프레가발린 (30 mg/kg p.o. 투여 - 양성 대조군). 투여 전 및 후의 일수가 지시된다. vF 및 CP는 폰 프라이 및 콜드 플레이트 시험 (각각)이 지시된 날에 수행되었음을 나타낸다. (b)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 동측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여된 발)에서의 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을 통해 측정됨)을 보여준다. (c)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대해 시간 경과에 따른 반대측 발 (즉, 대조군 조성물, BoNT/A 또는 BoNT/A(0)가 투여되지 않은 발)에서의 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을 통해 측정됨)을 보여준다. (d)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대한 시간 경과에 따른 열적 감수성 (콜드 플레이트 시험을 통해 측정됨)을 보여준다.

도 7 (a)는 성체 수컷 위스타 래트 (180-210 g)에서 급성 자외선-B (UV-B)-화상 유발 염증성 통증의 모델을 사용한 연구에 대한 실험 개략도를 제시한다. BoNT/A(0) (100 pg/kg i.p.l. 투여), BoNT/A (100 pg/kg i.p.l. 투여), 또는 비히클 (GPB i.p.l. 투여 - 음성 대조군)을 제0일에 투여하였다 (D0). 인도메타신 (5 mg/kg p.o. 투여 - 양성 대조군)을 D3에 판독 1시간 전에 투여하였다. 래트를 제1일 (D1)에 UV-B (500 mJ/cm²)에 노출시켰다. vF는 폰 프라이 시험이 지시된 날에 수행되었음을 나타낸다. (b)는 (a)에 기재된 바와 같이 투여된 동물에 대한 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을 통해 측정됨)을 보여준다.

도 8은 비히클, 촉매 활성 키메라 BoNT/XB (0.3 ng/kg, n=10), 촉매 활성 키메라 BoNT/XB (30 ng/kg, n=10), 촉매 불활성 키메라 BoNT/XB(0) (0.3 ng/kg, n=10), 촉매 불활성 키메라 BoNT/XB(0) (30 ng/kg, n=10), BoNT/A (160 pg/kg, n=10) 또는 인도메타신 (10 mg/kg, n=9)이 투여된 마우스에 대한 기계적 감수성 (폰 프라이 시험을

통해 측정됨)을 보여준다. 감수성은 비-처리된 동물 (기준선), BoNT 또는 비히클의 투여 2일 후 및 완전 프로인트 아주반트 (CFA) 투여 전 (제0일 CFA, 제2일) 뿐만 아니라 CFA 투여 1일 후 (제1일 CFA, 제3일)에서 제시된다. $**P<0.1$, $***P<0.01$ (반복 측정 이원 ANOVA 후의 비히클 대비 던넛 다중 비교).

도 9는 방광이 포스페이트 완충 염수 (PBS) 대조군, 또는 3 pM의: 재조합 BoNT/A (rBoNT/A); 디스포트 (Dysport) (홀로톡신); 클로스트리디아로부터 단리된 비-복합체화된 BoNT/A (nBoNT/A), 촉매-활성 BoNT/A L-쇄 및 H_C 도메인이 없는 전위 도메인 (LH_N/A), 촉매 불활성 BoNT/A (BoNT/A(0)), 또는 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄 (LC/A(0))로 처리된 방광 구심성 신경 발화 검정에서 구심성 방전 (정규화된 데이터의 곡선하 면적)을 보여준다. 통계적 유의성은 1-원 ANOVA에 이어서 터키 다중 비교 검정을 사용하여 계산하였다: $*P<0.05$ 대 대조군, $***P<0.0001$ 대 대조군, $####P<0.0001$ 대 임의의 다른 촉매 불활성 분자를 제외한 모든 군; $$$$P<0.001$ 쌍별.

도 10은 제12일에 대조군 래트 (백색 막대), CYP 동물 (암회색 막대) 및 BoNT/AB(0)로 처리된 CYP 동물 (암회색 막대)에서의 침해수용성 역치 (a), 이질통 (b) 및 통각과민 (c)을 보여준다. 독립시편 스튜던트 t 검정, $**p<0.001$, $***p<0.0001$ 대 대조군 래트; $## p<0.001$, $### p<0.0001$ 대 CYP-염수 래트.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0905] 서열 목록
- [0906] 개시 Met 아미노산 잔기 또는 상응하는 개시 코돈이 하기 서열식별번호 중 임의의 것에 표시되는 경우에, 상기 잔기/코돈은 임의적이다.
- [0907] 서열식별번호: 1 - 재조합 촉매 불활성 BoNT/A (rBoNT/A(0))의 뉴클레오티드 서열
- [0908] 서열식별번호: 2 - rBoNT/A(0)의 폴리펩티드 서열
- [0909] 서열식별번호: 3 - rLH_N/A (경쇄 + 전위 도메인만)의 뉴클레오티드 서열.
- [0910] 서열식별번호: 4 - rLH_N/A의 폴리펩티드 서열
- [0911] 서열식별번호: 5 - rL/A의 뉴클레오티드 서열 (경쇄 단독)
- [0912] 서열식별번호: 6 - rL/A의 폴리펩티드 서열
- [0913] 서열식별번호: 7 - rH_C/A의 뉴클레오티드 서열
- [0914] 서열식별번호: 8 - rH_C/A의 폴리펩티드 서열
- [0915] 서열식별번호: 9 - rBoNT/B(0)의 뉴클레오티드 서열
- [0916] 서열식별번호: 10 - rBoNT/B(0)의 폴리펩티드 서열
- [0917] 서열식별번호: 11 - rBoNT/C(0)의 뉴클레오티드 서열
- [0918] 서열식별번호: 12 - rBoNT/C(0)의 폴리펩티드 서열
- [0919] 서열식별번호: 13 - rBoNT/E(0)의 뉴클레오티드 서열
- [0920] 서열식별번호: 14 - rBoNT/E(0)의 폴리펩티드 서열
- [0921] 서열식별번호: 15 - rBoNT/F(0)의 뉴클레오티드 서열
- [0922] 서열식별번호: 16 - rBoNT/F(0)의 폴리펩티드 서열
- [0923] 서열식별번호: 17 - rBoNT/A(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0924] 서열식별번호: 18 - rBoNT/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0925] 서열식별번호: 19 - rLH_N/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0926] 서열식별번호: 20 - rLH_N/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

- [0927] 서열식별번호: 21 - rH_C/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0928] 서열식별번호: 22 - rH_C/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0929] 서열식별번호: 23 - rLC/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0930] 서열식별번호: 24 - rLC/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0931] 서열식별번호: 25 - rBoNT/FA(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0932] 서열식별번호: 26 - rBoNT/FA(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0933] 서열식별번호: 27 - rLH_N/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0934] 서열식별번호: 28 - rLH_N/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0935] 서열식별번호: 29 - rH_C/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0936] 서열식별번호: 30 - rH_C/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0937] 서열식별번호: 31 - rLC/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0938] 서열식별번호: 32 - rLC/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0939] 서열식별번호: 33 - rBoNT/F(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0940] 서열식별번호: 34 - rBoNT/F(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0941] 서열식별번호: 35 - rL_HN/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0942] 서열식별번호: 36 - rL_HN/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0943] 서열식별번호: 37 - rH_C/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0944] 서열식별번호: 38 - rH_C/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0945] 서열식별번호: 39 - rLC/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0946] 서열식별번호: 40 - rLC/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0947] 서열식별번호: 41 - 양이온성 rH_C/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0948] 서열식별번호: 42 - 양이온성 rH_C/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0949] 서열식별번호: 43 - rH_C/AB (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0950] 서열식별번호: 44 - rH_C/AB (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0951] 서열식별번호: 45 - rH_C/A 변이체 Y1117V H1253K (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0952] 서열식별번호: 46 - rH_C/A 변이체 Y1117V H1253K (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0953] 서열식별번호: 47 - rH_C/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0954] 서열식별번호: 48 - rH_C/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0955] 서열식별번호: 49 - rH_C/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열
- [0956] 서열식별번호: 50 - rH_C/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0957] 서열식별번호: 51 - BoNT/A의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P10845
- [0958] 서열식별번호: 52 - BoNT/B의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P10844

- [0959] 서열식별번호: 53 - BoNT/C의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P18640
- [0960] 서열식별번호: 54 - BoNT/D의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P19321
- [0961] 서열식별번호: 55 - BoNT/E의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 Q00496
- [0962] 서열식별번호: 56 - BoNT/F의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 A7GBG3
- [0963] 서열식별번호: 57 - BoNT/G의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 Q60393
- [0964] 서열식별번호: 58 - TeNT의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P04958
- [0965] 서열식별번호: 59 - BoNT/X의 폴리펩티드 서열
- [0966] 서열식별번호: 60 - 비변형된 BoNT/A1의 폴리펩티드 서열
- [0967] 서열식별번호: 61 - mrBoNT/AB(0)의 폴리펩티드 서열
- [0968] 서열식별번호: 62 - mrBoNT/A(0)의 폴리펩티드 서열
- [0969] 서열식별번호: 63 - BoNT/XB(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0970] 서열식별번호: 64 - BoNT/XB(0)의 폴리펩티드 서열
- [0971] 서열식별번호: 65 - BoNT/XB(0) 변이체 (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0972] 서열식별번호: 66 - BoNT/XB(0) 변이체의 폴리펩티드 서열
- [0973] 서열식별번호: 67 - BoNT/XA(0)의 폴리펩티드 서열
- [0974] 서열식별번호: 68 - BoNT/XA(0) 변이체의 폴리펩티드 서열
- [0975] 서열식별번호: 69 - BoNT/XD(0)의 폴리펩티드 서열
- [0976] 서열식별번호: 70 - BoNT/XF(0)의 폴리펩티드 서열
- [0977] 서열식별번호: 71 - C1 활성화 루프 컨센서스 서열
- [0978] 서열식별번호: 72 - C1 활성화 루프
- [0979] 서열식별번호: 73 - C1 활성화 루프 변이체
- [0980] 서열식별번호: 74 - rLC/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0981] 서열식별번호: 75 - rLH_N/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열
- [0982] 서열식별번호: 76 - rLC/X(0)의 폴리펩티드 서열
- [0983] 서열식별번호: 77 - 프리시전 프로테아제 부위
- [0984] 서열식별번호: 78 - C1 활성화 루프 변이체 2

[0985] 서열식별번호: 1 - rBoNT/A(0)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCATTTCGTCAACAAGCAATTCAACTACAAAGACCCAGTCAACGGCGTCGACATCGCATACATCAAGATTCCG
AACGCCGGTCAAAATGCAGCCGGTTAAGGCTTTTAAGATCCACACAAGATTGGGTTATCCCGAGCGTGACACC
TTCACGAACCCCGAAGAGCGGATCTGAACCCGCCACCGGAAGCGAAGTCCCTGTCAAGCTACTACGATTTCG
ACGTACCTGAGCAGCGATAACGAAAAAGATACTACCTGAAAGGTGTGACCAAGCTGTTGCAACGTATCTACAGC
ACGGATCTGGGTGCGATGCTGCTGACTAGCATTTGTCGCGGTATCCCGTTCTGGGGTGGTAGCACGATTGACACC
GAATGAAGGTTATCGACACTAACTGCATTAACTGTTTCAACCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAGCTGAAT
CTGGTCATCATTTGGCCCCGAGCGCAGACATTATCCAATTCGAGTGCAAGAGCTTTGGTCACGAGGTTCTGAATCTG
ACCCGCAATGGGTATGGTAGCACCAGTACATTCGTTTTTCGCGCGGATTTTACCTTCGCGCTTTGAAGAGAGCCTG
GAGGTTGATACCAATCCGTTGCTGGGTGCGGGCAAAATTCGCTACCGATCCGCGCTGTCACGCTGGCCCATCAACTG
ATCtACGCGAGGCCACCGCTGTACGGCATTGCCATCAACCCAAACCGTGTGTTCAAGGTTAATACGAATGCATAC
TACGAGATGAGCGGCCCTGGAAGTCAGCTTCGAAGAAGTGCACCTTCGGTGGCCATGACGCTAAATTCATTGAC
AGCTTGAAGAGAAATGAGTTCCGCTGTACTACTATAACAAATTCGAAGACATTGCAAGCACGTTGAACAAGGCC
AAAAGCATCGTTGGTACTACCGCTGCTTGCAGTATATGAAGAATGTGTTTAAAGAGAAGTACCTGCTGTCGAG
GATACCTCCGGCAAGTTTAGCGTTGATAAGCTGAAGTTTGAACAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTACACC
GAGGACAACTTTGTGAATTCCTCAAAGTGTGAATCGTAAAACCTATCTGAATTTTGACAAAGCGGTTTTCAAG
ATTAACATCGTGCCGAAGGTGAACCTACACCATCTATGACGGTTTTAACCTGCGTAACACCAACCTGGCGCGCAAC
TTTAACGGTCAGAATACGGAATCAACACATGAATTTACGAGGTTGAAGAAGTTACGCGGCTGTTTCGAGTTT
TATAAGCTGCTGTGCGTGCAGGCTATCATCACCAGCAAAACCAAGCCTGGACAAGGCTACAACAAGGCGCTG
AATGACCTGTGCATTAAAGTTAAACAATTTGGGATCTGTTCTTTTCGCCATCCGAAGATAATTTTACCAACGACCTG
AACAGGGTGAAGAAATCACCAGCGATACGAATATGAAGCAGCGGAAGAGAATATCAGCCTGGATCTGATCCAG
CAGTACTATCTGACCTTTAACTTCGACAATGAACCGGAGAACATTAGCATTGAGAATCTGAGCAGCGACATTATC
GGTCAGCTGGAATGATGCCGAATTCGAACGTTTCCCGAACGGCAAAAAGTACGAGCTGGACAAGTACACTATG
TTCCATTACCTGCGTCACACAGGAGTTTGAACACGGTAAAGCCGATCGCGCTGACCAACAGCGTTTAAAGGCGC
CTGCTGAACCCGAGCCGTGTCTATACCTTCTTCAGCAGCGACTATGTTAAGAAAGTGAACAAAGCCACTGAGGCC
GCGATGTTCTCGGGCTGGGTGGAACAGCTGGTATATGACTTCAGCGACGAGACGAGCGAAGTGAAGTACCGAC
AAAATTTGCTGATATTACCATCATTTCCCGTATATTGGTCCGCACTGAACATTGGCAACATGCTGTACAAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATCTTCTCGGTGCGCTGATTCTGCTGGAGTTTCACTCCGGAGATTGCGATCCCGGTG
TTGGGTACCTTCGCGCTGGTGTCTACATCGCGAATAAGGTTCTGACGGTTGAGACCATCGATTAACGCGCTGTG
AAACGTAATGAAAAATGGGACGAGGTTTACAATAACATTGTTACGAATTTGGTGGCGAAAGTCAATACCCAGATC
GACCTGATCCGTGAAGAAATGAAAGAGGCGCTGGAGAATCAGGCGGAGGCCACCAAGCAATTAACACTACCAA
TACAACCGATACACGGAAGAAGAGAAGATAACATTAACCTCAATATCGATGATTTGAGCAGCAAGCTGAATGAA
TCTATCAACAAAGCGATGATCAATATCAACAAGTTTGAATCAGTGTAGCGTTTCGTACCTGATGAATAGCATG
ATTCGCTATGGCGTCAACAGCTCTGGAGGACTTCGACGCGCAGCCTGAAAGATGCGTTGCTGAAATACATTTACGAC
AATCGTGGTACGCTGATTGGCCAAGTTGACCGCTTGAAGACAAAGTTAACAATACCCCTGAGCACCGACATCCCA
TTTCAACTGAGCAAGTATGTTGATAATCAACGCTCTGTTGAGCACTTTACCGAGTATATCAAAAACATCATCAAT
ACTAGCATTTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATC
GGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCGAGCAAAATTTAG
GTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACCTCCATGTACGAGAAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTGCGATCCCG
AAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCACTGTATGGAGAACAACAGCGGTTTGAAG
GTGTTCTGGGATGATGTTGAGATCATTTGGACCTTGACGAGACCCCAAGAGATCAAGCAGCGCGCTGTTTCAAG
TACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCTGACCATTACGAATAACCGTCTGAAT
AACAGCAAGATTTACATCAATGGTTCGTTGATCGATCAGAAACCGATAGCAACCTGGGTAAATATCCACGCAAGC
AACACATTTATGTTCAAATTTGGACGCTTGGCGGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTT
GATAAAGAAGTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTC
TGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGCTACTATATGCTGAACCTGTATGATCCGAACAAATATGTGGATGTC
AATAATGTGGGTATTCGTGTTACATGTATTTGAAGGTCGCGCTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTTACCTG
AATCTAGCCTGTACCGTGGTATGAGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTTGTGCGT
AATAACGATCGTGTCTACATCAACGCTGGTGTGAAGAATAAAGAGTACCGCTTGGCGACCAACGCTTCGCGAGGCG
GGTGTGAGAAAATTTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTGCGTAACTCTGAGCAAGTCTGGTGTATGAAGAGC
AAGAACGACCGGGTATCACTAACAGTGAAGATGAACCTGCAAGACAAACAAATGGTAACGACATCGGCTTTATT
GGTTTCCACAGTTCAACAATATTGCTAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGC
CGTACTTTGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTGATGATGGTTGGGGCGAACGCTCCGCTG

[0986]

[0987] 서열식별번호: 2 - rBoNT/A(0)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNKYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNKIWVPERDFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPIFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGEVLNLTNRNGYSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHQL
IYAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYEYEMSGLEVSFEELRTFGHDAKFIDSLQENEFRLYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLEDSTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDAVFK
INIVPKVNYTYIDGFNLRLNTLANFNGQNTIENNMNFTKLKNTGLFEFYKLLCVRGIIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSNTNIEAAEENISLDLIQYYLTFNFDNEPENISIEENLSSDII
GQELMPNIEREPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKVKNKATEA
AMFGLGWVQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFAVLSYIANKVLTQVIDNALSKRNEKWDEVYKIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLLKDKVNNLTSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTFEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVLKNAIVNYSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNGEIWLQDTQEIQRVVFQYQMINISDYINRWIFVTITNRLNNSKIYINGRLIDQKPSNLGNIIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWKYFNLFDEKELNEKEIKDLYDNQSNIGILKDFWGDYLYQDKPYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSMVTNIIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDQGITNCKMNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNAIKLVASNWNRYQIERSS
RTLGCSEWEIFVDDGWERPL

[0988]

[0989] 서열식별번호: 3 - rLH_N/A의 뉴클레오타이드 서열

atggagttcgtttaacaaacaggttcaactataaagacccagttaacggtgttgacattgcttacatcaaaatcccg
aacgctggccagatgcagccggttaaaggcattcaaaatccacaacaaatctgggttatcccggaacgtgatacc
tttactaacccggaagaaggtgacctgaaccgccaccggaagcgaaacaggtgccggtatcttactatgactcc
acctactgtctaccgataacgaaaggaacaactacctgaaagggtgttactaaactgttcgagcgtatttactcc
accgacctgggccgtatgctgctgactagcatcgttcgcggtatcccggttctggggcggttctaccatcgatacc
gaactgaaagtaatcgacactaactgcatcaacggtatttcagccggacggttccctatcggtccgaagaactgaac
ctggtgatcatcgcccggtctgctgatatcatccagttcgagtgtaagagctttggtcacgaagtcttgacacctc
accgtaacgggtacggttccactcagtagacatccggtttctctccggaactcaccttcggttttgaagaatccctg
gaagtagacacgaacccactgctggcgctggttaaattcgcaactgatcctcggttacccctggctcacgaactg
attcatgcagggccacccgctgtacggtatcgccatcaatccgaacggtgtcttcaaagttaacaccaacgcgtat
tacgagatgtccggtctgggaagttagcttcgaagaactgcgtacttttggcggtcacgacgctaaattcatcgac
tctctgcaagaaaaacgagttccggtctgtactactataacaagttcaaagatatcgcatccacctgaacaaagcg
aaatccatcggtgggtaccactgcttctctccagtagatgaagaacggtttttaaagaaaaatccctgctcagcgaa
gacacctccggcaaatctctgttagacaagttaaattcgataaaactttacaaatgctgactgaaatttacacc
gaagacaactctggttaagtctttaaagttctgaaccgcaaaacctatctgaacttcgacaaggcagtttcaaa
atcaacatcggtccggaagttaactacactatctacgatggtttcaacctgcgttaacaccaacctggctgcta
tttaacggcgagaaacgaagttaacaaacatgaacttcacaaaactgaaaaacttactggtctgttcgagttt
tacaagctgctgtgcGTGCGAGCGGCATCATTACCTCCAAACTAAATCTGACGATGACGATAAAAAACAAAGCGCTG
AACTGCAGTgtatcaagggttaacaaactgggatttattcttcagcccgagtgaaagacaacttcaccaacgacctg
aacaaggtgaagaaatcacctcagatacactaactcgaagcagccgaagaaaaacatctcgctggacgtgatccag
cagtagctacgtgacctttaaatttcgacaacgagccggaacaaacttctatcgaaaacgtgagctgtagatcatc
ggccagctggaactgatgcgaacatcgacggtttcccaaacggttaaaaagtacgagctggacaaatataccatg
ttccactacgtgcgcgccaggaatttgaacacggcaaatcccgtagcactgactaacctccggttaacgaagct
ctgctcaacccgtcccggtgatatcaccttctctcagcgaactcgtgaaaaaggtcaacaaagcgactgaagct
gcaatgttcttgggttgggttgaacagcttgtttatgattttaccgacgagacgtccgaagtatctactaccgac
aaaatttcgggatatacactatcatcctccgtacatcggtccggctctgaacattggcaacatgctgtacaaagac
gaacttctgttggcgactcgtctcctccggtgcggtgatcctgctgagttcatcccgaaatcgccatcccggt
ctgggacaccttctgctggtttcttacattgcaaaacaggttctgactgtacaaacatcgacaacggctgagc
aaacgtaacgaaaaatgggatgaagtttaacaaatatactgtagcaactggtggtgaaggttaataactcagatc
gacctcatccgcaaaaaaagaagcactggaaaaacagggcgaagctaccaaggcaatcattaactaccag
tacaaccagtagcacccgaggaagaaaaaacaacatcaacttcacacatcgacgtatctcctctaaactgaacgaa
tccatcaacaagctatgatcaacatcaacaagttcctgaaccagtgtctctgtaagctatctgatgaactccatg
atcccgtagcgtgttaaacgtctggaggacttcgatgcgtctctgaagacgcctgctgaatacatttacgac
aacgctggcactctgatcggtcaggttgatcgtcgaaggacaaagtgaacaataccttatcgaccgacatccct
tttcagctcagtaaatatgtcgataaccaacgcctttgtccactctagaagcaCACCATCATCACcccatcac
catcaccat

[0990]

[0991] 서열식별번호: 4 - rLH_N/A의 폴리펩티드 서열

MEFVNKQFNKYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNKIWVPERDFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYIDS
TYLSTDNEKDNLYLKVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPIFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGEVNLNLRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYEEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYNKKFKDIASLNLKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLEDSTSGKFSVDKLFKDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDAVKF
INIVPKVNYTIYDGNLRLNTLANFNGQNTIINNMFNFKLNFTGLFEFYKLLCVDGIIITSKTKSDDDDKNKAL
NLQCIKVNWNDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNENPENISLENSSDI
QGLELMPNIERFPNGKGYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFFALVSYIANKVLTVQTDINALSKRNEKWDEVYKIYITNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNGYTEEEKNINFINIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRDKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSLTLEAHHHHHHHHHH

[0992]

[0993] 서열식별번호: 5 - rL/A의 뉴클레오타이드 서열

ATGCCATTTCGTCAACAAGCAATTCAACTACAAAGACCCAGTCAACGGCGTCGACATCGCATACATCAAGATTCCG
AACGCCGGTCAAATGCAGCCGGTTAAGGCTTTAAGATCCACAACAAGATTGGGTTATCCCGGAGCGTGACACC
TTCACGAACCCGGAAGAAGGCGATCTGAACCCGCCACCGGAAGCGAAGCAAGTCCCTGTGAGTACTACGATTTCG
ACGTACCTGAGCAGCGGATAACGAAAAGATAACTACCTGAAAGGTGTGACCAAGCTGTTGCAACGTATCTACAGC
ACGGATCTGGGTCGCGATGCTGATACTGCTGCGGTATCCCGTCTGGGGTGGTAGCACGATTGACACC
GAAGTGAAGGTTATCGACACTAACTGCATTAACTGTTATTAACCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAGCTGAAT
CTGGTCATCATTTGGCCCGAGCGCAGACATTATCCAATTCGAGTGCAAGAGCTTTGGTCACGAGGTTCTGAATCTG
ACCCGCAATGGCTATGGTAGCACCCAGTACATTCTGTTTTTCGCGGATTTTACCTTCGGCTTTGAAGAGAGCCTG
GAGGTTGATACCAATCCGTTGCTGGGTGCGGGCAAATTCGCTACCGATCCGGCTGTCACGCTGGCCCATGAACGT
ATCCACGCGAGGCCACCGCTGTACGGCATGCCATCAACCAACCGTGTGTTCAAGGTTAATACGAATGCATAC
TACGAGATGAGCGGCCTGGAAGTCAGCTTCGAAGAACTGCGCACCTTCGGTGGCCATGACGCTAAATTCATTGAC
AGCTTGCAAGAGAATGAGTTCGGTCTGTACTACTATAACAAATTCAAAGACATTGCAAGCACGTTGAACAAGGCC
AAAAGCATCGTTGGTACTACCGCGTCTGTCAGTATATGAAGAATGTGTTTAAAGAGAAGTACCTGCTGTCCGAG
GATACCTCCGGCAAGTTTAGCGTTGATAAGCTGAAGTTTGACAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTACACC
GAGGAACTTTGTGAAATTTCTTCAAGTGTGAATCGTAAACCTATCTGAATTTTGACAAAGCGGTTTTCAAG
ATTAACATCGTCCGAAGGTGAAGTACACCATCTATGACGTTTTAACCTGCGTAACCAACCTGGCGGCGAAC
TTTAAAGCTCAGAAATACGGAATCAACAACATGAATTTACGAAGTTGAAGAAGTTACGGGTCTGTTCGAGTTT
TATAAGCTGCTGgtctagaagcaCACCATCATCACcccatcaccatcaccat

[0994]

[0995] 서열식별번호: 6 - rL/A의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNKIWVIPERDFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGYSRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYEYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLEDTSKGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLNRTNLAANFNGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLGLEAHHHHHHHHHH

[0996]

[0997] 서열식별번호: 7 - rH_c/A의 뉴클레오티드 서열

ATGCATCATCACCATCACCACAAAAACATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTG
ATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAG
ATCCAGCTGTTTAATCTGGATCGAGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACCTCCATGTAC
GAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTGCGATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACT
ATCATCAACTGTATGGAGAACACAGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACATATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAG
GACACCAAGAGATCAAGCAGCGCGTGTCTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGT
TGGATCTTCGTGACCATTAACGAATAACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAG
AAACCGATTAGCAACCTGGGTAATATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATGGACGGTTGCCGCGATACC
CATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTAT
GACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATG
CTGAACCTGTATGATCCGAACAATATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGT
CCGCGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTACCTGAACCTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAG
AAATATGCCAGCGGCAACAAGATAACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCTGGAAGAAT
AAAGAGTACCGTCTGGCGACCAACGCTTCGCAGCGGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGAT
GTCGGTAATCTGAGCCAAGTCTGTGGTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACTAACAGTGCAAGATGAAC
CTGCAAGACAACAATGGTAACGACATCGGCTTTATTTGGTTTCCACCAGTTCAACAATATTTGCTAAACTGGTAGCG
AGCAATTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGAT
GATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG

[0998]

[0999] 서열식별번호: 8 - rH_c/A의 폴리펩티드 서열

MHHHHHHKNIINTSILNLRYESNHLIDLRSYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMY
ENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSILNYGEI IWTLQDTQEIQRVVFKYSQMINISDYINR
WIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLY
DNQSNISILKDFWGDYLDQYDKPYMLNLYDPNKYVDVNNVIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIK
KYASGNKDNIVRNNDRVYINVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNCKKMN
LQDNNNGNDIGFIFGHQFNNAKLVASNWNRYNQIERSSRTLGCSEWEIFVDDGWGERPL

[1000]

[1001] 서열식별번호: 9 - rBoNT/B(0)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTGACGATTAACAACCTTCAACTACAACGACCCGATTGACAACAACAACATTATCATGATGGAACCGCCG
TTTGACACGCGGCACGGGCCGTTATTACAAAGCGTTTAAATCACCAGTCGTATTGGATTATCCCGGAACGCTAC
ACGTTTGGTTATAAACCCGGAAGACTTCAACAAAAGCTCTGGCATCTTCAACCGTGATGTTTGCGAATACTACGAT
CCGGACTACCTGAACACCAACGATAAGAAAAACATTTTTCTGCAACCGATGATCAAACCTGTTCAATCGCATTA
AGCAAAACCGCTGGTGAAAACTGCTGGAAATGATTATCAATGGCATCCGTATCTGGGTGATCGTCGCGTGCCG
CTGGAAGAATTTAACACCAATATCGCGAGTGTTACGGTCAACAACTGATTTCCAATCCGGGTGAAGTCGAACGT
AAAAAAGGCATCTTCGCCAACCTGATCATCTTCGGCCCGGGTCCGGTGCTGAACGAAATGAAACCATGATATC
GGTATTCAGAACCATTTCGCTCAGCGGAAGGCTTCGGCGGTATTATGCAAAATGAAATTTGCCCGGAATATGTG
TCGGTTTTCAACAATGTTTCAAGAAAAAAGGTGCAAGCATCTTAAATCGTCGCGGCTATTCTCTGATCCGGCT
CTGATCCTGATGCACCAACTGATTTATGTGCTGCACGGCCTGTATGGTATCAAAGTGGATGACCTGCCGATCGTT
CCGAACGAGAAAAATTTTTCATGCAGAGCACCGACGCAATTCAAGCTGAAGAACTGTATACGTTTGGCGGTGAG
GACCCGTCTATTATCACCCTGAGCAGCAGCAAAAGCATCTACGATAAAGTCTGCAAACTTTCTGGCATTTGTT
GACCGCCTGAATAAGTCTCTGGTGTATCTCTGATCGGAACATCAACATCAACATCTACAAAAACAAATTCAAA
GACAAATACAAATTCGTTGAAGATTCTGAAGGCAATATAGTATTGACGTCGAATCCTTTGATAAACTGTACAAA
AGTCTGATGTTTGGTTTACCGAAACGAACATCGCGGAAAACTACAAATCAAACCCGCGCTCCTATTTACG
GACTCTCTGCCGCGGTTAAATCAAAATCTGCTGGATAACGAAATTTATACGATCGAAGAAGGTTTCAACATC
AGCGATAAAGCATGGAAAAAGAAATACCGTGGCCAGAATAAAGCAATCAACAAACAGGCGTATGAAGAAATAGT
AAAGAACATCTGGCGGTCTACAAATTCAGATGTGCAAAATCCGTGAAAGCCCCGGGTATTGTATCGATGTTGAC
AATGAAGACCTGTTTTTCATCGCCGATAAAAAACAGTTTTTCCGATGACCTGTCAAAAAATGAACGCATCGAATAC
AACCCCAATCGAACTACATCGAAACGATTTCCCGATCAACGAACCTGATTCGGATACGGACCTGATTAGTAAA
ATCGAATGCGGTGAGAAAAACCGAATCGTGACGGAATTTAATGTTGATGTCCCGGTGTATGAAAAACAGCCG
GCAATTAAGAAAAATTTTACCGATGAAACACGATCTTCCAGTACCTGTACAGCCAAACCTTTCCGCTGGACAT
CGCGATATCTCTGACGAGTTCCTTTGATGACGCACTGCTGTTGAGCAACAAAGTGTACTCCTTTTCTCAATG
GATTACATCAAAACCGCTAACAAAGTGGTTGAAGCGGGCCTGTTTGGCGGTTGGGTGAAACAGATCGTTAACGAT
TTCTGTCGAGGCAACAAAAAGTAAACAGATGGATAAAATGCTGATATCTCCTGATTGTCCCGTATATTTGGC
CTGGCCTGAATGTGGGTACGAAACCGGCAAGGCAATTTTGAACCGCCTTCGAAATTCGAGGCGCTTCAATC
CTGCTGGAATTTATTCGGAACTGCTGATCCCGGTGCTGGGTGCGTTCTCTGCTGGAATCTTACATCGACAACAAA
AACAAAATCATCAAAACCATGTAAACGCGCTGACGAAACGTAACGAAAAATGGTCAGATATGTACGGCCTGAT
GTTGCCAGTGGCTGAGCACCGTCAACACGCAATTTTACACCATCAAAGAAGGTATGTACAAAGCGCTGAATTA
CAGGCGCAAGCCCTGGAAGAAATCATCAATACCGCTACAACATCTACAGCGAAAAAGAAAAATCTAACATCAAC
ATCGACTTAATGATATCAACAGCAACTGAACGAAGGTATCAACAGGCAATCGATAACATCAACAACTTCATC
AACGGCTGCTCAGTGCTGATCTGATGAAGAAAAATGATCCCGCTGGCTGTTGAAAAATGCTGGATTTTGACAAC
ACCCTGAAGAAAAACCTGCTGAACTACATCGATGAAAAACAACTGTACCTGATCGGCTCAGCCGAATACGAAAA
TCGAAAGTGAACAAATACCTGAAACCATCATGCCGTTTACCTGAGTATTTACACCAACGATACGATCCTGATC
GAAATGTTCAACAAATACAACTCCGAAATTTCTGAACATATTTATCCTGAACCTGCGTTACAAAGACAACATCTG
ATCGATCTGAGGGCTATGGTGCAAAAGTTGAAGTCTACGACGCTGTCGAACCTGAACGATAAAAAACCAATTCAAA
CTGACCTCATCGGCTAACTCAAAATTCGTTGACGCGAAGCAACAAACATCATCTTCAACTCGGTCTTTCTGGAC
TTCAGCGTGTCTTTCTGGATTGCGATCCCGAAATATAAAATGATGGCATCCAGAACTACATCCATTAACGAATAC
ACCATCATCAACTGTATGAAAAACACAGTGGTTGGAATTTCCATCCGTGGCAACCGCATTATCTGGACCTG
ATTGATATCAATGGTAAAAACGAAAGCGGTGTTTTCGAATACAACTCCGTGAAGATATCTCTGAATACATCAAT
CGCTGGTTTTCTGCGTACCATACGAAATCTGAACAAATGCGAAAAATCTATATCAACGGCAAACTGGAAGTAAT
ACCGACATCAAGATATTCGTGAAGTTATCGCCAACGGTGAAATCATCTTCAAACCTGGATGGCGACATCGATCGC
ACCGATTCATTTGGATGAAATACCTTCCATCTTCAACACGGAACCTGAGTCAGTCCATATCGAAGAACGCTAC
AAAATCCAATCATACTCGGAATACCTGAAAGATTTCTGGGGTAACCGCTGATGTACAACAAAGAATACTACATG
TTCACGCGGGCAACAAAACTCATACATCAAACTGAAAAAGATTCGCGCGGTGGGTGAAATCCTGACCCGTAGC
AAATACAACGAACCTGTAATACATCAACTATCGCGATCTGATATTGGCGAAAAATTTATATTCGTCGCAAA
AGCAACTCTCAGAGTATTAATGATGACATCGTGGCTAAAGAAGACTACATCTATCTGGATTTCTTTAATCTGAAC
CAAGAATGGCGGTTTATACCTACAAATCTTCAAAAAAGAAAGAGAACTGTTCTGGCCCCGATTAGCGAC
AGCGATGAATTTTACAACACCATCATGATCAAGAAATACGATGAACAGCGACGTATAGTTGCCAACTGCTGTTT
AAAAAAGACGAAGAAATCCACCGATGAAATGGCCCTGATGGTATCCACCGTTTCTATGAAAGCGGTATCGTTTT
GAAGAATACAAAGATTAATCTCTGATCTCTAAATGGTATCTGAAAGAGTCAAACGCAACCGTACACCTGAAA
CTGGCGTCAACTGCAATTTATCCCGAAAGACGAAGGCTGGACCGAA

[1002]

[1003] 서열식별번호: 10 - rBoNT/B(0)의 폴리펩티드 서열

MPVTINNENFYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRYYKAFKITDRIWIIPERYTFGYKPEDFNKSSGIFNRDVCEYYD
PDYLNNTDKNKIFLQTMIKLFNRIKSKPLGEKLLEMIINGIPYLGDRRVPLEEFNTNIASVTNKLISNPGEVER
KKGIFANLIIFGPGPVLNENETIDIGIQNHFASREGFGGIMQMKFCPEYVSFVFNQENKGASIFNRRGYFSDPA
LILMHQLIYVLHGLYGIKVDLLPIVPNEKKFFMQSTDALQAEELYTFGGQDPSIITPSTDKSIYDKVLQNFGRIV
DRLNKVLVCSIDPNININIKYKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLYKSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFS
DSLPPVKIKNLLDNEIYTIIEGFNISDKDMEKEYRGQNKAINKQAYEEISKEHLAVYKIQMCKSVKAPGICIDVD
NEDLFFIADKNSFSDLSKNERIEYNTQSNYIENDFPINELILDLDLISKIELPSENTESLTDFNVDPVVEKQF
AIKKIFTDENTIYQYLYSQTFFLDIRDISLTSSFDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVND
FVIEANKSNTMDKIADISLIVPIYGLALNVGNETAAGNFENAFIAGASILLEFIPELLI PVVGAFLLSYIDNK
NKIIKTIDNALTKRNEKWSMDYGLIVQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEEIIKYRYNIYSEKEKSNIN
IDFNDINSKLEGINQAINNINNFINGCSVSYLMKKMIPLAVEKLLDFDNTLKKNLNLYIDENKLYLIGSAEYK
SKVNKYKLTIMPFDSLIVYNDTILIEFMFNKYNSEILNNIILNLRKDNLLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFK
LTSANSKIRVTQGNQIIFNSVFLDFSVFWIRIPKYKNDGQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWT
LIDNGKTSVFFFEYINREDISEYINRWFFVTITNNLNAKIYINGKLESNTDIDKIDREVIANGEIIFKLDGDI
TQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEYKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRS
KYNQNSKYINRYDLIYGEKFIIRKNSNSQSIINDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRYTYKYFKKEEEKFLFAPISD
SDEFYNTIQIKKEYDEQPTYSCQLFLFKDEESTDEIGLIGHRFYESGIVFEEYKDYFCISKWYLVKEVKKRPYNLK
LGCNWQFIPKDEGWTE

[1004]

[1005] 서열식별번호: 11 - rBoNT/C(0)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGATCACGATTAATAATTTCAACTATAGCGATCCGGTGGACAATAAGAATATTCTGTATCTGGATACTCAT
CTGAATACGCTGGCTAACGAACCGGAGAAAGCGTTCGGCATCACAGGCAACATCTGGGTATTCCCGATCGCTTT
TCACGCAACAGCAACCTAATCTGAACAAACCTCCTCGTGTACCAGTCCTAAATCCGGTTATTACGACCCAAAC
TATCTGAGTACGGATAGCGATAAAGATCCCTTTCTGAAAGAGATCATTAAAGTGTCAAACGCATTAACTCTCGC
GAAATTGGGGAAGAGCTGATCTATCGGCTTTTCGACAGATATCCCGTTCCAGGTAAACAATAATACCCCGATTAA
ACTTTCGACTTTGATGTTGATTTCAATCTGTGGATGTGAAAACGCGTCAAGGCAATAATTTGGGTGAAAACCTGGT
AGCATTAACCCGAGTGTAAATATCACAGGTCCCGTGAGAACATCATCGACCCGGAAACCTCTACCTTCAAGCTG
ACGAACAACACGCTTTGCTGCACAGGAAGGGTTTGGTGCCCTGTCAATCATTTCCATCTCACCGCGTTTCATGTTA
ACCTACTCCAATGCCACAAATGATGTTGGCGAAGGACGTTTTCAGCAATCAGAATTTTGCATGGACCCCAATTCTC
ATTCTGATGgCaCGCTGAACaATGCGATGCACAACCTGTATGGCATTGCTATTCCAAACGATCAAACCATTAGC
TCCGTTACCAGTAATATCTTCTATAGCCAGTATAATGTCAAATTTGGAGTATGCCGAAATTTACGCCTTTGGAGGC
CCGACCATTTGACCTGATTCGAAATCTGCACGCAATACTTCGAAGAAAAGGCGTTAGATTACTATCGCAGCATC
GCGAAACGCGCTGAACCTCGATTACCACGGCCAATCCGTCGTCGTTCAACAAATACATTGGTGAATATAAACAGAAA
CTGATTTCGCAAAATATCGGTTTGTCTAGAAAAGCTCTGGTGAAGTGACTGTAAACCGCAACAAATTTGTGAACTC
TACAACGAGTTGACCCAAATCTTTACCAGTTTAACTACGCAAGATCTATAACGTACAGAACCGCAAGATTTAT
CTTAGCAATGTATACACACCGGTTACTGCGAACATCTTAGACGCAATGTGTATGATATTAGAATGGCTTTAAC
ATCCGGAATCAATCTGAACGTTCTGTTTATGGGCCAGAACCTGAGTCGTAATCCAGCACTGCGTAAAGTGAAC
CCGGAATATGCTCTACTTGTGTTTACCAAATTTTGCACAAAGCGATTGATGGCGCTCTCTATAACAAACG
CTGGATTGTCTGTGAGTTACTTGTGAAGAACTGATTTACCCTTCATTGGGGATATCTCCGACGTGAAAACCGAT
ATCTTCTCGCGCAAGACATTAATGAAGAAACGGAAGTCACTATTACCCGACATGTGAGCGTTGATCAGGTG
ATTTTATCGAAGAACCTCCGAACATGGTCAGTTGGATTGCTGTACCTAGCATTGACTCGGAGAGTGAAATC
CTTCCGGCGGAAATCAAGTGTGTTTACGACAAACCTACCCAAATGTTGATTATTGAATTTCTATTACTACCTG
GAATCTCAGAAATTGAGCGCAATGTGAAGATTTTACGTTTACACGCTCCATTGAGGAAGCGGTGGATAATAGC
GCGAAAGTGTATACGTATTTCCCTACCTTGGCGAATAAAGTAAATGCTGGTGTCCAGGGAGGCTTATTTCTGATG
TGGCGCAATGATGTGGTAGAAGATTTTACGACCAATATTTGCGTAAGGACACCTTAGATAAAATAGCGATGTT
AGCGCCATCTGCTATTTTGGCCGCACTGAATATCTGCAACTCTGTCGCTCGCGGAACTTCACCGAAGCA
TTTTCGGGTGACCGGGTTACTATTCTGTTGGAAGCCTTTCCGGAGTTTACTATTCGGGCGCTGGGTGCGTTTGTG
ATTTATTGAAAGTACAAGAACGCAATGAAATATCAAACCATCGATAATTGCCTGGAACAACGCATTAAACGC
TGGAAGGATTCTTATGAATGGATGATGGGCACCTGGTTATCCCGTATTATCACACAGTTTAAACAACATCTCGTAT
CAGATGTACGATTCTGAACTGAACAGCAAGCGGCGATCAAAGCCAAGATCGACTTAGAATACAAGAAATATTCA
GGTAGCGATAAAGAGAAATATAAAGCCAGGTTGAAACCTGAAGAACTCTCTGGATGTCAAATTTTCAAGGCT
ATGAACAACATTAACAAATTTATCCGCAATGTAGCGTCACGTATCTGTTTAAAAACATGCTCCCGAAAGTGATT
GATGAGCTCAACGAGTTTGTATCGCAACACAAGGCCAAACTGATTAACCTGATTGATAGTCACAATATTATTTTA
GTCGGTGAAGTTGACAAGCTGAAGGCTAAGGTCAATAACAGCTTTCAGAACACTATTCGGTTTAAATTTTCTCC
TATACGAACAATAGTCTGCTGAAAGACATTATCAACGAATACTTCAACAATATTATGACAGCAAAATTTCTGAGC
CTGCAGAACTCGTAAGAAATAGCTGATACCAAGTGGATATAATGCGGAAGTCTCAGAAGAGGGTGATGTACAG
CTGAACCCGATCTTTCCGTTGCACTTTAACTGGGGTCTAGTGGTGAAGATCGCGGTAAAGTATCGTTACCCAA
AACGAGAACATTTGTGTATAACAGCATGTACGAGAGTTTCTCAATTTCTTTCTGGATTTCGCATCAATAAATGGGTT
TCTAATTTGCTGGCTTATACCATATTGATAGCGTCAAAAACAACTCGGGCTGGTTCGATTGGCATTATTAGCAAC
TTTCTGGTGTGTTTACCCTGAAACAGAATGAGGATTCGGAACAGAGCATTAACCTTCTCCTACGACATCAGCAACAAT
GCACCAGGTATTAACAAATGGTCTTCTGTAACGGTGACGAACATATGATGGGCAATATGAAATCTCATTAAC
GGGAAACTTATCGACACCATTAAGTGAAGAGCTTACTGGGATCAATTTTAGTAAAACCATTACCTTTGAGATC
AACAAAATTCGGGACCGGCTCTGATTACCTCCGATTCCGATAATATCAATATGTGGATTTCGCGACTTTTATATC
TTCGCCAAAGAAGCTTGATGGCAAGATATCAACATTTTGTTTAATTCCCTGCAGTATACCAATGTCGTTAAGGAC
TATTTGGGCAATGATCTCCGCTACAATAAAGAACTACATGTTAACATCGACTATCTCAATCGCTACATGTAT
GCTAACTCGCTCAATTTGTGTTTAAACACACGCTCGTAACAACAACGATTTTAAACGAAGGTTATAAAATCATTATC
AAACGGATCCCGCGCAATACGAACGATCTCGTGTGTCGGTGGCGGTGACATCTGTATTTCGACATGACGATTAAT
AATAAAGCGTACAATCTGTTTCATGAAGAACGAACCATGTACGCCGATAACCATTCACCTGAAGATATCTACGCA
ATCGGACTTCGCGAACAGACCAAGACATTAAACGACAACATCATCTTTCAGATTCAACCGATGAATAATACCTAC
TACTATGCTCCAGATCTTCAAAAGTAAATTTCAACGGCGGAAACATTTCAAGGATTTGCTCAATCGGCATTTAT
CGGTTCCGGTTAGGTGGTGTGTTGTTATCGTCACAACCTACCTGTTCCACAGTGAACAAGGCAACTATGCATCG
CTCTTAGAAAGCACATCTACGCATTGGGGTTTTGTGCCAGTCAGTGAA

[1006]

[1007] 서열식별번호: 12 - rBoNT/C(0)의 폴리펩티드 서열

MPITINNFNYSYDVPDKNILYLDTHLNTLANEPEKAFRITGNIWVIPDRFSRNSNPNLNKPVRVTSFKSGYYDPN
YLSTDSKDPFLKEIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIPFPGNNNTPINTFDVDVDFNSVDVKTRQGNWVKTG
SINPSVITGPRENIIDPETSTFKLTNNTFAAQEGFGALSIIISIPRFLMTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPIL
ILMGTLLNMAHNLGYIAIPNDQTISSTVSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLPKSARKYFEEKALDYYSI
AKRLNSITTANPSSFNKYIEYKQKLIRKYRFVVESSGEVTVNRNKFVELYNELTQIFTEFNKYAKYINVQNRKIY
LSNVYTPVTANILDDNVYDIQNGFNI PKSNLNVLFMGQNL SRNPALRKVN PENMLYLFTKFCHKAI DGRSLYNKT
LDCRELLVKNTDLPFIGDISDVKTDIFLRKDINEETEVIYYPDNVSVQVILSKNTSEHGQLDLLYPSIDSESEI
LPGENQVFYDNRNTQNVYDLSNYYLESQLSDNVEDFTFTRSIEEALDNSAKVYTYFPTLANKVNAGVQGGFLFM
WANVDVEDFTTNI LRKDTLDKISDVSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFVTVTILLEAFPEFTIPALGAFV
IYSKVQERNEI IKTIDNCLEQRIKRWKDSYEWMMGTWLSRIITQFNNI SYQMYDSLNYQAGAIKAKIDLEYKKYS
GSDKENIKSQVENLKNLSLVKISEAMNNINKFIRECSVTYLFKNMPLPKVIDELNEFDNRNTKAKLINLIDSHNII
L VGEVDKLKAKVNNFSQNTIPFNIFSYTNNSLLKDIINEYFNNINDSKILSLQNRKNTLVDTSGYNAEVSEEGDVQ
LNPFPFDFKLGGSEDRGKVIQTQENIIVNSMYESFSISFWIRINKWVSNLPGYTIIDSVKNNSGWSIGIISN
FLVETLKQNEDEQSINFSDISNNAPGYNKWFFVTVTNNMMGMNKIYINGKLIDTIKVKELTGINFSKTITFEI
NKIPDTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAKELDGKDINILFNSLQYTNVVKDYWGNLDRYNKEYYMVNIDYLNRYMY
ANSRQIVNTRRNNNDNFEGYKIIIKRIRGNTNDRVRGGDILYFDMTINNKAYNLFMKNETMYADNHSTEDIYA
IGLREQTKDINDNII FQIQPMNNTYYASQIFKSNFNGENISGICSGTYRFRLLGGDWYRHNLYLPTVKQGNYS
LLESTSTHWGFVPVSE

[1008]

[1009] 서열식별번호: 13 - rBoNT/E(0)의 뉴클레오티드 서열

atgccgaaaatcaactcttttcaactacaacgacccgggttaacgacccgtaccatcctgtatatcaaacgggtggt
tgcaggagttctacaatctttcaacatcatgaaaaacatctggatcatcccggaacgtaacgttatcggtaac
accocgaggaacttccacccgcgacccctctctgaaaaacgggtgactcttcttactacgacccgaactacctccag
tctgacgaagaaaaagacgggttctctgaaaaatcggttacaaaaatcttcaaccggtatcaacaacaacctgtctggt
ggtatcctgctggaagaactgtctaaagctaaccggtacctgggttaacgacaaccccggaacaacaggttccac
atcgggtgacgcttctgctgttgaatcaaattctctaacgggttctcaggacatcctgctgcccgaacgtttatcatc
atgggtgctgaaccggacgtgttctgaaaccaactcttctaactctctctcgtaacaactacatgcccgtctaac
cacgggttctcggttctatcgctatcggttaccttctctccggaatactcttccggttcaacgacaacagcatgaac
gagttatccaggacccggctctgacccgtgatgcaccaactgatctactctctgcacgggtctgtacgggtgctaaa
gggtatccacacaaaatacaccatcacccagaaaacgaaacccgctgatcaccaacatccgtgggtaccaacatcgaa
gagttcctgaccttccggtggtacccgacgtgaacatcatcacctctgctcagttctaacgacatctacaccaacctg
ctgggtgactacaaaaaactcgcttctaaactgtctaaagttcagggttcttaaccgctgctgaaccggtacaaa
gacgttcttcgaagctaaatacggctctggacaaagacgcttctgggtatctactctgttaacatcaacaaattcaac
gacatcttcaaaaaactgtactctttccacggagttcgacctggcgaccaaattccagggttaaatgcccgtcagacc
tacatcggtcagtaacaatacttcaaacgtgtctaactgctgaacgactctatctacaacatctctgaaggttac
aacatcaacaacactgaagtttaacttccggtggtcagaacgctaacctgaaccgctgctatcatccccgatcacc
ggctggtgctggttataaaaaatcatccggttctctgcAAGAATATTGTAAGCGTTAAAGGAATAAGAAAAAGTATC
tgatcgaaatcaacaacgggtgaactgttctctggtgcttctgaaaaactcttacaacgacgacaacatcaacacc
ccgaagaaatcgacgacacgggttaccttaacaacaactacgaaaaacgacgtggaccaggttatcctgaacttc
aactctgaatctgctccgggtctgtctgacgaaaaactgaacctgacctccagaaacgacgcttacatccgaaa
tacgactctaacgggtacctctgacatcgaaacgacgacgttaacgaactgaacgttttcttctacctggacgct
cagaaggttccggaagggtgaaaaaacgttaacctgacctcttctatcgacacccgctctgctggaacagccgaaa
atctacaccttcttctctctgagttctcatcaacaacggttaacaaacccggttcaggctgctctgctggttcttctg
attcagcaggttctggttgacttcaccacggagctaaccagaatctaccgttgacaaaatcgctgacatctct
atcgttcttccgtacatcggtctggtctgaacatcggttaacgaagctcagaaggttaacttcaagacgctctg
gaactctcgggtcgtggtatcctgctgagttcgaacccggaactgctgatcccgacctcctggttttaccatc
aaatcttctcgtggttcttctgacaacaaaaacaaagttatcaagctatcaacaacgctctgaaagaaacgtgac
gaaaaatggaaagaagtttactcttctatcggttcttaactggatgaccaaatacaacccagttcaacaaacgt
aaagaacagatgtaccaggctctccgaaccagggttaacgctatcaaacctcatcgaatctaaatacaactct
tacaccctggaaagaaaaaacgaactgaccaacaatacgacatcaaacagatcgaaaaacgaactgaaccgaaa
gttctctatcgctatgaacaacatcgacccgttctctgacgaatcttctatctcttacctgatgaacatcatcaac
gaagttaaaatcaacaacgtcggtgaatacgacgaaaaacgttaaaacctacctgctgaactacatcatccagcac
gggtctatcctgggtgaatctcagcagggaactgaactctatggttacggacacccctgaacaaactctatccggttc
aaactgtcttcttacaccgacgacaaaatcctGATCTCTTACTTCAACAAATCTTTAAACgcATTAAGAGTTCA
TCGGTTctgaatATGCGGTACAAAAATGATAAAatATGTCGATACTTCTGGATATgatAGCAATATCAACATTAAC
GGCGACGTGTATAAATATccgACAAATAAAAACCAAGTTTGGGATATATAACGACAAGctgTCGGAGGTCAATatt
TCTCAAAACGACTatATCattTACGATAATaaaTATAAAACCTTAGCATTAGTtttTGGGTtctgATACCTAAT
tatGACAAATAaaattGTAATGTGAATAACGAGTATACCATTATAAACTGTATGcgGACAAATAACAGTGGTTGG
AAGGTATCGctgAACCAATGAGATTATCTGGACCctgacGATAATgcaGGTATAAACCGAAACTGGCTTTT
AACTATGGAACCGCAATGGGATCTCAGATTACATTaataaaaTGGatttttGTTaccATTACGAACGATcgCTTA
GGCGACTCAAACTTTATATTAATggcAATctgATAGATCAGAAATCAATCTTAAATTTGGGCAATATTCTATGTC
TCTgataACATCTTGTTCAAGATCGTTAATTGCAGTTACACTcgtTATATTGGCATTCTGTTACTTTAATATCTTC
tataaaGAActgACGAGACGGAAATCagACTCTGTATTCAACGAGCCCAATACTAATATATTGAAAGATTTT
TGGGGTAACTATCTTTTATATGATAAGAAATACTATCTCCTGaatGTATTGAAGCCAAACAAATTTCTAGATAGA
CGCAAGGATAGCACATTAAAGTATCAACAATATCAGATCTACTATActgttaGCAAATCGCCTcTACTCCggtATT
AAAGTGAAGATTcagCGGGTTAATAACTCCAGTACCAATGATAATCTGGTCCGTAAGAACGATCAGGTATACATC
aatTTCGTGCGGAGCAAACTcatCTCTCCCGCTTTACGCCgatACAGCTACGACAAACAAGGAAAAACCATA
AAAATTTCCAGTCCGGAAACAGATTCAATCAAGTAGTTGTAATGAACCTCTGTGGGTaatAATTTGTACGATGAAC
TTTaaGATAACAATGGGAACAATattGGACTTTTGGGCTTcAAAGCCGACACAGTGGTGGCGTCCACCTGGTAT
TACACGcacATGcgGACCATACGAATTGAAACGGTTGCTTCTGGAACCTTTATCTCGGAAGaaCACGGGTGGCAA
GAAAAA

[1010]

[1011] 서열식별번호: 14 - rBoNT/E(0)의 폴리펩티드 서열

MPKINSFNYPNDPVNDRTILYIKPGGCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIGTTPQDFHPPTSLKNGDSSYYDPNYLQ
SDEEKDRFLKIVTKIFNRINNNLSGGILLEELESKANPYLGNDNTPDNQFHI GDASAVEIKFSNGSQDILLPNV
MGAEPDLFETNSSNISRNNYMPNSNHGFGSIAIVTFSPSEYSFRFENDNSMNEFIQDPALTLMHQLIYSLHGLYGAK
GITTKYITITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIIITSAQSNDIYTNLLADYKKIASKLSKVQVSNPLNPNYK
DVFEAKYGLDKDASGIYSVNINKFNDFKKLYSFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQYKFKLSNLLNDSIYNI
SEGYNINNLKVNFRGQANLNPRIITPTIGRGLVKKIIRFCKNIVSVKGIRKSI CIEINNGELFFVASSENSYNDNINT
PKEIDDTVTSNNNYENDLDQVILNFNSSEAPGLSDEKLNLTIQNDAYIPKYDSNGTSDIEQHDVNLNLFVYLD
QKVPEGENNVNLTSSIDTALLEQPKIYTFFSSEFINNVNKPQAAALFVSWIQQVLVDFTTEANQKSTVDKIADIS
IVVPYIGLALNIGNEAQGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLGSSDNKNKVIKAINNALKERD
EKWKEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNAIKTIIESKYNSYTL EEKNELTNKYDIKQIENELNQK
VSIAMNNIDRFLTESSISYLMKLINNEVKINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGESQQELNSMVTDTLNN
SIPFKLSSYTDKILISYFNKFFKRIKSSSVLNMRYKNDKYVDTSGYDSNININGDVYKYPTNKNQFGIYNDKLSEVNI
SQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIVNVNNEYTIINCMRDNNSGWKVS LNHNIEIWTLQDNAGINQKLAF
NYGNANGISDYINKWIFVTITNDRLDQSKLYINGNLIDQKSI LNLGNIHVSDNIFLKI VNCYSYTRYIGIRYFNIF
DKELDETEIQTLYSNPNNTNLIKDFWGNLYLLYDKEYLLNVLKPNNFIDRRKDSTLSINNIRSTILLANRLYSGI
KVKTQRVNSSSTNDNLVRKNDQVYINVFASKTHLFLYADTATTNKEKTIKISSSGNRFRNQVVMNSVGNCTMN
FKNNNGNIGLLGFKADTVVASTWYIYTHMRDHTNSNGCFWNFIS EEHGWQEK

[1012]

[1013] 서열식별번호: 15 - rBoNT/F(0)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTGGTCATCAACAGCTTCAACTACAACGACCCAGTAAACGACGACAGCATCCTGTATATGCAAAATCCCG
TATGAAGAGAAGAGCAAGAAGTACTATAAGGCCCTTTGAAATCATGCGCAATGTGTGGATTATTCGGGAGCGTAAT
ACGATTGGTACTGACCCCAAGCGACTTCGATCCACCTGCGTCTTTGGAAAACGGCTCGTCCGCATATTACGACCCG
AATTACCTGACCACCGATGCGGAGAAAGATCGTTATTTGAAAACCCATCAAGCTGTTCAAACGCATTAAACAGC
AATCCGGCAGGTGAGGTCTGCTGCAAGAGATTAGCTACGCAAGCCCTTATCTGGGTAAATGAGCATACGCCCTATT
AACGAGTTTACCCCGGTTACCCGCACTACCAAGCGTTAACATCAAGTCTCGACCAACGTGAAGTCTAGCATTATC
CTGAACCTGCTGGTTCTGGGTGCCGGTCCGGACATCTTCGAAAACCTAGCTACCCGGTGCCTAAACTGATGGAT
AGCGGCGGTGTTTATGACCCGAGCAATGACGGTTTGGCAGCATCAATATCGTGACGTTAGCCCGGAGTACGAG
TACACCTTCAATGATATCAGCGGTGGTTACAATCTCTACCGAGAGCTTCATCGCCGACCCGGCGATCAGCCTG
GCACACCAACTGATCTATGCAATGTCATGGCTTGACGGTGCCCGTGGTGTGACGTATAAAGAGACTATCAAGGTT
AAGCAGGCACCTCTGATGATTGGGAAAAGCCGATTGCGCTGGAAGAGTTCCTGACCTTCGGCGGTCAAGATTTG
AACATCATTACCTCGGCCATGAAAGAGAAAACTTATAACAATTTGCTGGCCAACTATGAAAAGATTGCAACGCGC
TTGTCTCGTGTAACTCCGCTCCGCCGGAATACGACATTAATGAGTACAAGACTACTTTCAATGGAAATATGGC
CTGGACAAAAATGCGGATGGTTCTTATACCGTGAATGAAAACAAATTCATGAAATCTACAAGAACTGTACAGC
TTACCCGAAATCGATCTGGCGAACAAGTTCAAAGTCAATGTCGTAATACCTACTTTCATCAAATATGGCTTCCTG
AAAGTCCCGAACCTGCTGACGATGATCTTACCCTCAGCGAAGGCTTCAACATCGGCAATCTGGCCGTGAAT
AATCGTGGTCAGAACATCAAACCTGAATCCGAAAATCATTGACTCCATCCCAGACAAGGGCCTGGTTGAGAAAATC
GTGAAGTTCTGCAAAAGCGTTATTCGCCGTAAAGGTACGAAAGCACCAGCTCGCTGTGCATTCGCGTTAACAAAC
CGTGAGTTGTTCTTTGTGGCATCTGAAAGCAGCTACAACGAGAACGACATCAACACCCCTAAAGAAATTTGATGAT
ACCACGAACCTGGAATAACAATTCGCAACAATCTGGACGAGGTGATCCTGGATTACAATTCGGAACCATTCGG
CAAATTAGCAATCAGACGCTGAACACCTGGTTCAGGACGATAGCTACGTTCCGCGTTACGACTCCAATGGTACT
AGCGAGATTGAAGAACACAACGTAGTGGACTTGAACGTTTTCTTTTATCTGCACGCCCAGAAGGTTCCGGAGGGC
GAACCAATATTAGCTTACCCTGACCACTGATCGACACCGCGCTGTCTGAGGAGAGCCAAAGTCTACACCTTTTTTCAGC
AGCGAGTTTATCAACACTATTAACAAGCCAGTTCATGCTGCATTGTTTATCTCTTGGATTAAACAGGTGATTCCG
GACTTTACGACGGAGGCGCCAGAAGTCTACCTTCGCAAAAATTCGAGACATCTCCCTGGTTCGTCCTTACGTC
GGCTGGCGTTGAAATTTGCAATGAAGTTCAAAAAGAGAACTTCAAGAGAGCGTTGAGCTGCTGGGTGCAGGC
ATCCTGCTGGAGTTCGTGCCGGAACCTGTTGATCCCGACCATCCTGGTGTTCACCATTAAGAGCTTCATTGGATCC
TCCGAGAATAAGAACCAAGATCATCAAGGCGATCAATAACAGCCTGATGGAGCGTGAAACGAAGTGGAAGAAATC
TATAGCTGGATTGTTAGCAATTTGGCTGACTCGTATTAACACGCAATTCACAAGCGTAAGAGCAAATGTACCAA
GCCCTGCAAAACCAAGTTGACGCCATCAAAACGGTAATTGAATACAAGTACAACAATTACACGAGCGATGAGCGC
AACCGCCTGGAAGCGAATACAACATCAACAACATTCGCGAAGAATTGAACAAGAAAGTGAGCCTGGCGATGGAG
AACATTGAGCGTTTTATCACCGAAGCAGCATCTTTTACCTGATGAAATTTGATTAATGAGGCGAAAGTCTCGAAA
TCGCGTGAGTAGCAGCAAGGTGTGAAAGAGTATCTGCTGGATTACATTAGCGAGCACCGTAGCATCTTGGGTAAAC
TCGGTTACGAGCTGAACGATCTGGTGACCTCTACCTGAACAATAGCATCCCGTTGCAACTGAGCAGCTATACC
AATGACAAAGATTCTGATTCTGATTTCAATAAATGTATAAGAGATCAAGGATAACAGCATCTTGGATATGCGT
TAGCAAAACAATAAGTTTATCGACATTTCTGGTTACGGCAGCAACATTTCCATCAATGGCGATGCTACATCTAC
AGCACCAATCGCAACCAGTTTCGGCATCTACTTAGCAAAACCGAGCGAAGTTAACATCGCACAGAACAAATGATATT
ATTTATAACGGTCGTTATCAAACTTCTCTATCAGCTTTTGGGTCCGATCCCGAAGTACTTCAATAAAGTCAAT
CTGAATTAATGAATACAGATCATCGATGCAATTCGCAATAACAACAGCGGTTGGAATAATCAGCTGAATTACAAC
AAAATTTATTTGGACCTGCAAGATACGGCGGGTAACAATCAGAACTGGTGTTTAACTACACGCAAAATGATCAGC
ATTTCTGACTATATCAACAAGTGGATCTTTGTTACCATCACCATAATCGTCTGGGCAATAGCCGTATTTACATC
AACGGTAACCTGATTGATGAGAAAAGCATCAGCAACCTGGCGGATATTCACGTCAGCGACAACATTTCTGTTCAA
ATTGTTGGTTGTAACGATACCGGTTACGTGGCATCCGTTATTTCAAGGTTTTCGATACGGAGCTGGGTAACG
GAAATCGAAACGTTTACTCTCGATGAACAGATCCGAGCATTCTGAAGGACTTTTGGGGTAACACTTGTCTGTAC
ATAAAGCGTTACTATCTGCTGAATCTGTTGCGCACCGACAAGAGCATTACCCAAAACAGCAATTTCTGAAACATT
AATCGCAACCGCGGCTATACCAAACCGAACATCTTCAGCAATACGCGCTGTATACTGGTGTGAAGTGATC
ATTCTGAAGAACGGTAGCACCGACATTAGCAACACGGACAATTTCTGTCGTAAGAATGACCTGGCGTACATTAAC
TCGCTGGACCGTGATGTCAGATCTGCTGTACGAGACATCAGCATTCGGAACCCGAAAAGATTATCAAGCTG
ATCCGTACCAAGCAACGACGCAACAGCCTGGGTGAGATCATTGTGATGGAGCATTGGTAATAACTGCACGATG
AACTTCCAGAACAAATGGTGGTAATATCGGTCTGCTGGGTTTTACAGCAATAATCTGGTGTCTCCAGCTGG
TACTACAATAACATTCGTAACCAACAGCTTAGCAATGGTTGTTTTGGAGCTTTATCAGCAAGAGCACGGCTGG
CAAGAAAA

[1014]

[1015] 서열식별번호: 16 - rBoNT/F(0)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNNDPVNDTILYMQIPYEEKSKKYYKA FEIMRNWV IIPERNITIGTDP SDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTDDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEI SYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSSTNVKSSII
LNLVLGAGPDI FENSYPVRKLMDSGVDPSNDGFGSINIVTFSPEYETFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHQLIYALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKYDFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRQGNIKLPKIIDSIDPKGLVEKIVKFCKSVIPRKGTKAPRLCIRVNN
RELFFVASSESYNNENDINTPKIEDDTNLNNRYRNLDEVIDYNSETIPQISNQTNLTLVQDDSYVPRYDSNGT
SEIEEHNVDLNVFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIGS
SENKNKIIKAINNSLMERETKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVDAIKTVIEYKNNYTSDER
NRLESEYNINNI REELNKKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNN SIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDNSILDMRYENNKFI DISGYGNSISINGDVYIY
STNRNQFGIYSSKSPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFWVRI PKYFNKVNLNNEYTIIDCIRNNNSGWKISLNYN
KIIWTLQDTAGNNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTITNNRLGNSRIYINGNLIDEKSI SNLGDHVSNDNILFK
IVGNDTRYVGIRYFKVFDTELKTEJETLSYDEPDPSILKDFWGNLYLLNKRYLLNLLRDTKSTQNSNFLNI
NQQRGVYQKNIFRYFTRKLYGVEVYIRKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVVDREYRLYADISIAKPEKIKL
IRTSNNSNLGQII VMDSIGNNCTMNFQNNNGNIGLLGFHSNNLVASSWYNNIRKNTSSNGCFWSFISKEHGW
QEN

[1016]

[1017] 서열식별번호: 17 - rBoNT/A(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAATTCGG
AATGCAGGTCAGATGCAAGCCGGTTAAAGCCTTTAAATCCATAACAAAATTTGGGTGATTCCGGAACGTGATACC
TTTACCBAATCCGGAAGAAGGTGATCTGAATCCGCCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATTATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCAGATAACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACTGTTTGAACGCATTTATAGT
ACCGATCTGGGTGCTATGCTGCTGACAGCATTTGTTCTGGTATTCGGTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAAGTAAAGTTATTGACACCAACTGCATTAATGTGATTGAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTGGTCCGAGCGCAGATATCATTGAGTTTGAATGTAAAAGCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTTAGGTGCAGGTAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCTTGGCACACCAGCTG
ATTTATGCCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCCATTAATCCGAATCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCCTAT
TATGAAATGAGCGGTCTGGAAGTGAGTTTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCTGATGACCAAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAAATGAATTTCCGCTGTACTACTATAACAAATTCAGGATATTGCGAGCACCCCTGAATAAAGCC
AAAAGCATTTGTTGGCACCACCGCAAGCCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCAGCGGTAAATTTAGCGTTGACAACTGAAATTCGATAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGCTGAACCGCAAAACCTACCTGAACCTTTGATAAAGCCGTGTTCAAA
ATCAACATCGTGCCGAAAGTGAAGTATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAA
TTTAATGGTCAGAACACCGAAATCAACAACATGAACCTTTACCAAACTGAAGAAGTTTACCAGGCTGTTTGAATTT
TACAACTGCTGTGTTCTGTTGGCATTATTACAGCAAAACCAAAAGCTGGATAAAGGCTACAATAAAGCCCTG
AATGATCTGTGCAATTAAGTGAATTAATTTGGGACCTGTTTTTACCCGAGCGAGGATAATTTCAACACGATCTG
AACAAAGGCGAAGAAATTACCAGCGATACCAATATTGAAGCAGCGCAAGAAACATTAGCCTGGATCTGATTTCAG
CAGTATTATCTGACCTTCAACTTCGATAATGAGCCGGAATAATCAGCATTGAAACCTGAGCAGCGATATATT
GGCCAGCTGGAATGATGCCGAATATTGAACGTTTTCCGAACGGCAAAAAATACGAGCTGGATAAATACACCATG
TTCATATTCTGCGTCCCAAGAAATTTGAACATGGTAAAGCCGTATTGCACTGACCAATAGCGTTAATGAAGCA
CTGCTGAACCCGAGCGGTGTTTATACCTTTTTTAGCAGCGATTACGTGAAAAGGTTAACAAGCAACCGAAGCA
GCCATGTTTTAGGTTGGGTTGAACAGCTGGTTTATGATTTACCCGATGAACACGCGAAGTTAGCACCCAGGAT
AAAATTCAGATATTACCATTCAGCTCCGCTATATCGTCCGGCATTGAATATTGGCAATATGCTGTATAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATTTTACGCGGTGAGTTATTCTGCTGGAATTTATCCGGAATTTGCCATTCGGTT
CTGGGCACCTTTGCACTGGTGAGCTATATTGCAATAAAGTTCTGACCGTGCAGACCATCGATAATGCACTGAGC
AAACGTAAACGAAAATGGGATGAAGTACCAAGTATATCGTGACCAATGGCTGGCAAAAGTTAACACCCAGATT
GACCTGATTGCAAGAAGATGAAGAAGCACTGGAAAATCAGGCAGAAGCAACCAAGCCATTATCAACTATCAG
TATAACCAAGTACACCGAAGAGAGAAAAATAACATCAACTCAACATCGACGATCTGTCCAGCAAACTGAACGAA
AGCATCAACAAAGCCATGATTAACATTAACAAATTTCTGAACCAAGTGCAGCGTGAAGTATCTGATGAATAGCATG
ATTCGATATGGGTGAACCTCTGGAAGATTTTGAAGCAAGCCTGAAAGATGCCCTGCTGAAATATATCTATGAT
AATCGTGGCACCCTGATGGTCAAGTTGATCGTCTGAAAGATAAAGTGAACAACACCCTGAGTACCGATATTCCT
TTTCAGCTGAGCAAAATATGGGATAATCAGCGTCTGCTGCAACCTTTACCGAATACATTAAGAACATCATCAAC
ACCAAGCATTTGCAACCTGCGTTGATGAAAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCCAGCAAAATCAATATA
GGCAGCAAGGTTAATTCGACCCGATTGACAAAAATCAGATACAGCTGTTTAACTGGAAGCAGCAAAATGAG
GTGATCTCGAAAAACGCCATTGTGTATAATAGCATGTACGAGAATTTCTCGACCAAGCTTTGGATTGCTATCCCG
AAATGCTTTAATAGCATCAGCTGAGCTGAACAACGAGTACACCATTTAATGATGATGGAAAAACAATAGCCGCTGGAAA
GTTAGCTGAATTTATGGCGAAATTTATCTGGACCTGCAGGATACCCAGAAATCAACACGCGTGTGGTTTTCAAA
TACAGCCAGATGATTAATATCAGCAGCATATATCAACCGCTGGATTTTGTGACCATTACCAATAATCGCCTGAAT
AACGCAAGATCTATATTAACGGTCTGATTGACCGAAGAACCGATTAGTAATCTGGGTAATATTATCATGCGAGC
AACAAATCATGTTTAAACTGGATGGTTGTCTGTGATACCCATCGTTATATTGGATCAAGTACTTCAACCTGTTT
GATAAAGAGTTGAACGAAAAAGAAATTAAGACCTGTATGATAACGAGAGCAACAGCGGTATTCTGAAGGATTTT
TGGGGAGATTATCTGCAATGATGACAAACCGTATTATATGCTGAATCTGTACGACCCGAATAAATACGTGGATGTG
AATAATTTGGCATCCGTGGTTATGATGACCTGAAAGGTCGCGTGGTAGCGTTATGACCAACAAACATTTATCTG
AATAGCAGCCTGTATCGCGGAACCAATTCATCATTAAGAGTATGCCAGCGGCAACAAGGATAATATTGTGCGT
AATAATGATCGCGTGTACATTAACGTTGTGGTGAAGAATAAAGAAATATCGCCTGGCAACCAATGCAAGCCAGGCA
GGCGTTGAAAAAATTTGAGTGCCTGGAAATTCGGATGTTGGTAATCTGAGCCAGTTGTTGTGATGAAAAGC
AAAAATGATCAGGGCATACCAACAAGTGCAAAATGAATCTGCAGGACAATAACGGCAACGATATTGGTTTTATT
GGCTTCCACAGTTCAACAATATTGCGAAACTGGTGTGAAGCAATTTGGTATAATCGTCAGATTGAACGTAGCAGT
CGTACCCTGGGTTGTAGCTGGGAATTTATCCCTGTGGATGATGTTGGGGTGACGTCGCTGGAAAACCTGTAT
TTTCAAGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTA

[1018]

[1019] 서열식별번호: 18 - rBoNT/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNKIWVIPERDFTNP EEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNEKDNLYLKVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSGFGEVLNLTNRNGYSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLAGKFATDP PAVT LAHQ
IYAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYEYMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLEDSTSGKFSVDKLFKDKLYKMLTEIYTEDNFVKFVKVLRKTYLNFDAKAVFK
INIVPKVNYTIIYDGFNLRTNLANFNGQNTIENNMNFTKLKNTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQYYLTFNFDNEPENIS IENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFAVLSYIANKVLTVQTDIDNALS KRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLED F DASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRCLKDVNNTLSTDI PFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDL SRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVLKNAIVNMSYENFSTFWIRIPKYFNSISLNNEYTI INCMENNSGWK
VSLNYGEI IWTLDQTQEIQRVVFYKYSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPINSLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWKYFNLFDEKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLYQYDKPYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTFKIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIFGHQFNNI AKLVASNWNVRQIERSS
RTLGCSEWEIFVDDGWGERPLENLYFQGASHHHHHHHH

[1020]

[1021] 서열식별번호: 19 - rLH_N/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오타이드 서열

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAAATTCG
AATGCGAGTGCAGATGCAGCCGGTTAAAGCCTTTAAATCCATAACAAATTTGGGTGATTCCGGAACGTGATACC
TTTACCAATCCGGAAGAAGTGATCTGAATCCGCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCAGATACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACTGTTTGAACGCATTTATAGT
ACCGATCTGGGTCGTATGCTGCTGACCAGCATTGTTCTGTTGATTCCGTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAACTGAAAGTTATTGACACCAACTGCATTAATGTGATTGAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTGGTCCGAGCGCAGATATCATTCAGTTTGAATGTAATCCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTTAGGTGCAGGTAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCCTGGCACATGAACTG
ATTCATGCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCAATTAATCCGAACCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCATAT
TATGAAATGAGCGGCTCGGAAGTGTCAATTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCATGATGCCAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAATGAATTTCCGCTGTACTACTATAACAAATTCAGGATATTGCGAGCACCTGAATAAGCC
AAAAGCATTGTTGGCACCACCGCAAGCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCGCGGTAAATTTAGCGTTGACAACTGAAATTCGATAAATGTACAAGATGCTGACCGAGATTTTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGTGAACCGCAAAACCTACCTGAACCTTTGATAAGCCGTGTTCAAA
ATCAACATCGTCCGGAAGTGAACATATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAA
TTTTAATGGTCAGAACCAGAAATCAACAACATGAACCTTACCAAACTGAAGAACTTCACCGGTCGTCTCGAATTT
TACAACTGCTGTGTGTTCTGTCGGCATTATTACCAGCAAAACCAAAAGTCTGGATAAAGGCTACAATAAGCCCTG
AATGATCTGTGCATTAAGGTGAATAATTTGGGACCTGTTTTTAGCCCCGAGCGAGGATAATTTACCAACGATCTG
AACAAAGCGCAAGAAATTACCAGCGATACCAATATTGAAGCAGCCGAAGAAACATTAGCCTGGATCTGATTGAG
CAGTATTATCTGACCTTCAACTTCGATAATGAGCCGGAATAATCAGCATTGAAACCTGAGCAGCGATATTATT
GGCCAGCTGGAATGATGCCGAATATTGAACGTTTTCCGAACGGCAAAAAATACGAGCTGGATAAATACACCATG
TTCCATTATCTGCGTGCCCAAGAATTTGAACATGGTAAAGCCGATTTGCACTGACCAATAGCGTTAATGAAGCA
CTGCTGAACCCGAGCGGTGTTTTATACCTTTTTAGCAGCGATTACGTGAAAAAGGTTAACAAAGCAACCGAAGCA
GCCATGTTTTTAGTTGGGTTGAACAGCTGGTTTATGATTTACCGATGAAACAGCGAAGTTAGCACCACCGAT
AAAATTGCGATATTACCATCATCTCCGCTATATCGGTCGGCAGCTGAATATTGGCAATATGCTGTATAAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATTTTTAGCGGTGCAGTTATTCTGCTGGAATTTATTCCGGAATTTGCCATTCCGGTT
CTGGGCACCTTTGCACTGGTGAGCTATATTGCAATAAAGTTCTGACCGTGCAGACCATCGATAATGCACTGAGC
AAACGTAACGAAAAATGGGATGAAGTGTACAAGTATATCGTGAACCAATTGGCTGGCAAAAGTTAACACCCAGATT
GACCTGATTGCAAGAAGATGAAAGAAGCACTGAAAAATCAGGCAGAAGCAACCAAGCCATTATCAACTATCAG
TATAACCAAGTACACCGAAGAGAGAAAAATAACATCAACTTCAACATCGACGATCTGTCCAGCAAACTGAACGAA
AGCATCAACAAAGCCATGATTAACATTAACAAATTTCTGAACCAAGTGCAGCGTGAGCTATCTGATGAATAGCATG
ATTCGCTATGGTGTGAACGCTCTGGAAGATTTGATGCAAGCCTGAAAGATGCCCTGCTGAAATATATCTATGAT
AATCGTGGCACCCTGATTGGTGCAGTTGATCGTCTGAAAGATAAAGTGAACAACACCCTGAGTACCGGATATTCCT
TTTCACTGAGCAAAATATGTTGGATAATCAGCGTCTGCTGTCAACCGAAAAATCTGTATTTCCAGGGTGAAGTCAT
CATCACCATCACCACCATCATTA

[1022]

[1023] 서열식별번호: 20 - rLH_N/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNNKIWVPERDFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNKDNLYLKVTKLIFERYISTDLRMLLTSIVRGI PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFHGEVLNLTNRNGYSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYEYEMSGLEVSEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYNKFKDIASTLNKA
KSVVGTTFASLQYMKNVFKKYLLESDETSKFSVDKLFKDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDAVKF
INIVPKVNYTIIYDGNLRLNTNLAANFNGQNTIINNMFNFKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKYNNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSNTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMENIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFHKGSRIALTNVNEALLNPSRVYTFSSDYVKKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIPIYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFFALVSYIANKVTLVQTI DNALS KRNEKWDEVYKIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKALINYQ
YNQYTEEEKNNINFDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLDEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLLKDKVNNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLSTENLYFQGASHHHHHHHH

[1024]

[1025] 서열식별번호: 21 - rH_C/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오타이드 서열

ATGCATCATCACCATCACCACGAAAATCTATACTTCCAAGGAAAAACATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTG
CGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTT
GACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTAATCTGGAATCGAGCAAAATGAGGTTATCCTGAAAAACGCC
ATTGTCACAACTCCATGACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATT
AGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAACAGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACATATGGT
GAGATCATTTGGACCTTGCAAGGACCCCAAGAGATCAAGCAGCGCGTCTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAAC
ATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAATAACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATC
AATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAATATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAA
TTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAG
AAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTCTGGGCGGATATCTGCAA
TACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGTATGATCCGAACAAATATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGT
GGTTACATGTATTTGAAGGGTCGCGGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTACCTGAACCTTAGCCTGTACCGT
GGTACGAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGCAACAAGATAACATTGTCGTAATAACGATCGTGTCTAC
ATCAACGTGGTCTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAACGCTTCGAGCGCGGTGTTGAGAAAAATCTG
AGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCTGTTTGAAGAGCAAGAAGCAGGAGGATC
ACTAACAAAGTCAAGATGAACCTGCAAGACAACAAATGGTAACGACATCGGCTTTATTGGTTTCCACCAAGTTCAAC
AATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGCGTACTTTGGGCTGTAGC
TGGGAGTTTATCCCGTTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCGCTGTAA

[1026]

[1027] 서열식별번호: 22 - rHc/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MHHHHHHHENLYFQGGKNIINTSILNLRYESNHLIDLRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNA
IVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSILNYGEIIWTLQDTQBEIKQRVVFKYSQMIN
ISDYINRWIFVTITNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWI KYFNLFDKELNE
KEIKDLYDNQSNISGILKDFWGDYLDQYDKPYMLNLYDPNKYVDVNNVGI RGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYR
GTFKFI IKKYASGNKNINIVRNDRVYINNVVKNKERYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGI
TNCKMKNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNI AKLVASNNWYNRQIERSSRTLGCSEWEIFPVDDGWGERPL

[1028]

[1029] 서열식별번호: 23 - rLC/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAAATTCCG
AATGCAGGTGAGATCGAGCCGGTTAAAGCCTTTAAATCCATAACAAAATTTGGGTGATTCGGGAACGTGATACC
TTTACCAATCCGGAAGAAGGTGATCTGAATCCGCCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATTATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCGATAACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACGTGTTTGAACGCATTATAGT
ACCGATCTGGTTCGTATGCTGCTGACCAGCATTGTTCTGTGGTATTCGGTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAACTGAAAGTTATTTGACACCAACTGCATTAATGTGATTGAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTTGGTCCGAGCGCAGATATCATTCAGTTTGAATGTAATCCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTAGGTGCAGGTAAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCTTGGCACATGAACTG
ATTGATGCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCAATTAATCCGAACCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCATAT
TATGAAATGAGCGGTCTGGAAGTGTGATTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCATGATGCCAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAAATGAATTTCCGCTGTACTACTATAACAAATTCAGGATATTGCGAGCACCCCTGAATAAAGCC
AAAAGCATTGTTGGCACCACCGCAAGCCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCAGCGGTAAATTTAGCGTTGACAAACTGAAATTCGATAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGTGACCCGCAAAACCTACCTGAACCTTTGATAAAGCCGTGTTCAA
ATCAACATCGTGCCGAAAGTGAACATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAAC
TTTAATGGTCAGAACACCGAAATCAACAACATGAACTTTACCAAACCTGAAGAACTTCACCGGTCTGTTTGAAGAG
AATCTGTATTTCCAGGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTTAA

[1030]

[1031] 서열식별번호: 24 - rLC/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNKYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYIDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFHGEVLNLRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGI AINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLFKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLNRLNLAANFNGQNT EINNMFNFKLNFTGLFEENLYFQGASHHHHHHHH

[1032]

[1033] 서열식별번호: 25 - rBoNT/FA(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTTATATCCGTCGGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTGTGGATTATTTCCGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATTATGATCCGAGCCTGTTTAAATCCGCCTGTTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG
AATTATCTGAGCACCAACACCGAGAAAAACAAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAATAGC
AAACCGGCAGGTGAGATTCTGCTGGAAGAAATCAAAATGCAATTCGGTATCTGGGCAACAGCTATACCCGAAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCGTGAGCTTTAATGTTAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAATCTGATTATTTGGGGTCCGGTCTGATCTGACCACAAATAAACCCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATATGACCGTGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTTAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CACCAGCTGATTATGTTCTGTCATGGTCTGATGGCACCTATATCACCGAATACAAAATTACCCGAATGTGGTT
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAACCGATTACCAGCGCAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTCAGAGCCAGCTGTATAACAAGTTCTGAGCGATTATAAACGATTTGCCAGCCGCTGTAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCATGATCAACATCGATGAATTCAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAGTTTGCC
AAAGATAGCAATGGTGTATAGCGTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTCACCTGGCCTATGAGTTTAAAAACCAACCCGCTGGGTATCTGGCCGAAAATTTTGGTCCGTTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCAATTTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCATGAGCATTAACTAT
CTGGTCAGAAATATTGGCAGCGATATCAACAGCATCAAAAACTGCAAGGTCAAGGTGTTTGTAGCCGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATAGCAATACCAAAACAGCCTGTGCATTACCGTTAATAATCGCGACCTGTTTTTTATCGCA
AGCCAAGAAAGCTATGGCGAGAATACCATTAAACCTATAAAGAGATTGACGATACCACCACACTGGATCCGAGC
TTTTGAAGATATTTCTGGATAAAGTGATCCTGAACCTCAACGAACAGGTATTTCGCGAGATGCCGAATCGTAATGTT
AGCACCGATATTGAGAAAGCAACTACATCCCGAATACGATTATAACCGCACCGACATTATCGATAGCTATGAA
GTTGGTCGCAACTACACACCTTTTTCTATCTGAATGCCAGAAAATTTAGCCCGAACGAAAGCAATATTACCCCTG
ACCAGACGCTTTGATACAGGTCTGTTAGAAGTAGCAAAAGTGATACCTTTTTTCAGCAGCGATTTCATTAAACAAC
ATCAACAAACCGGTTTCCAGCCCTGCTGTTTATGTAATGGGTTAAACAGGTGATTTCGCGATTTTACCACCGAAGCA
ACCAAAACCTCAACCGTTGATAAATGAAAGATATTAGCCTGGTGGTCCGATATATTGGTCTGGCATGAATATT
GGTGTAGATCTACAAACAGCAATTTTGCAAGCAGTTGAACCTGGTGGTGCAGGTCTGCTGCTGGAATTTTCA
CCGGAATTTCTTATTTCCGACGCTGCTGATTTTTTACCATCAAAGGTTATCTGACCGGTAGCATTTCGCGATAAAGAC
AAAATCATTAACCCCTGGATAACGCCCTGAATGTTCTGCTGATCAGAAATGGAAGAACTGTATCGTTGGGTTGTT
AGCAATGGCTGACCACCATTAATACGAGTTCAACAAACGCAAGAAACAAATGTACAAAGCCCTGAAAAATCAG
GCCACCGCATTAAGAAAGATATACCAACTATACCCCGATGAAAAAGCAAGATCGATAGC
AGCTATAACATCAACGAAATGAACGCACCCCTGAACGAAAAAATCAATCTGGCCATGAAAAACATCGAGCAGTTT
ATTACCGAAAGCAGCATTGCTATCTGATCAATATCATCAACACGAAACGATCCAGAAACTGAAAGCTATGAT
ATGATGGTTCTGCTGTTATCTGCTGGTTATATTGTAATCATAGCAGCATTCTGGGCAATAGCGTTGAAGAACTG
AATTCAAAGTGAACAACCATCTGGATAATGGCATTCCGTTTGAACCTGAGCAGTTATACCAATGATAGCCTGCTG
ATCCGCTACTCTCAATAAAACTATGGCGAATGAAGTACAATGCAATCTGAAACATCAATATGAGATGGATCGT
GACCAATGGTTGATGACGAGCTGTTATCGTAGCCGTATCAATATTGGTACAGGCGTCAAAATTTAGCGAGATCGA
AAAAATCAAGTGCAGCTGAGCAATCTGGAATCCAGCAAAATGAAGTCATTCTGAATAACGGCGTCATCTATAAC
AGCATGTATGAAACTTTTTCGACGAGCTTTTGGATTCGCATTCCGAAATACTTTTCGCAACATCAATAACGAGTAC
AAGATCATGAGCTGATCGAGATAACGAAAGTTATCAAAAAACCGTTGTGTTTCAGTACCCGAGAACATTAACATAGC
GACTATATCAACCGCTGGATCTTTGTGACCATTAACAAATATCGTCTGAGCAACAGCAAAATCTACATTAATGGT
CGCCTGATCAACGAAGAAAGCATTAGCGATCTGGGTAATATCCATGCCAGCAACAACATTATGTTTAACTGGAT
GGTTGCCGTGATCCGATCGTTATATCTGGATTAATACTTTAACCTGTTTGACAAAGAGCTGAACAAGAAAGAA
ATTAAGATCTGTACGACAACAGAGCAATAGCGGTATTCTGAAAGATTTTGGGGTGATTATCTGCAAGTATGAC
AAACCGTATTATATGCTGAATCTGTATGACCCGAATAAGTATCTGGATGTGAATAATGTTGGCATCCGTGGCTAT
ATGATCTGAAAGGTCCGCGTGGTATTTGTGACCAACACATTTATCTGAATAGCACCCCTGTATATGGGCACC
AAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAATAATGATCGCGTGTATATTAAC
GTGGTGGTGAAGAAATAAGAAATATCGCCTGGCAACCAATGCAAGCCAGGCGAGGCTTGAAAAAATCTGAGCGCA
GTTGAAATCCCGATGTTGGTAACTGAGCCAGGTTGTTGTGATGAAAGCGAAATGATCAGGCGATTTCGCAAC
AAGTGTAAATGAATCTGCAAGACAATAACGGCAACGATATTGGCTTTATCGGCTTTTACCAGTTTAAATAACATT
GCAAACTGGTGGCCAGCACTGGTATAACCGTCAGATTGGTAAAGCAAGCCGTACCTTTGGTTGTAGCTGGGAA
TTTATCCCGGTTGATGATGAGTTGGGGTGAAGCAGCCTGGAATACTGTATTTCCAGGGTGCCAGTCATCATCAC
CACCATCACCATCACTGA

[1034]

[1035] 서열식별번호: 26 - rBoNT/FA(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAQIMDNVWIIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMIKLFKRINSKPAGQILLEEIKNAIPYLGNSYTQEEQFTNNRTVSNVVKLANGNIVQQM
ANLIWGPDPDLTTNKTGGIIYSPYQSMPEATPYKDGFGSINTVEFSPEYATAFNDISIASHSPSLFIKDPALILM
HQLIYVLHGLYGYITEYKITPNVVQSYMKVTKPITSAEFLTFGGRDRNIVPQSIQSQLYNKVLSYDKRIASRLN
KVNTATALINIDEFKNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLLDDSIYTEVDGFINIGALSINYQQNIGSDINSIKKLQGGGVVSRVRLCSNSNTKNSLCITVNNRDLFFIA
SQESYGENTINTYKEIDDTTLDPSFEDI LDKVILNFNEQVI PQMPNRNVSTDIQKDNII PKYDYNRTDIIDSYE
VGRNNTFFYLNAQKFS PNESNITLTSSFDTLGLEGSKVYTFSSDFINNINKPVQALLFIEWVKQVIRDFTTTEA
TKTSTVDKLDISLVVPYIGLALNIGDEIYKQHF AEAVELVGAGLLLEFSPEFLIPTLLIFTIKGYLTGSIRDKD
KIKTLDNALNVRDQWKELRYRVVWSKWLTTINTQFNKRKEQMYKALKNQATAIKKIIENKYNNTTDEKSKIDS
SYNINEIERTLNEKINLAMKNIEQFITESSIAYLINI INNETIQKLSYDDLVRRYLLGYIRNHSSILGNSVEEL
NSKVNHLNDNGIPFELSSYTNDSSLIRYFNKNYGELKYNCILNIKYEMDRDKLDVSSGYRSRINIGTVKFSEID
KNQVQLSNLESSKIEVILNNGVIYNSMYENFSTFWIRIPKYFRNINNEYKII SCMQNNSGWEVSLNFSNMNSKI
IWTLQDTEGIIKKT VVQYQTQNIINSDYINRWIFVTITNNRLSNSKIYINGRLINEESIIDLGNIIHASNNIMFKLD
GCRDPHRYIWIYFNLFDELNKEIKDLYDNQNSGILKDFWGDYLYQDKPYMYMLNLYDPKNYKLDVNNVGI RGY
MYLKGPRGRIVTNIYLNSTGYMGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSA
VEIPDVGNLSQVVMKSENDQGRNKKCMNLDQNNNDIGFIFGHQFNIIAKLVASNWYNRQIGKASRTFGCSWE
FIPVDDGWGESSLENLYFQGASHHHHHHHH

[1036]

[1037] 서열식별번호: 27 - rLH_N/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTTATATCCGTCGGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTTGGATTATTTCCGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATTGATCCGAGCCTGTTTAAATCCGCCTGTTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG
AATTATCTGAGCACCACACCGAGAAAAACAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAAATAGC
AAACCGGCAGGTCAGATTCTGCTGGAGAAATCAAAAATGCAATTCCGTATCTGGGCAACAGCTATACCCAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCCTGAGCTTTAATGTTAAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAAATCTGATTATTTGGGGTCCGGGTCCTGATCTGACCACAAATAAAACCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATTTATGACCGTGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTAAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CATGAACCTGATTCTGTTCTGCATGGTCTGTATGGCACCTATATTACCGAATACAAAATTACCCCGAATGTGGTG
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAAAACCGATTACCAGCGCAGAAATTTCTGACCTTTGGTGGTCTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTAGAGCCAGCTGTATAACAAAGTTCTGAGCGATTATAACGTTATGCCAGCCGCTCTGAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCACTGATCAACATCGATGAATTCAAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAAGTTTGGC
AAAGTAGCAATGGTGTGTATAGCTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTCACCTGGCCTATGAGTTTAAAAACAAAACCCGCTCTGGGTTATCTGGCCGAAAAATTTTGGTCCGTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCATTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCACTGAGCATTAACATAT
CAGGCTCAGAATATTGGCAGCGATTCAACAGCATCAAAAACTGCAAGGTGAGGTGTTGTTAGCCGTGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATACCAATACCAAAACAGCCTGTGCAATTACCGTTAATAATCGCGACCTGTTTTTTATCGCA
AGCCAAGAAAGCTATGGCGAGAATACCATTAAACACCTATAAAGAGATTGACGATACCACCACACTGGATCCGAGC
TTTGAGATATTTCTGGATAAAGTATCCTGAACCTCAACGAACAGGTTATTCGCGAGATGCCGAATCGTAATGTT
AGCACCGATATTACAGAAAGACAACCTACATCCGAAATACGATTATAACCGCACCGACATTATCGATAGCTATGAA
GTTGGTCGCAACTACAAACCTTTTTCTATCTGAATGCCAGAAATTTAGCCCGAACGAAAGCAATATTACCTG
ACCAGCAGCTTTGATACAGGTCTGTTAGAAGGTAGCAAAGTGTATACCTTTTTCAGCAGCGATTTCATTAACAAC
ATCAACAACCCGTTTCAAGCCCTGCTGTTTATGAATGGGTAAACAGGTGATTCGCGATTTTACCACCGAAGCA
ACCAAAACCTCAACCGTTGATAAAGTGAAGATATTAGCCTGGTGGTCCGTTATATTGGTCTGGCACTGAATATT
GGTGATGAGATCTACAAACAGCATTTCGAGAAAGCAGTTGAACTGGTTGGTGAGGTCTGCTGCTGGAATTTTCA
CCGGAATTTCTTATTCCGACGCTGCTGATTTTACCATCAAAGTTTATCTGACCGGTAGCATTTCGCGATAAAGAC
AAAATCATTAACCAACCTGGATAACGCCCTGAATGTTCTGATCAGAAATGGAAGAACTGTATCGTTGGGTTGTT
AGCAATGGCTGACCCCATTAATACGCAAGTTCAACAAACGCAAGAAACAATGTACAAGCCCTGAAAAATCAG
GCCACCGCCATTAAAGAGATCATCGAACAATATAACAATATACCAACCGATGAAAAAGCAAGATCGATAGC
AGCTATAACATCAACGAAATGAACGCAACCTGAACGAAAAAATCAATCTGGCCATGAAAAACATCGAGCAGTTT
ATTACAGAAAGCAGCATTCCTACCTGATCAATATCATCAACACGAAACCATTCAGAAACTGAAAAGCTATGAT
GACCTGGTTCGTCGTTATCTGCTGGGTATATTTCGTAATCATAGCAGCATTCCTGGGCAATAGCGTTGAAGAACTG
AATTCCAAAGTGAACCAACCATCTGGATAATGGCATTCGTTTGAACCTGAGCAGTTATACCAATGATAGCCTGCTG
ATCCGCTACTTCAATAAAACTATGGCGAAGAGAACCTGTATTTCCAGGGTGCCAGTCATCATACCACCATCATC
CATCACTGA

[1038]

[1039] 서열식별번호: 28 - rLH_N/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAFQIMDNVWIIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMIKLFKRINSKPAGQILLLEIKNAIPYLGNSYTGEEQFTTNRTVSFNVKLANGNIVQQM
ANLIWGPGLDITNKTGGIISPYQSMETPYKDGFGSIMTVEFSPEYATAFNDISIASHSPSLFIKDPALILM
HELHVLHGLYGTIITEYKITPNVVSYMKVTKPITSAEFLTFFGGRDRNIVPQSIQSLQYLNKVLSDYKRIASRLN
KVNTATALINIDEFNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLLDDSIYTEVDGFNIGALSINYQQNIGSDINSIKKLQGGVVSrvVRLCSNSNTKNSLCITVNNRDLFFIA
SQESYAGENTINTYKIEDDTTLDPSFEDILDKVILNFNEQVLPQMPNRRNVSTDIQKDNYIPKYDYNRTDIIIDSYE
VGRNNTFFFLNAQKFSPNESNITLTSSFDTGLEGSKVYTFSSDFINNINKPVQALLFIEWVKQVIRDFTTTEA
TKTSTVDKLKDISLVVPYIGLALNIGDEIYKQHPAEAVELVGAGLLLEFSPEFLIPTLLIFTIKGYLTGSIRDKD
KI1KTLDNALNVRDQKWKELRWVVSQWLTINTQFNKRKEQMYKALKNQATAIKKI1ENKYNNTTDEKSKIDS
SYNINEIERTLNEKINLAMKNIEQFITESSIAYLINIINNETHQKLKSYDDLVRRLYLLGYIRNHSSILGNSVEEL
NSKVNHLNDGIPFELSSYTNDSLIRYFNKNYGEENLYFQGAHHHHHHHH

[1040]

[1041] 서열식별번호: 29 - rH_C/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCTGAAGTATAACTGCATCCTGAACATCAAATATGAGATGGATCGTGATAAACTGGTTGATAGCAGCGGTTAT
CGTAGCCGTATCAATATTGGCACCGGTGTGAAATTTAGCGAGATCGATAAAAAATCAGGTGCAGCTGAGCAATCTG
GAAAGCAGCAAAATTCGAAGTGATTTCTGAATACGGCGTGATCTACAATAGCATGTATGAAAACCTTTTCGACCAGC
TTCTGGATTTCGATTCGGAATACTTTTCGCAACATCAACAACGAGTACAAGATTATCAGCTGTATGCAGAATAAT
AGCGGTTGGGAAGTTAGCCTGAATTTTCAGCAATATGAACAGCAAAATCATTTGGACCTGCAGGATACCGAAGGT
ATCAAAAAACCGTTGTGTGTTTCAGTACACCCAGAACATTAACATCAGCGATTACATTAACCGCTGGATCTTTGTG
ACCATTACCAATAATCGTCTGAGCAACAGCAAGATCTATATTAACGGTCGCTGATTAAACGAAGAGCATTAGC
GATCTGGGTAATATTCATGCCAGCAACAACATCATGTTTAACTGGATGGTTGTCGTGATCCGCATCGTTATATT
TGGATCAAAATACTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAACAAAAAGAAATCAAAGACCTGTATGATAACCGAGC
AATAGCGGCATTCTGAAAGATTTTGGGGTGATTTATCTGCAGTATGACAAACCGTATTACATGCTGAATCTGTAC
GATCCGGAACAAATATCTGATGTGTAATAATGTGGGTATCCGTGGCTATATGTATCTGAAAAGGTCCGCGTGGTCTG
ATTGTTACCACCAACATTATCTGAATAGCACCTGTATATGGGCACCAATTCATCATTAAGTAATGCCAGC
GGCAACAAGATAACATTGTGCGTAATAATGATCGCGTGTATATCAATGTGGTGGTGAAGAATAAAGAAATATCGT
CTGGCCACCAATGCAAGCCAGGCAGGCGTTGAAAAAATTTCTGAGCGCAGTTGAAATTCGGGATGTTGGTAATCTG
AGCCAGGTTGTTGTTATGAAAAGCGAAAAATGATCAGGGCATTTCGCAACAATGCAAAATGAATCTGCAGGACAAAT
AACGGCAACGATATTGGTTTTATTTGGCTTCCACCAAGTTCAACAACATTGCAAACTGGTGGCGAGCAATTTGGTAT
AATCGTCAGATTGGTAAGCAAGCCGCTACCTTTGGTTGTAGCTGGGAATTTATTCGGTTGATGATGGTTGGGGT
GAAAGCAGCCTGGAAATCTGTATTTTCAAGGTGCAAGTCATCATACCACCATCACCATCATTAA

[1042]

[1043] 서열식별번호: 30 - rHc/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MLKYNCILNIKYEMDRDKLVDSSGYRSRINIGTGVKFSEIDKNQVQLSNLESSKIEVILNNGVIYNSMYENFSTS
FWIRIPKYFRNINNEYKIIISCMQNNSGWEVSLNFSNMNSKIIWTLQDTEGIKKT VVFQYTQNNINISDYINRWIFV
TITNNRLSNSKIYINGRLINEESI SDLGNIHASNNIMFKLDGCRDPHRYIWKYFNLFDKELNKKKIKDLYDNQS
NSGILKDFWGDYLDYDKPYMYMLNLYDPNKYLDVNNVGI RGYMYLKGPGRGRIVTTNI YLNSTLYMGTKFIIKKYAS
GNKDNIVRNDRVYINVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSAVEIPDVGNLSQVVVMKSENDQGIRNKCKMNLQDN
NGNDIGFIFGHQFNIIAKLVASNWNQIGKASRTFGCSWEFIPVDDGWGESSLENLYFQGASHHHHHHHH

[1044]

[1045] 서열식별번호: 31 - rLC/FA (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTATATATCCGTCCGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTGTGGATTATTCGGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATGATCCGAGCCTGTTTAATCCGCCTGTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG
AATTATCTGAGCACCACACCGAGAAAAACAAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAATAGC
AAACCGGCAGGTGAGATTCTGCTGGAAGAAATCAAAATGCAATTCGGTATCTGGGCAACAGCTATACCCAAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCGTGAGCTTTAATGTTAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAAATCTGATTATTTGGGGTCCGGGTCTGATCTGACCACAAATAAAACCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATTATGACCGTGGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTTAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CATGAATGATTGATGTTCTGCATGGTCTGTATGGCACCTATATTACCGAATACAAAATTACCCGAATGTGGTG
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAACCGATTACAGCGCAGAAATTTCTGACCTTTGGTGGTCTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTCAGAGCCAGCTGTATAACAAAGTTCTGAGCGATTATAAACGTATTGCCAGCCGTCTGAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCACTGATCAACATCGATGAATTCAAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAAGTTTGCC
AAAGATAGCAATGGTGTGTATAGCGTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTC AACCTGGCCTATGAGTTTAAATCAAACCCGTCTGGGTATCTGGCCGAAAATTTGGTCCGTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCATTTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCCTGAGCATTAACTAT
CAGGGTCAGAAATATTGGCAGCGATATCAACAGCATCAAAAACTGCAAGGTGAGGGTGTGTTAGCCGTGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATAGCGAAAATCTGTATTTTCAGGGTGCCAGTCATCATCACCACCATCACCATCACTGA

[1046]

[1047] 서열식별번호: 32 - rLC/FA (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAQIMDNVWIIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMI KLFRINSKPAGQILLEEKNAI PYLGNSYTQEEQFTTNNRTVSFNVKLANGNIVQQM
ANLI IWGPGPDLTTNKTGGII YSPYQSMEATPYKDGFGS IMTVEFSPEYATAFNDIS IASHSPSLFIKDPALILM
HELIHVLHGLYGYTIEYKITPNVQSYMKVTKPITSAEFLTFGGDRDNIVPQSIQSQLYNKVLSDYKRIASRLN
KVNTATALINIDEFNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLDDSIYTEVDGFNIGALSINYQGQNI GSDINSIKKLQGGVVS RVRLCSNSENLYFQGASHHHHHHHH

[1048]

[1049] 서열식별번호: 33 - rBoNT/F(0) (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAAGCAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCGCAACGCTTTGGATTATTTCCGGAACGTAAT
ACCATTTGGCACCAGATCCGAGCGATTTTGATCCGCCTGCAAGCCTGGAAAAATGGTAGCAGCGCATATTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCACCATCAAACCTGTTCAAACGCATTAAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTTCATCCGTTACACGTACCACGAGCGTTAACATTAAAAGCAGCACCATGTGAAGTCCAGCATTTAT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCCGGATATTTTTGAAAAATCAAGCTATCCGGTGCGCAAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTGATGATCCGTCAAATGATGGTTTTGGCAGCATTAACATTTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATTAGCGGTGGCTATAATAGCAGCACCAGAAAGTTTTATTGCAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACACCAGCTGATTATGCACTGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTACCTATAAGAAACCATTAAAGTT
AAACAGGCAACCGCTGATGATTGCGGAAAAACCGATTCTGCTGGAAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAAACTTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAAATTGCAACCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCCTGAATATGATATCAACGAGATATAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCGTGAACGAGAACAAATTTAACGAGATCTACAAAAAACTGTATAGC
TTCAACGAAATCGATCTTGCCCAACAAATCAAAGTGAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCCGAACCTGCTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
AATCGCGGTGAGAACATTAACTGAACCCGAAAAATTATCGATAGCATCCCGGATAAAGGCTGGTTGAAAAAATT
GTGAAATTTCTGCAAAAGCGTGATTCGCGTAAAGGCACCAAGCACCCTGCTGCTGTGATTTCTGTGATAAT
CGTGAACCTGTTTTGTTGTTCAAGCGGAGCAGCTATAACGAGATGATATAACACCCGAAAGAGATTGACGAT
ACCACCAATCTGAATAACAACTATCGCAACAATCTGGATGAAGTGATCCTGGATTATAACAGCGAAACCATTCGG
CAGATTAGCAATCAGACCTGAATACCTGGTTCAGGATGATAGCTATGTTCCGCGTTATGATAGCAATGGCACC
AGCGAAATTGAAGACATAATGTGGTTGATCTGAACGTGTTCTTTTATCTGCATGCACAGAAAGTCCCGAAGGT
GAAACCAATATTAGCTTACCTGACCGACGATTTGATACCGCACTGAGCGAAGAAAGCCAGGTTTATACCTTTTTTACG
AGCGAATTCATCAACACCATTAACAAACCGGTTTCATGCAGCACTGTTTATTAGCTGGATTAATCAGGTGATTCCG
GATTTTACCACCGAAGCAACCCGAAAAAGCACCTTTGATAAAATGCCGATATTAGTCTGGTGGTCCCGTATGTT
GGTCTGGCACTGAATATTGGTAATGAAGTGCAGAAAGAGAACTTTAAAGAGCCTTCGAAGTGGTAGGTGCCGT
ATTCTGCTGGAATTTGTGCCGGAAGTCTGATTCCGACCATTTCTGGTTTTTACCATTAAAGAGCTTTATTGGCAGC
AGCGAGAACAGAAACAAATCATTAAGCCATCAACAACAGCCTGATGGAACGCGAAACCAATGGAAAGAAATTT
TACAGCTGGATTGTGAGCAATTGGCTGACCCGTATCAATACCCAGTTTAAACAAACGCAAGAACAAATGTATCAG
GCCCTGCAGAAATCAGGTTGATGCAATTAACCCGTGATCGAATACAAATACAACAACATATACCAGCGACGAAACGT
AATCGCCTGGAAGCGAATACAAATTAATAACATTCGCGAAGAACTGAACAAAAAAGTGAGCCTGGCAATGGAA
AACATCGAAGCTTTTATTACCGAAAGCAGCATCTTCTACCTGATGAACTGATTAAACGAAGCCAAAGTTAGCAAA
CTGCGCGAATATGATGAAGGCGTTAAAGAAATATCTGCTGGACTATATTAGCGAACATCGTAGCATTTCTGGGTAA
AGCGTTCAAGAGCTGAATGATCTGGTTACCAGCACACTGAATAATAGCATTCGCTTTGAACCTGAGCAGCTACACC
AACGATAAAATCCTGATCCTGTACTTCAACAAACTGTACAAGAAGATCAAGGACAACAGCATACTGGATATGCGC
TATGAAACCAACAACTTCAATGATATCAGCGCTATGGTAGCAACATTAGCATTAATGGTGATGTGATATCTAC
AGCACCAACCGCAATCAGTTTGGTATTTATAGCAGCAACCGAGCGAAGTTAATATTGCGCAGAAATACGATATC
ATCTACAACGGTCGCTATCAGAACTTTAGCATTAGCTTTTGGGTTGCGATTCCGAAACTTTTAAACAGGTGAAC
CTGAACACAGAGTACACCATTAATTGATTGATTCGCAATAATAACAGCGGCTGGAAATCAGCCTGAACATAAC
AAAATTATCTGGACCCTGCAGGATACCGCAGGTAATAATCAGAACTGGTGTTTAACTACACCCAGATGATTAGC
ATCAGCGACTATATCAACAAATGGATCTTTGTGACCATTACCAACATCGTCTGGGTAAACGCGCATTATATATC
AATGGCAATCTGATCGAGCAATAAAGAGATTTCATCTGGCGGATATTCACGTGAGCGATAACATTTCTGTTCAA
ATTGTTGGCTGCAACGATACCCGTTATGTTGGTATTCGTTACTTCAAAGTGGTTGATACGGAACCTGGGCAAAACG
GAAATTGAAACCCCTGTATAGTGATGAACCGGATCCGAGCATTTCTGAAAGATTTTGGGGTAATTATCTGCTGTAC
AACAAACGCTACTATCTGCTGAACCTGCTGCGTACCGATAAAAGCATTACACAGAATAGCAACTTTCTGAACATC
AATCAGCAGCGTGGTGTGTTATCATGAAACCGAACATTTTATAGCAACCCCGTCTGTATACCGGTGTGGAAGTTAT
ATTTCGTAACAAACCGGTAGCACCGATATCAGCAACACCGGATAACTTTGTGCGTAAAAATGACCTGGCCTATATTAAC
GTTGTTGATCGTGATGTTGAGTATCGTCTGTATGCGGATATTAGCATTGCCAAACCGGAAAAAGATTATCAAACCTG
ATCCGTACCGCAACAGCAATAATTAATCACTGGGTGAGTATCGTGATGACAGCATTTGTAACAATTCACCATG
AATTTCCAGAACAAATACGGTGGTAATATTGGCCTGCTGGGCTTTTATAGCAATAATCTGGTTGCAAGCAGCTGG
TATTACAAACATCCGTAACAAATACAGCAGTAATGGTTGCTTTTGGAGCTTTATCAGTAAAGAACATGGCTGG
CAAGAAACGAGAACCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTAA

[1050]

[1051] 서열식별번호: 34 - rBoNT/F(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKKYKAFEIMRNWIIIPERNITIGTDPSPDFPPASLENGSSAYYDP
NYLTDDAEKDRYLKTTIKLFFKRINSNPAGEVLLQEI SYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLVLVLAGPDI FENSSYPVRKLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPEYETENDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHQLIYALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTETDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGLAVNVRGQNIKLPKIIDSIDPKGLVEKIVKFKSVIPRKGTAKPPRLCIRVNN
RELFFVASSESYNENDINTPKIEDDTNLNNNYRNLDDEVILDYNETIPQISNQTLNLTQDDSYVPRYDSNGT
SEIEEHNVDLVNFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFSSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLAGIILEFVPELLIPTIILVFTIKSFIGS
SENKNKIIKAINNSLMERETKWEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNVDAIKTVIEYKNNYTSDER
NRLESEYNINNI REELNKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNNISIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDINSILDMRYENKNFIDISGYGSNISINGDVYIY
STNRNQPGIYSSKPSVENIAQNNDDIYNGRYQNFISIFWVRIPKYFNKVNLNNEYTIIDCIRNNNSGWKISLNYN
KIIWTLQDTAGNNQKLVFNQYTMQISISDYINKWIFVTTTNNRLGNSRIYINGNLIDEKSI SNLGDHVDNLI LFK
IVGCNDTRYVGI RYFKVPDTELKTEIETLYSDEPDPSILKDFWGNLYLLNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNI
NQQRGVQKPNIFSNTRYLTGVEVIERKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIKL
IRTSNNSNLSLQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGNIGLLGFHSNNLVASSWYNNIRKNTSSNGCFWSFSKEHGW
QENENLYFQGASHHHHHHHH

[1052]

[1053] 서열식별번호: 35 - rL_HN/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAAGCAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCCAACGTTTGGATTATTCGGGAACGTAAT
ACCATTTGGCACCAGTCCGAGCGATTTTGTATCCGCTGCAAGCCTGGAAAAATGGTAGCAGCGCATATTTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCAACATCAAACCTGTTCAAACGCATTAAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTTCATCCGGTTACACGTACACGAGCGTTAATCAATTAAGCAGCACCAGTGTGAAGTCCAGCATTTAT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCGGATATTTTGAATAATCAAGCTATCCGGTGCGCAAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTGATGATCCGTCAAATGATGGTTTTTGGCAGCATTAAACATTGTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATTAGCGGTGGCTATAATAGCAGCACCAGAAAGTTTTATTGCAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACATGAACGATTTCATGCACTGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTACCTATAAAGAAACCATTAAGTT
AAACAGGCACCGCTGATGATTGCGGAAAAACCGATTTCGTCTGGAAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAAAATCTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAAATTGCAACCCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCTCTGAATATGATATCAACGAGTATAAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCTGTAACGAGAACAATTAACGAGATCTACAAAAAATGTATAGC
TTCACCGAAATCGATCTGCGCAACAAATTCAAAGTGAAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCCGAACCTGCTTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
ATCGCGGTGAGAACTGATGATGATGATACCTGAAACCGAAAAATTCGATAGCATCCCGGATAAAGGCCTGGTTGAAAAAAT
GTGAAATCTGCAAAAGCGTGATTCCGCGTAAAGGCACCAAGCACCAGCTCGTCTGTGATTCTGTGTAATAAT
CGTGAATCTGTTTTTTGTGCAAGCGAGAGCAGCTATAACGAGAATGATATTAACCCCGAAGAGATTGACGAT
ACCACCAATCTGAATTAACCAATCTGCAACAATCTGGATGAAGTGATCCTGGATTATAACAGCGAAACCATTCGG
CAGATTAGCAATCAGACCCTGAATACCTCGTTTCAAGGATGATAGCTATGTTCCGCGTTATGATAGCAATGGCACC
AGCGAAATTAAGAACATAATGTGGTGTATCTGAACGTGTTCTTTTATCTGCATGCACAGAAAGTGCCGGAAGGT
GAAACCAATATTAGCCTGACCAGCAGCATGATACCGCACTGAGCGAAGAAAGCCAGGTTTATACCTTTTTTAGC
AGCGAATTCATCAACACCATTAACAAACCGGTTTCATGCAGCACTGTTTATAGCTGGATTAAATCAGGTGATTGCG
GATTTTACCACCGAAGCAACCCAGAAAGACCTTTGATAAAATGCGGATATTAGTCTGGTGGTGCCGTATGTT
GGTCTGGCACTGAATATTGGTAATGAAGTGCAGAAAGAGAACTTTAAAGAAGCCTTCGAACTGTTAGGTGCCGGT
ATTCTGCTGGAAATTTGTGCCGGAACCTGCTGATTCCGACCATCTGGTTTTTACCATTAGAGCTTTATTGGCAGC
AGCGAGAAACAAGAACAAATCATTAAAGCCATCAACAACAGCCTGATGGAACGCGAAACCAATGGAAAGAAAT
TACAGCTGGATTGTGAGCAATTTGGCTGACCCGATCAATACCCAGTTTAAACAAACGCAAGAACAAATGTATCAG
GCCCTGCGAATCAGGTTGATGCAATTAACCCGTTGATCGAATACAATAACAACAATATACCAGCGACGAAACGT
AATCGCCTGGAAGCGAATAACAACATTAATAACATTGCGGAAGAACTGAACAAAAAGTGAGCCTGGCAATGGAA
AACATCGAACCTTTTATACCAGAAAGCAGCATCTTCTACCTGATGAACTGATTAAACGAAGCCAAAGTTAGCAAA
CTCGCGAATATGATGAAGGCGTTAAAGAAATCTGCTGGACTATATTAGCGAATCAGTATGATCTGGGTAAT
AGCGTTCAAGAGCTGAATGATCTGGTTACCAAGCAGCACTGAATAATAGCATTCCGTTTGAAGTGAAGCAGCTACACC
AACGATAAAATCCTGATCTGTACTTCAACAACTGTACAAGAAAGAAACCTGTATTTTCAGGGTGCAAGCCAT
CATCACCACCATCACCATCATTA

[1054]

[1055] 서열식별번호: 36 - rL_HN/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYPNDPVNDITILYMQIPYEEKSKKKYKFAFEIMRNVIIPERNTIGTDPDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTDDAEKDRYLKTTIKLFRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLVLVLAGPDI FENSSYPVRKLMDSGGVDPSPNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHELIALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTIEDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVENLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRQNIKLNPKIIDSIPDKGLVEKIVKFKSVIPRKGTAKPRLCIRVNN
RELFFVASSESSYNENDINTPKEIDDTNLNNYRNRLDEVILDYNSSETIPQISNQTLNLTLVQDDSYVPRYDSNGT
SEIEHNVDLNVFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFSSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKAEFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIS
SENKNIKAIINNSLMERETKWEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNQVDAIKTVIEYKYNNTSDER
NRESEYNINNI REELNKKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNNIPFELSSYNDKILILYFNKLYKKENLYFQGASHHHHHHHH

[1056]

[1057] 서열식별번호: 37 - rH_C/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATCAAGGATAACAGCATTCTGGATATGCGCTATGAGAACAACAAATTCATTGATATTAGCGGCTATGGCAGC
AACATTAGCATTAATGGTGATGTGTATATCTACAGCACCAACCGTAATCAGTTTGGCATTTATAGCAGCAACCG
AGCGAAGTTAATATTGCCAGAACACGATATCATCTATAACGGTCGTATCAGAACTTCAGCATTAGCTTTTGG
GTTTCGATTCGGAATACTTCAATAAGGTGAACCTGAACAACGAGTATACCATCATTGATTGCATTGCAATAAT
AACAGCGGCTGGAAATTAGCCTGAACACAAAATATCTGGACCTGCAGGATACCGCAGGTAATAATCAG
AAACTGGTGTTTAACTACCCAGATGATTAGCATCAGCGACTATATCAACAAATGGATCTTTGTGACCATTAAC
AATAATCGCCTGGGTAATAGCCGATTTATATCAATGGTAACCTGATCGATGAGAAAAGCATTAGCAATCTGGGT
GATATTCATGTGAGCGATAACATCCTGTTAAAAATCGTGGGTGTAAACGATACCCGTTATGTTGGTATTCGCTAC
TTCAAAGTGTGTTGATACCGAAGCTGGGTAACCGAAATGAAACCTGTATAGTATGAAACCGGATCCGAGCAT
CTGAAAGATTTTGGGGTAATTATCTGCTGTACAACAACGCTACTATCTGCTGAATCTGCTGCGTACCGATAAA
TCAATTACCCAGAAATAGCAACTTCCTGAACATTAATCAGCAGCGTGGTGTATCAGAAACCGAACATTTTAGC
AACACCGTCTGTATACCGGTGTGGAAGTTATATTCGTAAAAATGGCAGCACCAGATATCAGCAACACCGATAAC
TTTGTTGCAAAAAATGATCTGGCGTATATCAACGTTGTGTGATCGTGTGTTGAATATCGTCTGTATGCCGATATT
AGCATTGCCAAACCGGAAAAATCATCAAATGATCCGTACAGCAACAGCAATAATTAACCTGGGTGAGATTAT
GTGATGGATAGCATTTGTAATAACTGCACCATGAACCTTCAGAAATAACCGTGGTAATATTGGTCTGCTGGGC
TTTCATAGTAATAATCTGGTTGCAAGCAGCTGGTATTATAACAACATCCGTAAAAATACCAGCAGCAATGGTTGC
TTTTGGAGCTTTATAGCAAGAACATGGCTGGCAAGAAACGAGAATCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCAT
CACCACCATCACCATCATTA

[1058]

[1059] 서열식별번호: 38 - rH_c/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MIKDNSILDMRYENKNFIDISGYGSNISINGDVYIYSTNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFW
VRIPKYFNKVNLNNEYTIIIDCIRNNNSGWKISLNYNKLIWTLQDITAGNNOKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTTIT
NNRLGNSRIYINGNLIDEKISISNLGDIHVSNDNLFKIVGNCNDRYVGIYKVFDETELKTEIETLYSDEPDPSI
LKDFWGNLYLLNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNINQQRGVYQKPNIFSNTRYLYTGVEVIRKNGSTDISNTDN
FVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIKLIIRTSNSNNSLQIIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNIIGLLG
FHSNNLVASSWYYNNIRKNTSSNGCFWSFISKEHGWQENENLYFQGASHHHHHHHH

[1060]

[1061] 서열식별번호: 39 - rLC/F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGCCGGTTGTGATTAAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAAGCAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCGCAACGTTTGGATTATTCGGGAACGTAAT
ACCATTTGGCACCAGTCCGAGCGATTTTGTATCCGCTGCAAGCCTGGAAAAATGGTAGCAGCGCATATTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCACCATCAAAGTGTCAAACGCATTAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTTATCCGCTTACACGTACCACGAGCGTTAACATTAAGCAGCACCAGTGAAGTCCAGCATTTAT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCCGGATTTTTTGAAGTTCAAGCTATCCGGTGCAGCAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTATGATCCGTCAAATGATGGTTTTGGCAGCATTAACATTGTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATGACGGTGGCTATAATAGCAGCACCAGAAAGTTTTATGAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACATGAACGATGATCATGCATGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTACCTATAAAGAAACCATTAAGTT
AAACAGGCAACCGTGATGATTCGCGAAAAACCGATTCTGCTGGAAGAAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAATCTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAAATGCAACCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCCTGAATATGATATCAACGAGTATAAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCGTGAACGAGAGAAACAAATTTAACGAGATCTACAAAAAATGTATAGC
TTACCAGAAATCGATCTGGCCAAACAAATCAAAGTGAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCGAACCTGCTTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
AATCGCGGTGAGAACATTAACCTGAACCCGAAATTTATCGATAGCATCCCGGATAAAGGCCTGGTTGAAAAAAT
GTGAATTTCTGCAAAAGCGAGAACCTGTATTTTTCAGGGTGAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTA

[1062]

[1063] 서열식별번호: 40 - rLC/F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNWIIIPERNTIGTDPDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEI SYAKPYLGNHEHTPINEFHPVTRTTSVNIIKSSTNVKSSII
LNLVLGAGPDI FENSSYPVRRLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPHEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHELIALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFITFGGQDLNIIITSAMKEKIYNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGNQIKLPKIIDSIDPKGLVEKIVKFKCKSENLYFQGASHHHHHHHH

[1064]

[1065] 서열식별번호: 41 - 양이온성 rH_c/A (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATCATCAACACCAGCATTCTGAACCTGCGTTATGAAAGCAAACATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCCAGC
AAAAATCAATATAGGCAGCAAGGTTAACTTCGACCCGATTGACAAAAATCAGATACAGCTGTTAATCTGGAAAGC
AGCAAAATTTAGGTGATCCTGAAAAAAGCGATCGTGATAATAGCATGTACGAGAATTTTCGACCAAGCTTTTGG
ATTGCGATCCCGAAATACTTTAACAAGATTAGCCTGAACAACGAGTATACCATCATTAAGTGCATGGAAAACAAT
AGCGGTTGGAAAGTCAGCCTGAATTATGGCGAAATTTATCTGGACCTGCGAGGATACCAAGAAATCAACAGCGT
GTGGTGTCAAATACAGCCAGATGATTAATATCAGCGACTATATCAACCGCTGGATTTTGTGACCATTAACAAAT
AATCGGCTGAACAAGAGCAAGATCTATATTAACGGTCTGCTGATTGACCAGAAACCGATTAGTAATCTGGGTAAT
ATTATGCGAGCAACAAATCATGTTTAACTGGATGGTTGCCGTGATACCATCGTTATATTTGGATCAAATAC
TTCAACCTGTTGATAAGAGTTGACGAAAAAGAAATTAAGACCTGTACGATAACAGAGCAATAGCGGCATA
CTGAAAGATTTTTGGGAGATTATCTGCAGTATGACAAACCGTATTATATGCTGAATCTGTACGACCCGAATAAA
TACGTGGATGTTAATATGTGGGCATCCGTGGTTATATGTACCTGAAAGGTCCGCGTGGTAGCGTTATGACCACA
AACATTTATCTGAATAGCAGCCTGTATCGCGGAACCAAAATTCATCATTAAGAAAGTATGCCAGCGGCAACAAGGAT
AATATTTGTCGTAATAATGATCGCGTGTACATTAACTGTTGGTGAAGAATAAAGAAATATCGCCTGGCAACCAAT
GCAAGCCAGGCAAGCGGTTGAAAAAATCTGAGTGCCCTGGAAATTCGGATGTTGGTAATCTGAGCCAGGTTGTT
GTGATGAAAGCAAAACGATAAAGGCATCACCACAAATGCAAGATGAATCTGCAGGACAATAACGGCAATGAT
ATTGGCTTCATTGGCTTTACCAAGTTTAAACAACTGCAAAACTGGTTCGAGCAATTTGGTATAATCGTCAGATT
GAACGTAGCAGTCGTACCCTGGGTTGTAGCTGGGAATTTATCCCTGTGGATGATGGTTGGGTGAACGTCCGCTG
AAGCTTGCAGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCTGA

[1066]

[1067] 서열식별번호: 42 - 양이온성 rH_c/A (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MIINTSILNRYESKHLIDLRSYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKKAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNKISLNNEYTIIINCENNSGWKVSILNYGEI IWTLDTKIKQRVVFYKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNKSIIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNKIMFKLDGCRDTHRYIWIYFNLFDEKELNEKEIKDLYDNQSN
LKDFWGDYLYQDKPYMYMLNLYDPNKYVDVNVVIRGYMYLKGPRGSVMVTNIIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVNRNDRVYINVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDKGINTKCKMNLQDNNGND
IGFIGHFQFNIIAKLVASNWNRYRQIERSSRTLGCSEWEIFVDDGWGERPLKLAALAEHHHHHHH

[1068]

[1069] 서열식별번호: 43 - rH_c/AB (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATTCTGAACAATATTATCCTGAACCTGCGTTACAAAGACAACAATCTGATCGATCTGAGCGGCTATGGTGCA
AAAGTTGAAGTCTACGACGGTGTGCAACTGAACGATAAAAAACAGTTCAAACCTGACCTCATCGGCTAACTCAAAA
ATTCTGTGTACGCGAGAACCAAAACATCATCTTCAAACCTCGGTCTTTCTGGACTTCAGCGTGTCTTTCTGGATTTCGC
ATCCCCGAAATATAAAAAATGATGGCATCCGAACTACATCCATAACGAAATACACCATCATCAACTGTATGAAAAAC
AACAGTGGTTGGAAAATTTCCATCCGTGGCAACCGCATATCTGGACCTGATGTATCAATGGTAAACGAAA
AGCGTGTTTTTCGAATACAACATCCGTGAAGATATCTCTGAATACATCAATCGCTGGTTTTTCTGTGACCATACG
AACAACTCTGAACAATGCGAAAATCTATATCAACGGCAAACTGGAAGTAATACCGACATCAAAGATATTCGTGAA
GTTATCGCCAACGGTGAATCATCTTCAAACCTGGATGGCGACATCGATCGCACCCAGTTTCATTTGGATGAAATAC
TTCTCCATCTTCAACACGGAACTGAGTCAGTCCAATATCGAAGAACGCTACAAAATCCAATCATACTCGGAATAC
CTGAAAGATTTCTGGGGTAACCCGCTGATGTACAACAAGAATACTACATGTTCAACGCGGGCAACAAAACTCA
TACATCAAACCTGAAAAAGATTGCGCCGTGGGTGAAATCCTGACCCGTAGCAAATACAACCAGAACTCTAAATAC
ATCAACTATCGCGATCTGTACATTTGGCGAAAAATTTATATCCGTGCGCAAAAGCAACTCTCAGAGTATTAATGAT
GACATCGTGGCTAAAGAAGACTACATCTATCTGGATTTCTTTAATCTGAACCAAGAATGGCGCGTTTATACCTAC
AAATACTTCAAAAAAGAAGAATGAAACTGTTCTGGCCCCGATTACGACAGCGATGAATTTTACAACACCATC
CAGATCAAAGAATACGATGAACAGCCGACGTATAGTTGCCAACTGCTGTTCAAAAAAGACGAAGAATCCACCGAT
GAAATTGGCTGATTGGTATCCACCGTTCTATGAAAGCGGTATCGTTTTTCGAAGAATACAAGATTACTTCTGT
ATCTCTAAATGGTATCTGAAAGAAGTCAAACGCAACCGTACAACCTGAAACTGGGCTGCAACTGGCAATTTATC
CGGAAAGACGAAGGCTGGACCGAAAAGCTTTCGGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA

[1070]

[1071] 서열식별번호: 44 - rH_c/AB (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MILNNII LNLRYKDNNDLIDLSGYGAKVEVYDGVLENDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIR
IPKYKNDIGQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFVFTIT
NNLNNAKIYINGKLESNDIKIDIREVIANGEII FKLDGDI DRTQFIWMKYFSI FNTELSQSNI EERYKIQSYSEY
LKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNYSYIKLKKDS PVGEILTRSKYNQNSKYINRYDLIYGEKFIIRKSNSSQSIND
DIVRKEDIYILDFNINQEWRYVYTYKYFKKEEMKLFLLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTD
EIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKKRPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTEKLAAALEHHHHHHH

[1072]

[1073] 서열식별번호: 45 - rH_c/A 변이체 Y1117V H1253K (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATCATCAATACTAGCATTTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACCTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTTCGCATCCCGAAATACCTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATTGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGCTCTGGAATATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCGAGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATACGAAAT
AACCCTGTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGCGGACGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAAGAT
AACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCTGGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGAGCGCGGTGTTGAGAAAAATTTCTGAGCGGCTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACGAGGATCACTAACAAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTTCaAaCAGTTCACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCATCACCATCACCATT

[1074]

[1075] 서열식별번호: 46 - rH_c/A 변이체 Y1117V H1253K (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MIINTSILNLRYESNHLIDLRSYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNEYTIINCMENNSGWKVSINYEI IWTLDQTQEI KQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWKYFNLPDKELNEKEIKDLYDNQSNSGI
LKDFWGDYLDQYKPYMLNLVDPNKYVDVNNVGI RGYMYLKGPRGSMVTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNNGD
IGFIFGKQFNNAKLIVASNWNRYRQIERSSRTLGCSEWEIFVDDGWERPLHHHHHHHHH

[1076]

[1077] 서열식별번호: 47 - rHc/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACCTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACCTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAAGGACACCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAAT
AACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTTGGACGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTAATATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCTGTTGATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGAT
AACATTTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTGGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGACGCGGGTGTGAGAAAATCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTGCGTAATCTGAGCCAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACGAGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTaCaAaCAGTTCAACAATATTGCTAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTTTtGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCATCACCATCACCATTAA

[1078]

[1079] 서열식별번호: 48 - rHc/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MIINTSILNLRYESNHLIDLRSYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNNEYTIINC MENNSGWKVS LNYGEI IWT LQDTQEIKQ RVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNIMFKLDGCRDTHRYIWKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSN SGI
LKDFWGDY LQYDKPYMYMLNLVDPNKYVDVNNVGI RGYMYLKGPRGSVMTTNI YLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGYKQFNNI AKLVASNWYNRQIERSSRTFGCSWEFIPVDDGWGERPLHHHHHHHHHH

[1080]

[1081] 서열식별번호: 49 - rHc/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His-태그부착됨)의 뉴클레오티드 서열

ATGATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACCTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACCTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAAGGACACCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAAT
AACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTTGGACGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTAATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCTGTTGATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGAT
AACATTTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTGGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGACGCGGGTGTGAGAAAATCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTGCGTAATCTGAGCCAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACGAGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTaCaAaCAGTTCAACAATATTGCTAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTcatGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCAT

[1082]

[1083] 서열식별번호: 50 - rHc/A 변이체 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MIINTSILNLRYESNHLIDLRSYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNNEYTIINC MENNSGWKVS LNYGEI IWT LQDTQEIKQ RVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNIMFKLDGCRDTHRYIWKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSN SGI
LKDFWGDY LQYDKPYMYMLNLVDPNKYVDVNNVGI RGYMYLKGPRGSVMTTNI YLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGYKQFNNI AKLVASNWYNRQIERSSRTHGCSWEFIPVDDGWGERPLHHHHHH

[1084]

[1085] 서열식별번호: 51 - BoNT/A의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P10845

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNVGQMOPVKAFKIHNKIWIWIPERDTFTNPEEGDLN
PPPEAKQVPVSYDYSTYLSTDNEKDNLYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLSIVRGIPFWGG
STIDTELKVIDTNCINVIQPDGYSRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGEVLNLTRNGY
GSTQYIRFSPDFTGFEESLVDNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGTAINPN
RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASLTKA
KSIVGTTASLQYMKNVFEKYLLEDSTSGKFSVDKLFKDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKV
LNRKTYLNFDAVKFKNIVPKVNYTIYDGFNLNNTNLAANFNGQNTENNMFNFTKLKNFT
GLFEFYKLLCVRGIIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQYYLTFFNFDNEPENISIEENLSSDIIGQLELMPNIEFPPNG
KKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNP SRVYTFSSDYVKKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMMLYKDDFVGALIFSG
AVILLEFIPETAIPLVLTGTFALVSYIANKVLTQVTDIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAK
VNTQIDLRIRKKMEALENQAATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMYPYGVKRLDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLLKDK
VNNLTSTDIPFQLSKYVDNQRLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNKIADISLIPVYIGLALNVGNETAKGNFENAFIAGASILLEFTEPELLI
EYTIINC MENNSGWKVS LNYGEI IWTQLDQTQEIQRVVFYKYSQMINISDYINRWIFVTIT
NNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELN
EKEIKDLYDNQSN SGLKDFWGDYLYDKPYMLNLYDPNKYVDVNNVGRGYMYLKGPR
GSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIKKYASGNKDNIVRNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALELTPDVGNLSQVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNTIAK
LVASNWYNRQIERSSRTLGCSEWEIFPVDDGWERPL

[1086]

[1087] 서열식별번호: 52 - BoNT/B의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P10844

MPVTINNFNNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRIYKAFKITDRIWIIPERYTFGYKPEDFN
KSSGIFNRDVCEYYDPDYLTNDKKNIFLQTMIKLFNRIRKSKPLGEKLEMIINGIPYLG
DRRVLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIFGPGPVLNENETIDIGIQNH
FASREGFGGIMQMKFCPEYVSFNNVQENKGASIFNRRGYFSDPALILMHELIHVLHGLY
GIKVDLPIVPNEKKFFMQSDAIIQAEELYTFGGQDPSIITPSTDKSIYDKVLQNFGRGIV
DRLNKVLVCISDPNININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLYKSLMFGFTETN
IAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYITIEEGFNISDKDMEKEYRGQNKAINKQA
YEEISKEHLAVYKIQMCKSVKAPGICIDVDNEDLFFIADKNSFSDDL SKNERIEYNTQSN
YIENDFPINELILDITLISKELPSNTESLTDNFVDPVVEKQPAIKKIFTDENTIIFQY
LYSQTFLDIRDISLTSSFDLALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGVWKQIVND
FVIEANKSNFTMDKIADISLIPVYIGLALNVGNETAKGNFENAFIAGASILLEFTEPELLI
PVVGAFLLESYIDNKNKIIKTIDNALTKRNEKWSMDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMY
KALNYQAQALEEIIKRYRNIYSEKEKSNINIDFNDINSKLN EGINQAI DNINNFTINGCSV
SYLMKKMILPLAVEKLLDFDNTLKKNLNLYIDENKLYLIGSAEYKSKVNKYLKTIMPFDL
SIYTNDTILTEMFNKYNSEILNNIILNRLRYKDNLLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFK
LTSSANSKIRVTQNNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNS
GWKISIRGNRIIWTLLIDINGTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYING
KLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSY
SEYKDFWGNLPEYMFNKNYSYIKLKKDSVPGEILTRSKYNQNSKYINRDL
YIGEKFIIIRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRYTYKYFKKEEEKLFLAPISD
SDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCIS
KWYLRKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

[1088]

[1089] 서열식별번호: 53 - BoNT/C의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P18640

MPITINNFNYSDPVDNKNILYLDTHLNTLANEPEKAFRITGNIWVIPPDRFSRNSNPNLNK
PPRVTPSPKSGYYDPNYLSTDSDDKDPFLKEIIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIPFPGNN
NTPINTFDFDVDFNSVDVKTRQGNWVKTGSINPSVIIITGPRENIDPETSTFKLTNNTF
AAQEGFGALSIIISISPRFMLTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPILILMHELNHAMHNLYG
IAIPNDQTISSVTSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLIPKSARKYFEEKALDYRSI
AKRLNSITTANPSSFNKYIGEYKQKLIRKYRFVVESSGEVTVNRNKFVELYNELTQIFTE
FNYAKIYNVQNRKIYLSNVYTPVTANILDDNVYDIQNGFNIPKSNLNLVFMGQNL SRNPA
LRKVN PENMLYLF TKFCHKAIDGRSLYNKTLDCRELLVKNTDLPIGDISDVKTDIFLRK
DINEETEVIYYPDNVSDVQVILSKNTSEHGQLDLLYPSIDSESEILPGENQVFFYDNRTQN
VDYLSNYYLESQKLSDNVEDFTFTRSIEEALDNSAKVYTYFPTLANKVNAGVQGGFLFM
WANDVVEDFTTNILRKDTLDKISDVSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFVGTGVTILL
EAFPEFTIPALGAFVIYSKVQERNEI IKTIDNCLEQRIRKWKDSYEWMMGTWLSRIITQF
NNISYQMYDSLNYQAGAIKAKIDLEYKKYSGSDKENIKSQVENLKNLSDVKISEAMNNIN
KFIRECSVTLFKNMLPKVIDELNEFDNRNTKAKLINLIDSHNIIIVGEVDKLLKAKVNNNSF
QNTIPFNIFSYTNSSLLKDIINEYFNNINDSKILSLQNRKNTLVDTSGYNAEVSEEGDVQ
LNPIFFPFDKLGSSGDRGKVIQTQENIIVNSMYESFSISFWIRINKWVSNLPGYTIID
SVKNNSGWSIGIISNLFVFTLKQNEDESEQSINFSDISNAPGYNKWFFVTVTNNMMGMN
KIYINGKLIDTIKVKELTIGINFSKTITFEINKIPDTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAKEL
DGKDINILFNSLQYTNVVKDYWGNDLRYNKEYYMVNIDYLNRYMYANSRQIVFNTRRNNN
DFNEGYKIIIKRIRGNTNDTRVRGGDILYFDMTINNKAYNLFMKNETMYADNHSTEDIYA
IGLREQTKDINDNIIFQIQPMNNTYYASQIFKSNFNGENISGICSIGTYRFLGGDWYR
HNYLVPTVKQGNYSALLESTSTHWGFVPVSE

[1090]

[1091] 서열식별번호: 54 - BoNT/D의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 P19321

MTWPKDFNYSDFPVNDNDILYLRI PQNKLITTPVKAFMITQNIWVIPERFSSDTNPSLSK
PPRPTSKYQSYDPSYLSSTDEQKDTFLKGIIKLFRINERDIGKKLINYL VVGSPFMGDS
STPEDTFDFTRHTTNI AVEKFENGSKWVTNIITPSVLI FGPLPNILDYASLT LQGGQSN
PSFEGFTLSILKVAPFLLTFS DVT SNQSSAVLGKSI FCM DPVIALMHETHSLHQLY G
INIPSDKRIRPQVSEGFSSQDGPVQFEELYTFGGLDVEIIPQIERSQLREKALGHYKDI
AKRLNNINKTIPSSWISNIDKYKKI FSEKYNFDKDNTGNFVVNIDKFNSLYSDLTNVMSE
VYSSQYNVKNRTHYFSRHYLVFANILDDNIYTIRDFGNLTNKGFNIE NSGQNIERNPA
LQKLSSSVVDLFTKVCLRLTKNSRDDSTCIKVKNRNPYVADKDSISQEIFENKIIITDE
TNVQNYSDKFLDESILDGQVPINPEI V DPLLPNVNMEPLNLPGEIIVFYDDITKYVDYL
NSYYYLESQKLSNNVENITLTTSVEEALGYSNKIYTFPLSLAEKVNGKVQAGLFLN WANE
VVEDFTTNIMKKDTLKD ISDVSVIIPYIGPALNIGNSALRGNFNQAFATAGVAFLEGGFP
EFTIPALGVFTFYSSIQEREKIIKT IENCLEQRVKRWKDSYQWMVSNWLSRITTQFNHIN
YQMYDSL SYQADAIKAKIDLEYKKYSGSDKENIKSQVENLKNSLDVKISEAMNNINKFIR
ECSVTYL FKNM LPKVIDELNKF DLRTKTELINLIDSHNII LVGEVDR LKAKVNESFENTM
PFNIFSYTNN SLLKDIINEYFNSINDSKILSLQNKKNALVDTSGYNAEVRVGDNVQLNTI
YTNDFKLSSSGDKIIVNLNNN ILYSAIYENSSVSFWIKISKDLTNSHNEYTIINSIEQNS
GWKLCIRNGNIEFILDGVRNRYKSLIFDYSELSHTGYTNKWFVTITNNIMGYMKLYIN
GELKQSQKIEDLDEVKLDKTI VFGIDENIDENQMLWIRDFNIFSKELSNEDINIVYEGQI
LRNVIKDYWG NPLKFDT EYIINDNYIDRYIAPESNVLVVQY PDRSKLYTGNPITIKSV
SDKNPYSRILNGDNIILHMLYNSRKYMIIRD TDTIYATQGGEC SQNCVYALKLQSNLGN
GIGIFSIKNIVSKNKYCSQIFSSFRENTMLLADIYKPWRFSFKNAYTPVAVTNYETKLLS
TSSFWKFISRDPGWVE

[1092]

[1093] 서열식별번호: 55 - BoNT/E의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 Q00496

MPKINSFNYNDFVNDRTILYIKPGGCQEFYKSFNIMKNIWIIIPERNVIGTTPQDFHPPTS
LKNGDSSYYDPNYLQSDDEKDRFLKIVTKI FNRINN NLSGGILLEELSKANPYLGNDNTP
DNQFHIGDASAVEIKFSNGSQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISLRNNYMP SNHRFGS
IAIVTFSP EYSFRFNDCMNEFIQDPALTMHELIIHSLHGLYGAKGITTKYTITQKQNPL
ITNIRGTNIEEFLT FGGTDLNII TSAQSNDIYT NLLADYKKIASKLSKVQVSNPLLPYK
DVFEAKYGLDKDASGIYSVNINKFNDFK KLYSFTEFDLRTKFKVQKRQTYIGQYKYFKL
SNLLNDSIYNI SEGYNINNLKVNFRGQNANLNPRIITPITGRGLVKKIRFCKNIVSVKG
IRKSCIEINN GELFVASENSYDDNINTPKEIDDTVT SNNNYENDLDQVILNFSESA
PGLSDEKLNLTIQNDAYIPKYDSNGTSDIEQHDVNELNVFFYLD AQKVPEGENNVNLTSS
IDTALLEQPKIYTFFSSEFINNVNKPVQAALFVSWIQQVLVDFTTEANQKSTVDKIADIS
IVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLGSSDNK
NKVIAKAINNALKERDEKWKVEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNVNAIKTIE
SKYNSYTL EEKNELTNKYDIKQIENELNQKVS IAMNIDRFLTESSISYLMKII NEVKIN
KLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGESQQELNSMVTDTLNNSIPFKLSSYTDDKILISYF
NKFFKRIKSSSVLNMRYKNDKYVDTSGYDSNININGDVYKPTNKNQFGIYNDKLSEVNI
SQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIVNVNNEYTIINCMRDNNSGWKVSLNHNEII
WTFEDNRGINQKLAFNYGNANGISDYINKWIFVTITNDRLGDSKLYINGNLIDQKSI LNL
GNIHVS DNILFKIVNC SYTRYIGIRYFNIFDKELDETEIQTLYSNEPNTNILKDFWGNYL
LYDKEYYLLNLVLPKNFIDRRKDSTLSINNIRSTILLANRLYS GIKVKIQRVNNSS TNDN
LVRKNDQVYIN FVASKTHLFLYADTATTNKEKTIKISSSGNRFNQVVMVNSVG NCTMNF
KNNNGNIGL LGFKADTVVASTWYYTHMRDHTNSNGCFWNFI SEEHGWQEK

[1094]

[1095] 서열식별번호: 56 - BoNT/F의 폴리펩티드 서열 - 유니프룻 A7GBG3

MPVINSFNYNDFVNDRTILYMQIPYEEKSKKYYKA FEIMRN VWIIPERNTIGTDP SDFD
PPASLENGSSAYYDPNYLT TDAEKDRYLKTTIKLFRKINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGN
EHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII LNLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVY
DPSNDGFGSINIVTFSP EYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISLAHELIHALHGLYGAR
GVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLT FGGQDLNIIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKF
KVKCRNTYFIKYGFLKVPNLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKG
LVEKIVKFKSVIPRKGTKAPPRLCIRVNNRELFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLN
NNYRNNLDEVILDYNSETIPQISNQT LNTLVQDDSYVPRYDSNGTSEIEEHNVDLNVFF
YLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKAEFELLGAGILLEFVPELL
IPTILVFTIKSFIGSSENKNKIIKAINNSLMERETKWK EISYSWIVSNWLTRINTQFNKRK
EQMYQALQNQVDAKTVIEYKYNNYTSDERNRLSEYNNINIREELNKKVSLAMENIERF
ITESSI FYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGNSVQELNDLVTSTLNN
SIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGDVYIY
STNRNQFGIYSSKPSVFNIAQNNDIYNGRYQNFSISFWVRIPKYFNKVN LNNEYTIIDC
IRNNNSGWKISLNYNKIIWTLQDTAGNNQKLVFN YTQMISISDYINKWIFVTITNRLGN
SRIYINGNLIDKESISNLGDIHVS DNILFKIVGCNDTRYVGIRYFKVFDTEL GKTEIETL
YSDEPDPSILKDFWGNLYLNKRYLLNLRLRTDKSITQNSNFLNINQQRGVYQKPNIFSN
TRLYTGVEV IIRKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVD RDRVEYRLYADISIAKPEKIIKL
IRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNI GLLG FHSNNLVASSWYYNNIRKNTS
SNGCFWFSISKEHGWQEN

[1096]

[1097] 서열식별번호: 57 - BoNT/G의 폴리펩티드 서열 - 유니프루트 Q60393

MPVNIKXFNYNDP INDDI IMMEPFNDPGPGTYKAFRIIDRIWIVPERFTYGFQPDQFN
ASTGVFSKDVY EYDPTYLKTD AEKDKFLKTMIKLFNRINSKPSGQRLLDMIVDAIPYLG
NASTPPDKFAANVANVSINKKI IQPGAEDQIKGLMTNLII FGPGPVLSDNFTDSMIMNGH
SPISEGFGARMMIRFCPSCLNVFNQENKDT SIFSRRAYFADPALTMHELHVLHGLY
GIKISNLPITPNTKEFFMQHSDPVQAEELYTFGGHDPSVIS PSTDMNIYNKALQNFQDIA
NRLNIVSSAQSGSIDISLYKQIYKNKYDFVEDPNGKYSVDKDKFDKLYKALMFGFTETNL
AGEYGIKTRYSYFSEYLPPIKTEKLLDNTIYTQNEGFNIASKNLKTEFNGQNKAVNKEAY
EEISLEHLVYRIAMCKPVMYKNTGKSEQCII VNNEDLFFIANKDSFSKDLAKAETIAYN
TQNNTIENNFSIDQLILDNDLSSGIDLNPENTEPFTNFDDIDIPVYIKQSALKKIFVDGD
SLFEYLHAQTFPSNIENLQLTNSLNDALRNNNKVYTFSTNLVEKANTVVGASL FVNWVK
GVIDDFTSESTQKSTIDKVS DVSIIPIYIGPALNVGNETAKENFKNAFEIGGAAILMEFI
PELIVPIVGFFTLSYVGNKGHIIMTISNALKKRDQKWTMDMYGLIVSQWLSTVNTQFYTI
KERMYNALNQSQAI EKIEDQYNRYSEEDKMNI NIDFNDIDFKLNQSNLAINNIDDFI
NQCSISYLMNRMIPLAVKKLKD FDDNLKRD LLEYIDTNELYLLDEVNILSKSVNRHLKDS
IPFDLSLYTKDTILIQVFNNYISNISNAILSLSYRGGR LIDSSGYGATMNVGSDVIFND
IGNGQFKLNNSSENSNITAHQSKFVVYDSMFDNFSINFWVRTPKYNNNDIQTYLQNEYTII
SCIKNDSGWKQSQAI EKIIWTLIDVNAKSKSIFFEYSIKDNISDYINKWFSITITNDRLG
NANIYINGSLKKSEKILNLD RINSSNDIDFKLINCTDTTKFVWIKDFNIFGRELNATEVS
SLYWQSSNTLTKDFWGNPLRYDTQYYLFNQGMQNIYIKYFSKASMGETA PRTNFNNAAI
NYQNLYLGLRFIIKKASNSRNINNDNIVREGDYIYLNIDNISDESRYVYVLVNSKEIQTQ
LFLAPINDDPTFYDVLQIKKYEKT TYNQCILCEKDTKTFGLFGIGKFVKDYG YVWD TYD
NYFCISQWYLRRISENINKLRLGCNWQFIPVDEGWTE

[1098]

[1099] 서열식별번호: 58 - TeNT의 폴리펩티드 서열 - 유니프루트 P04958

MPITINNFRYSDPVNNDTIIMMEPPYCKGLDIYYKAFKITDRIWIVPERYEFGTKPEDFN
PPSSLI EGASEY YDPNYLRTDSDDKDRFLQTMVKLFNR IKNNVAGEALLDKI INAI PYLGN
SYSLDKFD TNSNSVSFN LLEQDP SGATTKSAMLTNLII FGPGPVLNKNEVRGIVLRVDN
KNYFPCRDGFGS IMQMAFCPEYVPTFDNV IENITSLTIGKSYFQDPALLMHELIHVLH
GLYGMQVSSHEIIPSKQE IYMQHTYPI SAEELFTFGGQDANLISIDIKNDLYEKT LNDYK
AIANKLSQVTS CNDPNIDIDSYKQIYQQKYQFDKDSNGQYIVNEDKFQILYNSIMYGFTE
IELGKKFNIKTRLSYFSMNHDPVKI PNLLDDTIYNDTEGFNIESKDLKSEYKGQNMVRNT
NAFRNVDGSGLVSKLIGLCKKII PPTNIRENLYNRTASLTDLGGELCIIKKNEDLTFIAE
KNSFSEEPFQDEIVSYNTKNKPLNFNYS LDKIIVDYNLQSKITLPNDRTTPVTKGIPYAP
EYKSNAASTI BIHNID DNTIYQYLYAQKSP TTLQRITMTNSVDDALINSTKIYSYFPSVI
SKVNQGAQGILFLQWVRDIIDDF TNESSQKTTIDKISDVSTIVPIYIGPALNIVKQGYEGN
FIGALETTVGVLLLEYIPEITLPVIAALSIAESS TQKEKIIKTIDNFLEKRYEKWIEVYK
LVKAKWLGTVNTQFQKRSYQMYRSLEYQVDAIKKI IDYEYKIYSGPDKEQI ADEINN LKN
KLEEKANKAMININIFMRESSRSLVNQMINEAKKQLLEFDTQSKNIMQYIKANSKFIG
ITELKKLESKINKVFSTPI PFSYSKNLDCWVDNEEDIDVILKKSTILNLDINNDIISDIS
GFNSSVITYPDAQLVPGINGKAIHLVN NESSEVIVHKAMDIEYNDMFNNFTVSFWLRVPK
VSASHLEQYGTNEYSI ISSMKKHSLSIGSGWSVSLKGNL IWT LKDSAGEVRQITFRDLP
DKFNAYLAN KWVFITITNDR LSSANLYINGVLMGSAEITGLGAIREDNNTLKLDRCNN
NQYVSI DKFRIFCKALNPKIEKLYTSYLSITFLRDFWGNPLRYDTEYYLIPVASSSKDV
QLKNITDYMILTNA PSYNGKLN IYRRLYNGLKFII KRYTPNNEIDSFVKSGDFIKLYV
SYNNNEHIVGYPKDGNAFNNLDRI LRVGYNAPGIPLYKKMEAVKLRDLKTSYVQLKLYDD
KNASLGLVGTHNGQIGNDPNRDILIASNWYFNHLKDKILGCDWYFVPTDEGW TND

[1100]

[1101] 서열식별번호: 59 - BoNT/X의 폴리펩티드 서열

MKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRHSDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFTNNT
NDLNI PSEPI MEADAIYNP NYLNT PSEKDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLELIISSIP
LPLVSN GALTLS DNETIAYQENNNIVSNLQANLVIYGP GPDIAN NATYGLYSTPISNGEG
TLSEVSFSPFY LKPFDES YGNYS LVLNIVNKFVKRE FADPDASTLMHELHVHTHNL YGIS
NRNFYYNFD TGKIETSRQONS LI FEELLT FGGIDSKA ISSLI IKKI IETAKNNYTT LI SE
RLNTVTVEN DDLKYIKNKI PVQGR LGNFKLD TAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSILVR
KHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEGFN ISSQGSND FQGQLLESSYFEKIESNALRAFI
KICPRNGLLYNAIYRNSKNYLNNIDLEDKKT TSKTNVSYPCSL LNGCIEVENKDLFLISN
KDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDKLPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILERNEELY
EPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLEAQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNKVYSPF
KNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLRSIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIGPLNI
GNDIRHGDFVGAI ELAGITALLEYVPEFTIPILVGL EVIGGELAREQVEAIVNNALDKRD
QKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTRLAHTYKALSRQANA IKMNMEFQLANYKGNIDDKAK
IKNAI SETEILLNKSVEQAMKNT EKFMIKLSNSYLT KEMIPKVQDNLKNFDLETKKTL DK
FIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRLNKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDYEVNLN
GAEDGKIKDLSGTTS DNI NIGSDIE LADGRENKAIKIGSENSTIKIAMNKYLRFSATDNF
SISFWIKHPKPTNLLNNGIEYTLVENFNQRGWKISIQDSKLIWYLRDHNN SIKIVTPDYI
AFNGWNLITITNNRSGSIVYVNGSKIEEKDISSIWNTEVDDPIIFRLKNNRDTQAFTLL
DQFSIYRKELNQNEVVKLYNYFNSNYIRDIWGNPLQYNNKYI LQTQDKPGKGLIREYWS
SFGYDYVILSDSKTITFPNNIRY GALYNGSKVLIKNSKKLDGLVRNKDFIQLEIDGYNMG
ISADREFNEDTNYIGTTYGTTHDLTTDFELIQRQEKYRNYCQLKTPYNI FHKSGLMSTETS
KPTFHDYRDWYSSAWYFQNYENLNRKHTKTNNWYFIPKDEGWDED

[1102]

[1103] 서열식별번호: 60 - 비변형된 BoNT/A1의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNNKIWVIPERDFTFNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNEKDNLYKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSGYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSGFHEVLNLTNRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAQKATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSI VGT TASLQYMKNVFKEKYLLEDTS GKF SVDKLKF DKLYKMLTEIYTEDNFVKKFVNLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIIYDGFNLRTNLTNLAANFNGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITS DTNIEAAEENISLDLIQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGT FALVSYIANKVLT VQTIDNALS KRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMPIYGVKRLED F DASLKDALLKYIYD
NRGT LIGQVDR LKDKVNNTLSTDI PFQLSKYVDNQRLSTFTTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEI IWT LQDTQEIQRVVF KYSGMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWI KYFNLF DKELNEKEIKDLYDNQSN SGI LKDFWGDYLYQYDKPYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIKKYASGNKDNIVRNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNAIKLVASNWNRYNRQIERSS
RTLGCSEWEIFPVDDGWGERPL

[1104]

[1105] 서열식별번호: 61 - mrBoNT/AB(0)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNNKIWVIPERDFTFNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNEKDNLYKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSGYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSGFHEVLNLTNRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAQKATDPAVTLAHLQI
IYAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSI VGT TASLQYMKNVFKEKYLLEDTS GKF SVDKLKF DKLYKMLTEIYTEDNFVKKFVNLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIIYDGFNLRTNLTNLAANFNGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITS DTNIEAAEENISLDLIQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGT FALVSYIANKVLT VQTIDNALS KRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMPIYGVKRLED F DASLKDALLKYIYD
NRGT LIGQVDR LKDKVNNTLSTDI PFQLSKYVDNQRLSTFTTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEI IWT LQDTQEIQRVVF KYSGMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWI KYFNLF DKELNEKEIKDLYDNQSN SGI LKDFWGDYLYQYDKPYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIKKYASGNKDNIVRNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNAIKLVASNWNRYNRQIERSS
RTLGCSEWEIFPVDDGWGERPL

[1106]

[1107] 서열식별번호: 62 - mrBoNT/A(0)의 폴리펩티드 서열

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMOPVKAFKIHNNKIWVIPERDFTFNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYSDS
TYLSTDNEKDNLYKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGI PFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSGYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSGFHEVLNLTNRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAQKATDPAVTLAHLQI
IYAGHRLYGIAPNPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSI VGT TASLQYMKNVFKEKYLLEDTS GKF SVDKLKF DKLYKMLTEIYTEDNFVKKFVNLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIIYDGFNLRTNLTNLAANFNGQNTNINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITS DTNIEAAEENISLDLIQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEGHKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFSSDYVKKVKNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGT FALVSYIANKVLT VQTIDNALS KRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMPIYGVKRLED F DASLKDALLKYIYD
NRGT LIGQVDR LKDKVNNTLSTDI PFQLSKYVDNQRLSTFTTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEI IWT LQDTQEIQRVVF KYSGMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPI SNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWI KYFNLF DKELNEKEIKDLYDNQSN SGI LKDFWGDYLYQYDKPYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIKKYASGNKDNIVRNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVMKSKNDKGITNKCKMNLQDNNNGNDIGFIFGHQFNNAIKLVASNWNRYNRQIERSS
RTLGCSEWEIFPVDDGWGERPL

[1108]

[1109] 서열식별번호: 63 - BoNT/XB(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYNPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE	KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIPPLPLVSNAGALTLSDNETIAYQENNNIVS	NLQANLVIYGPDPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLESEVSFSFPFYLKPFDES YGNYSRLVN	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLI FEEL	LTFGGIDSKAISSLIKKI IETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGR LGN	FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHLYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG	FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL	FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTTEANSIPSI SQQNILER	NEELYEPIRNSLF EIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK	VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG	PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVI GGEAREQVEAIVNNA	LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSQANAIKMNMEFQLANYKGNI	DDKAKIKNAISET EILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK	KTLDKFIKEKEDILGTLNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY	EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
LNNIILNLRYKDNLLIDLSGYGAKVEVYDG	VELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFN
SVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEY	TIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLDING
KTKSVFFEYNIREDIS EYINRWFFVTITNN	LNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANG EI
IFKLDGDI DRTQFIWMKYFSI FNTELSQSN	IEERYKIQSYSEY LKDFWGNPLMYNKEYYM
FNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQN	SKYINYRDLYI GEKFIIRKKSNSQSINDDI
VRKEDIYILDFFNLNQEWVRVYTYKYFKKEE	MKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTY S
CQLLFKKDEESTDEIGLIGHRFYESGIVF	EEYKDYFCISKWYLKEVKKRPYNLKLGCNW
QFIPKDEGWTEHHHHHHHHHHH	

[1110]

[1111] 서열식별번호: 64 - BoNT/XB(0)의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYNPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE	KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIPPLPLVSNAGALTLSDNETIAYQENNNIVS	NLQANLVIYGPDPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLESEVSFSFPFYLKPFDES YGNYSRLVN	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLI FEEL	LTFGGIDSKAISSLIKKI IETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGR LGN	FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHLYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG	FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL	FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTTEANSIPSI SQQNILER	NEELYEPIRNSLF EIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK	VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG	PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVI GGEAREQVEAIVNNA	LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSQANAIKMNMEFQLANYKGNI	DDKAKIKNAISET EILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK	KTLDKFIKEKEDILGTLNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY	EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
LNNIILNLRYKDNLLIDLSGYGAKVEVYDG	VELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFN
SVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEY	TIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLDING
KTKSVFFEYNIREDIS EYINRWFFVTITNN	LNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANG EI
IFKLDGDI DRTQFIWMKYFSI FNTELSQSN	IEERYKIQSYSEY LKDFWGNPLMYNKEYYM
FNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQN	SKYINYRDLYI GEKFIIRKKSNSQSINDDI
VRKEDIYILDFFNLNQEWVRVYTYKYFKKEE	MKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTY S
CQLLFKKDEESTDEIGLIGHRFYESGIVF	EEYKDYFCISKWYLKEVKKRPYNLKLGCNW
QFIPKDEGWTE	

[1112]

[1113] 서열식별번호: 65 - BoNT/XB(0) 변이체 (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYNPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE	KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIPPLPLVSNAGALTLSDNETIAYQENNNIVS	NLQANLVIYGPDPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLESEVSFSFPFYLKPFDES YGNYSRLVN	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLI FEEL	LTFGGIDSKAISSLIKKI IETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGR LGN	FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHLYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG	FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL	FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTTEANSIPSI SQQNILER	NEELYEPIRNSLF EIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK	VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG	PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVI GGEAREQVEAIVNNA	LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSQANAIKMNMEFQLANYKGNI	DDKAKIKNAISET EILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK	KTLDKFIKEKEDILGTLNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEILNN	IILNLRYKDNLLIDLSGYGAKVEVYDGVEL
NDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVF	LDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTII
NCKMKNNSGWKISIRGNRIIWTLDINGKTK	SVFFEYNIREDIS EYINRWFFVTITNNLNN
AKIYINGKLESNTDIKDIREVIANG EII FK	LDGDI DRTQFIWMKYFSI FNTELSQSNIEE
RYKIQSYSEY LKDFWGNPLMYNKEYYMFNA	GNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKY
INYRDLYI GEKFIIRKKSNSQSINDDIVRK	EDYIYLDFFFNLNQEWVRVYTYKYFKKEEMKL
FLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQL	LFKKDEESTDEIGLIGHRFYESGIVFE EY
KDYFCISKWYLKEVKKRPYNLKLGCNWQFI	PKDEGWTEHHHHHHHHHHH

[1114]

[1115] 서열식별번호: 66 - BoNT/XB(0) 변이체의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYPNDPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFAQVVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNI PSEPI MEADAIYNP NYLNT PSE	KDEFLQGVIVKLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIP LPLVSN GALT T L S D N E T I A Y Q E N N N I V S	NLQANLVIYGP GPD IANNATYGLYSTPISN
GEGT LSEV S F S P F Y L K P F D E S Y G N Y R S L V N	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
G I S N R N F Y Y N F D T G K I E T S R Q Q N S L I F E E L	L T F G G I D S K A I S S L I I K K I I E T A K N N Y T T L
I S E R L N T V T V E N D L L K Y I K N K I P V Q G R L G N	F K L D T A E F E K K L N T I L F V L N E S N L A Q R F S I
L V R K H Y L K E R P I D P I Y V N I L D D N S Y S T L E G	F N I S S Q G S N D F Q G Q L L E S S Y F E K I E S N A L R
A F I K I C H K A I D G R S L Y N K T L D C I E V E N K D L	F L I S N K D S L N D I N L S E E K I K P E T T V F F K D K
L P P Q D I T L S N Y D F T E A N S I P S I S Q Q N I L E R	N E E L Y E P I R N S L F E I K T I Y V D K L T T F H F L E
A Q N I D E S I D S S K I R V E L T D S V D E A L S N P N K	V Y S P F K N M S N T I N S I E T G I T S T Y I F Y Q W L R
S I V K D F S D E T G K I D V I D K S S D T L A I V P Y I G	P L L N I G N D I R H G D F V G A I E L A G I T A L L E Y V
P E F T I P I L V G L E V I G G E L A R E Q V E A I V N N A	L D K R D Q K W A E V Y N I T K A Q W W G T I H L Q I N T R
L A H T Y K A L S R Q A N A I K M N M E F Q L A N Y K G N I	D D K A K I K N A I S E T E I L L N K S V E Q A M K N T E K
F M I K L S N S Y L T K E M I P K V Q D N L K N F D L E T K	K T L D K F I K E K E D I L G T N L S S S L R R K V S I R L
N K N I A F D I N D I P F S E F D D L I N Q Y K N E I L N N	I I L N L R Y K D N N L I D L S G Y G A K V E V Y D G V E L
N D K N Q F K L T S S A N S K I R V T Q N Q N I I F N S V F	L D F S V S F W I R I P K Y K N D G I Q N Y I H N E Y T I I
N C M K N N S G W K I S I R G N R I I W T L I D I N G K T K	S V F F E Y N I R E D I S E Y I N R W F F V T I T N N L N N
A K I Y I N G K L E S N T D I K D I R E V I A N G E I I F K	L D G D I D R T Q F I W M K Y F S I F N T E L S Q S N I E E
R Y K I Q S Y S E Y L K D F W G N I L M Y N K E Y M F N A	G N K N S Y I K L K D S P V G E I L T R S K Y N Q N S K Y
I N Y R D L Y I G E K F I I R R K S N S Q S I N D D I V R K	E D Y I Y L D F F N L N Q E W R V Y T Y K Y F K K E M K L
F L A P I Y D S D E F Y N T I Q I K E Y D E Q P T Y S C Q L	L F K K D E E S T D E I G L I G I H R F Y E S G I V F E E Y
K D Y F C I S K W Y L K E V R K R P Y N L K L G C N W Q F I	P K D E G W T E

[1116]

[1117] 서열식별번호: 67 - BoNT/XA(0)의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYPNDPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFAQVVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNI PSEPI MEADAIYNP NYLNT PSE	KDEFLQGVIVKLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIP LPLVSN GALT T L S D N E T I A Y Q E N N N I V S	NLQANLVIYGP GPD IANNATYGLYSTPISN
GEGT LSEV S F S P F Y L K P F D E S Y G N Y R S L V N	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
G I S N R N F Y Y N F D T G K I E T S R Q Q N S L I F E E L	L T F G G I D S K A I S S L I I K K I I E T A K N N Y T T L
I S E R L N T V T V E N D L L K Y I K N K I P V Q G R L G N	F K L D T A E F E K K L N T I L F V L N E S N L A Q R F S I
L V R K H Y L K E R P I D P I Y V N I L D D N S Y S T L E G	F N I S S Q G S N D F Q G Q L L E S S Y F E K I E S N A L R
A F I K I C H K A I D G R S L E V L F Q G P L Y N K T L D C	I E V E N K D L F L I S N K D S L N D I N L S E E K I K P E
T T V F F K D K L P P Q D I T L S N Y D F T E A N S I P S I	S Q Q N I L E R N E E L Y E P I R N S L F E I K T I Y V D K
L T T F H F L E A Q N I D E S I D S S K I R V E L T D S V D	E A L S N P N K V Y S P F K N M S N T I N S I E T G I T S T
Y I F Y Q W L R S I V K D F S D E T G K I D V I D K S S D T	L A I V P Y I G P L L N I G N D I R H G D F V G A I E L A G
I T A L L E Y V P E F T I P I L V G L E V I G G E L A R E Q	V E A I V N N A L D K R D Q K W A E V Y N I T K A Q W W G T
I H L Q I N T R L A H T Y K A L S R Q A N A I K M N M E F Q	L A N Y K G N I D D K A K I K N A I S E T E I L L N K S V E
Q A M K N T E K F M I K L S N S Y L T K E M I P K V Q D N L	K N F D L E T K K T L D K F I K E K E D I L G T N L S S S L
R R K V S I R L N K N I A F D I N D I P F S E F D D L I N Q	Y K N E I E D Y E V L N L G A E D G K I K D L S G T S D I
N I G S D I E I N T S I L N L R Y E S N H L I D L S R Y A	S K I N I G S K V N F D P I D K N Q I Q L F N L E S S K I E
V I L K N A I V Y N S M Y E N F S T S F W I R I P K Y F N S	I S L N N E Y T I I N C M E N N S G W K V S L N Y G E I I W
T L Q D T Q E I K Q R V V F K Y S Q M I N I S D Y I N R W I	F V T I T N N R L N N S K I Y I N G R L I D Q K P I S N L G
N I H A S N N I M F K L D G C R D T H R Y I W I K Y F N L F	D K E L N E K E I K D L Y D N Q S N S G I L K D F W G D Y L
Q Y D K P Y M L N I Y D P N K Y V D V N N V G I R G Y M Y	L K G P R G S V M T T N I Y L N S S L Y R G T K F I K K Y
A S G N K D N I V R N N D R V Y I N V V V K N K E Y R L A T	N A S Q A G V E K I L S A L E I P D V G N L S Q V V M K S
K N D Q G I T N K C K M N L Q D N N G N D I G F I G F H Q F	N N I A K L V A S N W Y N R Q I E R S S R T L G C S W E F I
P V D D G W G E R P L	

[1118]

[1119] 서열식별번호: 68 - BoNT/XA(0) 변이체의 폴리펩티드 서열

MGSMKLEINKFNYPNDPIDGINVITMRPPRH	SDKINKGKGPFAQVVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNI PSEPI MEADAIYNP NYLNT PSE	KDEFLQGVIVKLERIKSKPEGEKLELLEISS
SIP LPLVSN GALT T L S D N E T I A Y Q E N N N I V S	NLQANLVIYGP GPD IANNATYGLYSTPISN
GEGT LSEV S F S P F Y L K P F D E S Y G N Y R S L V N	IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
G I S N R N F Y Y N F D T G K I E T S R Q Q N S L I F E E L	L T F G G I D S K A I S S L I I K K I I E T A K N N Y T T L
I S E R L N T V T V E N D L L K Y I K N K I P V Q G R L G N	F K L D T A E F E K K L N T I L F V L N E S N L A Q R F S I
L V R K H Y L K E R P I D P I Y V N I L D D N S Y S T L E G	F N I S S Q G S N D F Q G Q L L E S S Y F E K I E S N A L R
A F I K I C H K A I D G R S L E V L F Q G P L Y N K T L D C	I E V E N K D L F L I S N K D S L N D I N L S E E K I K P E
T T V F F K D K L P P Q D I T L S N Y D F T E A N S I P S I	S Q Q N I L E R N E E L Y E P I R N S L F E I K T I Y V D K
L T T F H F L E A Q N I D E S I D S S K I R V E L T D S V D	E A L S N P N K V Y S P F K N M S N T I N S I E T G I T S T
Y I F Y Q W L R S I V K D F S D E T G K I D V I D K S S D T	L A I V P Y I G P L L N I G N D I R H G D F V G A I E L A G
I T A L L E Y V P E F T I P I L V G L E V I G G E L A R E Q	V E A I V N N A L D K R D Q K W A E V Y N I T K A Q W W G T
I H L Q I N T R L A H T Y K A L S R Q A N A I K M N M E F Q	L A N Y K G N I D D K A K I K N A I S E T E I L L N K S V E
Q A M K N T E K F M I K L S N S Y L T K E M I P K V Q D N L	K N F D L E T K K T L D K F I K E K E D I L G T N L S S S L
R R K V S I R L N K N I A F D I N D I P F S E F D D L I N Q	Y K N E I I N T S I L N L R Y E S N H L I D L S R Y A S K I
N I G S K V N F D P I D K N Q I Q L F N L E S S K I E V I L	K N A I V Y N S M Y E N F S T S F W I R I P K Y F N S I S L
N N E Y T I I N C M E N N S G W K V S L N Y G E I I W T L Q	D T Q E I K Q R V V F K Y S Q M I N I S D Y I N R W I F V T
I T N N R L N N S K I Y I N G R L I D Q K P I S N L G N I H	A S N N I M F K L D G C R D T H R Y I W I K Y F N L F D K E
L N E K E I K D L Y D N Q S N S G I L K D F W G D Y L Q Y D	K P Y Y M L N L Y D P N K Y V D V N N V G I R G Y M Y L K G
P R G S V M T T N I Y L N S S L Y R G T K F I I K K Y A S G	N K D N I V R N N D R V Y I N V V V K N K E Y R L A T N A S
Q A G V E K I L S A L E I P D V G N L S Q V V M K S K N D	Q G I T N K C K M N L Q D N N G N D I G F I G F H Q F N N I
A K L V A S N W Y N R Q I E R S S R T L G C S W E F I P V D	D G W G E R P L

[1120]

[1121] 서열식별번호: 69 - BoNT/XD(0)의 폴리펩티드 서열

```

MGSMKLEINKFNYPNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFAQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPEPIMEADAIYNPNYLNTPE KDEFQGVIVKLERIKSKPEGEKLELIS
SIPLPLVSNAGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPDPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLESEVSFSFPFYLPKPFDESYGNYSRLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYPNFTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDDLKYIKNKIPVQGR LGN FKLDTAEFEEKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGGQLESSEYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTTEANSIPISISQQNILER NEELYEPIRNSLFEEKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGN I DDKAKIKNAISETTEILLNKSVQAMKNTK
FMKLSNSYLTKEMLPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEN
DSKILSLQNKKNALVDTSYGNAEVRVGDV QLNITIYTNDFKLSSSGDKIIIVNLNNILYS
AIYENS SVSWIKSKDLTNSHNEYTIINS IEQNSGWKLCIRNGNIEWILQDVNRKYKSL
IFDYSESLSTGYTNKWFFVTITNNIMGYM KLYINGELKQSQKIEDLDEVKLDKTIVFGI
DENIDENQMLWIRDENIIFSKELSNEDINIV YEGQILRNVIKDYWGNPLKFDTEYYIINDN
YIDRYIAPESNVLLVQVYPRSKLYTGNPI TIKSVSDKNPYSRI LNGDNIIHLMLYNSRK
YMIIRDTDITIYATQGGECSONCVYALKLQS NLGNYGIGIFSIKNIIVSKNKYCSQIFSSFR
ENTMLLADIYKPPWRFSKNAYTPVAVTNYE TKLLSTSSFWKFISRDPGWVE

```

[1122]

[1123] 서열식별번호: 70 - BoNT/XF(0)의 폴리펩티드 서열

```

MGSMKLEINKFNYPNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFAQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPEPIMEADAIYNPNYLNTPE KDEFQGVIVKLERIKSKPEGEKLELIS
SIPLPLVSNAGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPDPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLESEVSFSFPFYLPKPFDESYGNYSRLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYPNFTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDDLKYIKNKIPVQGR LGN FKLDTAEFEEKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGGQLESSEYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTTEANSIPISISQQNILER NEELYEPIRNSLFEEKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGN I DDKAKIKNAISETTEILLNKSVQAMKNTK
FMKLSNSYLTKEMLPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
KDNSILDMRYENNKFDISGYGSNISINGD VYIYSTNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDII
YNGRYQNFESISFWVIRPKYFNKVNLNNEYT IIDCIRNNNSGWKISLNYNKIIWTLQDTAG
NNQKLVFNQYTMISISDYINKWIFVTTINN RLGNRSRIYINGNLIDEKSIINLGDHVSND
ILFKIVGCNDTRYVIGIRYFKVFDTELKTE IETLYSDEPDPSILKDFWGNLYLLYNKRYL
LNLRLTDKSIQNSNFLNINQQRGVYQKPN IFSNTRLYTGVEVIRKNGSTDISNTDNFV
RKNDLAYINVVDVRDVEYRLYADISIAKPEK I IKLIRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMN
FQNNNGGNIGLGLFKFSNNLVASSWYYNNIR KNTSSNGCFWSEFISKEHGWQEN

```

[1124]

[1125] 서열식별번호: 71 - C1 활성화 루프 컨센서스 서열

Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys, 여기서 a = 1-10이고 b = 4-15임

[1126]

[1127] 서열식별번호: 72 - C1 활성화 루프

CHKAIDGRSLYNKTLDC

[1128]

[1129] 서열식별번호: 73 - C1 활성화 루프 변이체

CHKAIEGRSLYNKTLDC

[1130]

[1131] 서열식별번호: 74 - rLC/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

```

MPFVNKQFNY KDPVNGVDIA YIKIPNAGQM QPVKAFKIHN KIWVIPERDT FTNPEEGDLN
PPPEAKQVPV SYDYSTYLST DNEKDNLYKG VTKLFERIYS TDLGRMLLTS IVRGIPFWGG
STIDTELKVI DTNCINVIQ P DGSYRSEELN LVIIGPSADI IQFECKSFGH EVLNLRNGY
GSTQYIRFSP DFTFGFEESL EVDTNPLLGA GKFDTPAVT LAHQLIYAGH RLYGIAINPN
RVFKVNTNAY YEMSGLEVFS EELRTFGGHD AKFIDSLQEN EFRLYYYNKF KDIATSLNKA
KSIVGTTASL QYMKNVFKEK YLLSEDTSGK FSVDKLKFDK LYKMLTEIYT EDNFVFFKVV
LNRKTYLNFD KAVFKINIVP KVNYYTIYDGF NLRNTNLAAN FNGQNTENN MNFTKLNKFT
GLFEENLYFQ GASHHHHHHH H

```

[1132]

[1133] 서열식별번호: 75 - rLH_N/A(0) (His-태그부착됨)의 폴리펩티드 서열

```
MPFVNKQFN Y KDPVNGVDIA YIKIPNAGQM QPVKAFKIHN KIWVIPERDT FTNPEEGDLN
PPPEAKQVPV SYDSTYLST DNEKDNLYKG VTKLFERIYS TDLGRMLLTS IVRGIPFWGG
STIDTELKVI DTNCINVIQF DGSYRSEELN LVIIGPSADI IQFECKSFGH EVLNLTRNGY
GSTQYIRFSP DFTFGFEESL EVDTNPLLGA GKFDTPPAVT LAHQLIYAGH RLYGIAINPN
RVFKVNTNAY YEMSGLEVSF EELRTFGGHD AKFIDSLQEN EFRLYYYNKF KDIASLTNKA
KSIVGTTASL QYMKNVFKEK YLLSEDTSGK FSVDKLKFDK LYKMLTEIYT EDNFVKEFFKV
LNRKTYLNFD KAVFKINIVP KVNVTIYDGF NLRNTNLAAN FNGQNTIINN MNFTKLKNFT
GLFEFYKLLC VRGIITSTK SLDKGYNKAL NDLCIKVNNW DLFFSPSEDN FTNDLNKGEE
ITSDTNIEAA EENISLDLIQ QYYLTFNFDN EPENISIEINL SSDIIGQLEL MPNIERFPNG
KKYELDKYTM FHYLRAQEFH HGKSRIALTN SVNEALLNPS RVYTFSSDY VKKVNKATEA
AMFLGWVEQL VYDFTDETSE VSTTDKIADI TIIIPYIGPA LNIGNMLYKD DFVGALIFSG
AVILLEFIPE IAIPVLGTFA LVSYIANKVL TVQTIDNALS KRNEKWDEVY KYIVTNWLAK
VNTQIDLIRK KMKEALENQA EATKAIINYQ YNQYTEEEKN NINFNIDDL SKLNEKINKA
MININKFLNQ CSVSYLMNSM IPYGVKRLED FDASLKDALL KYIYDNRGTL IGQVDRCLKDK
VNNLTSTDIP FQLSKYVDNQ RLLSTENLYF QGASHHHHHH HH
```

[1134]

[1135] 서열식별번호: 76 - rLC/X(0)의 폴리펩티드 서열

```
MKLEINKFNY NDPIDGINVI TMRPPRHS DK INKGKGPFA FQVIKNIWIV PERYNFTNNT
NDLNIPSEPI MEADAIYNPN YLNTPESEKDE FLQGVKIVLE RIKSKPEGEK LLELISSSIP
LPLVSNAGALT LSDNETIAYQ ENNNIVSNLQ ANLVIYGGP DIANNATYGL YSTPISNGEG
TLSEVSFSPF YLKPFDSESYG NYRSLVNIYN KFKREFAPD PASTLMHQLV YVTHNLYGIS
NRNFYNNFDT GKIETSRQQN SLIFEELTF GGIDSKAISS LIIKKIETA KNNYTTLISE
RLNTVTVEND LLKYIKNKIP VQGRGLNFKL DTAEFEKKLN TILFVLNESN LAQRFSILVR
KHYLKERPID PIYVNIILDDN SYSTLEGFNI SSQGSNDFQG QLLESSYFEK IESNALRAFI
KIAPRNGLLY NAIYRNSK
```

[1136]

[1137] 서열식별번호: 77 - 프리시전 프로테아제 부위

[1138] LEVLFQGGP

[1139] 서열식별번호: 78 - C1 활성화 루프 변이체 2

[1140] CHKAIDGRSLEVLFQGGFLYNKTLDC

[1141] 실시예

[1142] 실시예 1

[1143] BoNT/A(0)는 시험관내 및 생체내에서 촉매 불활성이다

[1144] BoNT/A(0) (서열식별번호: 2)의 촉매 활성을 BoNT/A 표적 SNARE 단백질인 SNAP25의 절단을 측정하는 시험관내 세포-기반 모델에서 시험하였다. 도 1은 야생형 BoNT/A (서열식별번호: 60)와 대조적으로, BoNT/A(0)가 인간 뉴런 검정에서 SNAP25를 절단하지 않는다는 것을 보여준다. 도 2는 래트 뉴런 검정에서의 이러한 결과를 확인한다.

[1145] 확인을 위해, 생체내 DAS 검정을 BoNT/A 및 BoNT/A(0)를 사용하여 수행하였다. DAS 검정을 젤라틴 포스포이트 완충제 중에 제체화된 클로스트리디움 신경독소 20 μ l를 마우스 비복근/가자미근 복합체 내로 주사하고, 이어서 아오키(Aoki)의 방법 (Aoki KR, Toxicon 39: 1815-1820; 2001)을 사용하여 발가락 외전 점수를 평가함으로써 수행하였다. DAS 검정에서, 마우스가 그의 뒷다리를 뻗고 그의 뒷발가락을 외전시키는 특징적인 놀람 반응을 도출하기 위해 마우스를 꼬리로 잡시 매달았다 (도 3a). 클로스트리디움 독소 주사 후, 다양한 정도의 발가락 외전을 5-점 척도로 점수화하였다 (0=정상 내지 4=발가락 외전의 최대 감소- 도 3b). 이는 신경근 접합부에서의 신경독소의 활성화에 의해 유발된 마비의 기능성 척도를 제공한다. 또한, 투여 7일 이내에 마우스에서 체중 변화를 평가하였다. 이는 독성 및 투여 부위로부터의 독소 확산의 바람직하지 않은 효과의 척도를 제공한다. 결과는 하기 표 1에 제시되어 있다.

[1146] 표 1. BoNT/A(0) 또는 BoNT/A의 투여 후 DAS 점수 (24시간 후) 및 체중 변화.

	DAS 점수	관찰된 체중 변화
BoNT/A	4	있음
BoNT/A(0)	0	없음

[1147]

[1148] 결과는 BoNT/A(0)가 생체내에서 촉매 불활성이고 독성의 어떠한 증상도 유발하지 않는다는 것을 확인한다. 따라서, BoNT/A(0)는 안전하고, 실질적으로 비-독성인 치료제이다.

[1149] 실시예 2

- [1150] 촉매 불활성 BoNT를 사용한 만성 신경병증성 통증 (만성 협착 손상 (CCI) 래트 모델)의 치료
- [1151] 물질 & 방법
- [1152] 만성 협착 손상 (CCI)을 문헌 [Bennett and Xie (1988), Pain, 33(1):87-107]에 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다. 제-14일에, 성체 수컷 스프라그-돌리 래트 (220-250 g)를 마취시킨 후, 좌측 좌골 신경의 절편을 노출시키고, 실크 봉합사로 신경 상에 4개의 느슨한 결찰을 배치하였다. 제0일 (D0)에 래트에 BoNT/A (30 pg/kg), BoNT/A (60 pg/kg), BoNT/A(0) (60 pg/kg) 또는 비히클 (GPB) 중 어느 하나를 족저내 (i.p.l.) 경로를 통해 투여한 반면 (n=10-11/군), 양성 대조군, 가바펜틴 (100 mg/kg)을 경구 (p.o.) 경로를 통해 투여하였다 (n=8/군). 가바펜틴으로 처리된 동물을 처리 1, 2 및 4시간 후에 시험하였다. BoNT/A, BoNT/A(0) 또는 비히클-처리된 동물을 제3일, 제5일 및 제9일에 시험하였다. 동물을 폰 프라이 시험에서 기계적 감수성에 대해 평가하였다.
- [1153] 결과
- [1154] 실험은 촉매 불활성 BoNT (BoNT/A(0))를 투여함으로써, 동측 발에서의 기계적 감수성이 감소되었음을 보여주었다 (도 4b). 또한, BoNT/A(0)는 동등하게 투여된 BoNT/A와 비교할 때 기계적 감수성을 감소시키는 데 보다 효과적이었다. 이후 시점에, BoNT/A(0)는 또한 가바펜틴보다 더 효과적이었다. 감소된 감수성이 BoNT/A(0) 투여의 결과임을 확인하기 위해, 반대측 발의 기계적 감수성을 또한 시험하였다. 결과는 조건 간에 반대측 발의 기계적 감수성의 차이가 유의하지 않았음을 보여주었다 (도 4c). 또한, BoNT/A(0)의 실질적인 비-독성의 확인으로서, 시간 경과에 따른 체중 변화는 비히클 또는 가바펜틴이 투여된 래트의 것과 동등하였다 (도 4d). 이는 촉매 활성 BoNT/A가 투여된 래트에서 관찰된 변화와 대조적이며, 이는 제9일에 통계적으로 유의하게 상이하였다.
- [1155] 결론적으로, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소는 놀랍게도 통증 (예를 들어 만성 신경병증성 통증)을 감소시킬 수 있으며, 이에 의해 이러한 신경독소가 적합한 통증 치료제임을 시사한다.
- [1156] 실시예 3
- [1157] 촉매 불활성 BoNT를 사용한 급성 신경병증성 통증 (옥살리플라틴 래트 모델)의 치료
- [1158] 물질 & 방법
- [1159] 옥살리플라틴-유발 말초 감각 신경병증의 실험 모델을 옥살리플라틴의 복강내 주사에 의해 유도하였다 (Ling et al. (2007), Pain, 128(3):225-234; Ling et al. (2007), Toxicology, 20;234(3):176-84). 제0일에, 성체 수컷 스프라그-돌리 래트 (100-133 g)에 모의-처리 (5% 글루코스) 또는 옥살리플라틴 (10 mg/kg)의 i.p. 주사를 제공하였다. 직후에, 모의-처리된 동물은 비히클의 i.p.l. 주사를 제공받은 반면, 옥살리플라틴-처리된 동물은 BoNT/A(0) (1000 pg/kg), BoNT/A (50 pg/kg), BoNT/A (100 pg/kg), BoNT/A (160 pg/kg) 또는 비히클 (GPB; n=10/군)의 i.p.l. 주사를 제공받았다. D3에 양성 대조군인 돌록세틴 (100 mg/kg)을 p.o. 경로를 통해 제공하였다. 동물을 D3 및 D5에 열적 (저온) 감수성에 대해 평가하였다.
- [1160] 결과
- [1161] 실험은 촉매 불활성 BoNT (BoNT/A(0))를 투여함으로써, 동측 발에서의 저온 감수성이 감소되었음을 보여주었다 (도 5b). BoNT/A, BoNT/A(0) 또는 비히클로 처리된 군에 걸쳐 반대측 발의 열적 감수성에서 어떠한 차이도 없었다 (도 5c).
- [1162] 결론적으로, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소는 놀랍게도 급성 신경병증성 통증을 감소시킬 수 있으며, 이에 의해 이러한 신경독소가 통증의 치료에 일반적으로 적용된다는 것을 시사한다.
- [1163] 실시예 4
- [1164] 촉매 불활성 BoNT를 사용한 만성 신경병증성 통증 (옥살리플라틴 래트 모델)의 치료
- [1165] 물질 & 방법
- [1166] 제-2일 (D-2)에 성체 수컷 스프라그-돌리 래트 (180 - 210 g)에 옥살리플라틴 (10 mg/kg)의 i.p. 주사를 제공한 후, 제0일에 i.p.l. 경로를 통해 BoNT/A (100 pg/kg), BoNT/A(0) (100 pg/kg) 또는 비히클 (GPB)로 처리하였다 (n=11-12/군). 양성 대조군인 프레가발린을 D3에 투여하였다 (n=12). 동물을 제3일, 제6일 및 제9일에 기계적 감수성 (폰 프라이 시험) 및 열적 (저온) 감수성 (콜드 플레이트 시험)에 대해 시험하였다.

- [1167] 결과
- [1168] 실험은 축매 불활성 BoNT (BoNT/A(0))를 투여함으로써, 동측 발에서의 기계적 감수성 (도 6b) 및 저온 감수성 (도 6d)이 감소되었음을 보여주었다.
- [1169] 결론적으로, 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소는 놀랍게도 상이한 화학요법-유발 통증 모델에서 만성 신경 병증성 통증을 감소시킬 수 있다.
- [1170] 실시예 5
- [1171] 축매 불활성 BoNT를 사용한 염증성 통증 (UV-B 화상 래트 모델)의 치료
- [1172] 물질 & 방법
- [1173] 인간에서 뿐만 아니라 설치류 모델에서 자외선 (UV)-B 방사선은 기계적 및 열적 통각과민 둘 다를 유발한다. 성체 수컷 위스타 래트 (180-210 g)에 BoNT/A (100 pg/kg), BoNT/A(0) (100 pg/kg) 또는 비히클 (GPB; n=12/군)을 i.p.l. 주사에 의해 투여하였다. 24시간 후, 동측 발의 발바닥 표면을 대략 5분 동안 자외선-B (UVB) 조사에 노출시켰으며, 500 mJ/cm²의 선량을 제공하였다. UVB 48시간 후 및 BoNT/A, BoNT/A(0) 또는 비히클 주사 72시간 후, 동물을 폰 프라이 시험에서 기계적 감수성에 대해 시험하였다. UVB-노출된 동물의 추가의 군에 양성 대조군, 인도메타신을 48시간 후에 주사하고, 주사 1시간 후에 폰 프라이 시험에서 시험하였다 (n=12/군).
- [1174] 결과
- [1175] 실험은 축매 불활성 BoNT (BoNT/A(0))를 투여함으로써, 기계적 감수성이 감소되었음을 보여주었다 (도 7b). 결론적으로, 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소는 놀랍게도 염증성 통증 (예를 들어 급성 염증성 통증)을 감소시킬 수 있으며, 이에 의해 이러한 신경독소가 통증의 치료에 일반적으로 적용된다는 것을 확인한다.
- [1176] 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소가 염증성 통증을 감소시켰다는 놀라운 발견은 그것이 기저 염증성 상태를 치료하는 데 (예를 들어 염증성 상태의 적어도 하나의 증상, 즉 연관된 통증을 치료하는 것을 포함함) 유용하다는 것을 나타냈다. 따라서, 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소가 염증성 상태를 치료하는 데 사용될 수 있다는 것은 신뢰할 만한 것으로 간주되었다.
- [1177] 실시예 6
- [1178] 축매 불활성 키메라 BoNT를 사용한 염증성 통증 (CFA-유발 염증성 통증 모델)의 치료
- [1179] 물질 & 방법
- [1180] BoNT 또는 비히클 투여 전에, 70마리의 성체 수컷 C57/BL6 마우스 (22-26 g)의 발 회피 역치 (PWT, g)를 증가하는 힘의 눈금 폰 프라이 필라멘트를 사용하여 연속 3일에 걸쳐 평가하였다. 마지막 2일의 평균을 기준으로 해서 간주하였다. 제0일에, 기체 마취 하에, BoNT/XB (0.3 및 30 ng/kg), BoNT/XB(0) (0.3 및 30 ng/kg), BoNT/A (160 pg/kg) 또는 비히클 (840 µl/kg)을 좌측 뒷발의 족저내 발바닥 내로 주사하였다 (n=10/군). 제2일에, CFA 주사 전에, PWT를 재평가하였다. 이어서, 이소플루란 마취 하에, 고정된 20 µL 부피의 CFA (1.5 mg/mL)를 동일한 뒷발에 주사하였다. 제3일 (CFA 후 제1일), PWT 평가 1시간 전에, 인도메타신 군에 할당된 동물에게 인도메타신 (10 mg/kg, n=9)을 경구로 투여하였다.
- [1181] 결과
- [1182] 실험은 축매 불활성 BoNT/X L-쇄 및 전위 도메인 (BoNT/X LH_N) 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 BoNT/X (H_C 도메인)를 포함하는 축매 불활성 키메라 BoNT (BoNT/XB(0))가 염증성 통증을 치료하는 데 효과적이었음을 보여주었다. 보다 상세하게, 도 8은 염증성 통증의 CFA-유발 후의 기계적 감수성이 30 ng/kg의 용량으로 축매 불활성 BoNT/XB 및 축매 불활성 BoNT/XB(0)를 투여받은 마우스에서 감소되었음을 보여준다. 감수성의 감소는 BoNT/A 또는 양성 대조군 인도메타신의 것과 동등하였다.
- [1183] BoNT/XB(0)가 염증성 통증을 감소시켰다는 놀라운 발견은 그것이 기저 염증성 상태를 치료하는 데 (예를 들어 염증성 상태의 적어도 하나의 증상, 즉 연관된 통증을 치료하는 것을 포함함) 유용하다는 것을 나타냈다. 따라서, 이는 염증성 상태를 치료하는 데 사용하기 위한 축매 불활성 클로스트리디움 신경독소의 신뢰성에 대한 추가의 증거로 간주되었다.

- [1184] 실시예 7
- [1185] 촉매 불활성 키메라 BoNT를 사용한 아토피성 피부염의 치료
- [1186] 비히클 또는 BoNT/XB(0) (40 pg/마우스, 100 pg/마우스 또는 400 pg/마우스)를 칼시포트리올에의 노출 1일 전에 성체 C57/BL6 마우스의 등의 내측 부분에 피하로 투여하였다. 이어서, 마우스를 연속 5일에 걸쳐 칼시포트리올로 처리하였다. 연구 종료시, 동물을 안락사시키고, 등의 피부를 수집하고, 고정시키고, 조직학적 분석을 위해 처리하였다. 헤마톡실린 및 에오신 염색 후, 표피 두께를 평가하였다. 면역표지를 수행하여 CD45+ 세포를 입증하였다.
- [1187] 실험은 촉매 불활성 BoNT/X L-쇄 및 전위 도메인 (BoNT/X LH_N) 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하는 촉매 불활성 키메라 BoNT (BoNT/XB(0))가 아토피성 피부염, 모델 염증성 상태를 치료하는 데 효과적이라는 것을 보여주었다. 결과는 BoNT/XB(0)의 투여 후 진피 두께의 개선을 보여주었다. 진피 두께는 칼시포트리올에 대한 염증 반응인 섬유증의 지표이며, BoNT/XB(0) 처리된 동물에서 통계적으로 유의하게 감소된 것으로 나타났다. 또한, BoNT/XB(0)의 항염증 효과는 BoNT/XB(0) 처리된 동물에서 CD45-양성 세포의 수의 감소에 의해 확인된다 (CD45는 염증 세포에서 활성화 신호를 전달함).
- [1188] 따라서, BoNT/XB(0)는 항염증 특성을 가지며, 이에 따라 염증성 장애를 치료하는 데 있어서 유용한 것으로 결론지어진다.
- [1189] 실시예 8
- [1190] 마우스 생체외 모델에서 방광 통증 & 하부 요로 장애의 치료
- [1191] 물질 & 방법 (마우스 방광 신경 검정)
- [1192] 마우스를 인도적으로 도태시킨 후, 마우스의 전체 골반 영역을 절개하고, 완충제 용액을 지속적으로 관류하고, 카보젠으로 가스처리하고, 35°C에서 유지시킨 기관조에 넣었다. 요관을 봉합사로 묶고, 요도 및 방광의 등에 카테터삽입하고, 봉합사로 묶었다. 요도 카테터를 주입 펌프에 부착하여 방광을 채우도록 하는 한편, 돔 카테터에 부착된 탭을 사용하여 유체를 배출하도록 하였다. 방광으로부터 나오는 골반 및 위하 신경 섬유를 절개하고, 절단하고, 흡입 유리 전극에 삽입하여, 휴식 및 자극 (팽창을 유도하기 위한 방광 채움) 조건에서 신경 활성화 (구심성 방전)를 기록하도록 하였다. 방광내 압력을 0에서 50 mm의 수은 (Hg)으로 천천히 증가시키고, 상응하는 신경 활성을 기록하였다. 압력-반응 곡선을 대조군 (PBS - 포스페이트 완충 염수) 및 모든 폴리펩티드 (재조합 BoNT/A (rBoNT/A); 디스포트 (홀로톡신); 클로스트리디아로부터 단리된 비-복합체화된 BoNT/A [nBoNT/A], 촉매 활성 BoNT/A L-쇄 및 H_C 도메인이 없는 전위 도메인 [LH_N/A], 촉매 불활성 BoNT/A [BoNT/A(0)], 또는 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄 [LC/A(0)])에 대해 3 pM으로 플롯팅하고, 곡선하 면적 (AUC)을 계산하였다. 각각의 조건에 대해 4 내지 9개의 방광을 시험하였다. 일원 ANOVA에 이어 터키 다중 비교 검정을 사용하여 AUC를 통계적으로 비교하였다.
- [1193] 결과
- [1194] 대조군 (PBS)과 비교하여, 촉매 활성 BoNT/A (재조합, 천연, 복합체화) 및 LH_N/A는 구심성 신경의 활성을 유의하게 억제할 수 있었다. BoNT/A의 촉매 불활성 형태 (BoNT/A(0)) 및 그의 경쇄 (LC/A(0))는 시험된 촉매 활성 분자와 비교하여 방광 구심성 신경의 신장-유발 발화를 억제하는 데 있어서 훨씬 더 큰 효과를 나타냈다. 또한, 전장 BoNT/A(0)는 경쇄 단독보다 유의하게 더 효과적이었다.
- [1195] 마우스 방광 구심성 신경 검정은 방광 팽창 동안 구심성 신경 발화 및 방광내 압력의 측정을 가능하게 한다. 방광 구심성 신경은 통증을 포함한 방광 감각을 전달하고, 방광 내의 증가된 압력에 의해 자극된다. 사용된 50 mm의 수은 (Hg)은 극도로 고통스러운 자극에 상응한다. 이들 데이터는 LH_N/A가, 그리고 훨씬 더 큰 정도로, 촉매 불활성 BoNT/A (BoNT/A(0)) 및 경쇄 단독 (LC/A(0))이 방광 통증을 치료하는 데 유용하다는 것을 보여준다.
- [1196] 구심성 신경은 다른 하부 요로 장애, 예컨대 과민성 방광 (OAB), 방광 통증 증후군, 간질성 방광염 및 배뇨근 과다활동 (예를 들어 신경원성 배뇨근 과다활동 - NDO)에 관여한다. 구심성 신경은 상기 장애를 앓고 있는 대상체가 경험하는 절박의 감각 증상과 연관된다. 이론에 얽매는 것을 원하지는 않지만, 상기 장애는 구심성 과민증, 다르게는 구심성 충동에 대한 변경된 중심 역치와 연관될 수 있다. 예를 들어, 후자는 OAB/NDO의 병리생리학을 설명할 수 있고, 특히 NDO에서 가능성이 있을 수 있는 중추 억제 경로에 대한 손상 또는 구심성 신경의 감각을 수반할 수 있다. 이 경우에, 신경영양 인자, 예컨대 신경 성장 인자 (NGF) 또는 뇌-유래 신경영양

인자 (BDNF) 수준이 증가되고 감각 뉴런에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 또한 배뇨 반사의 활성화를 유발한다. 또한, 중추 경로 손상과 관련하여, 기능적 자기 공명 영상화 (MRI)는, OAB 환자에서 PAG (수도관주위 회색질, 배뇨의 제어에 관여하는 중심 구조 중 하나)에 연결된 영역인 도덕에서의 신호전달이 비간섭성 발화 역치로 변경되어, 절박을 초래할 수 있다는 것을 제시하였다. 따라서, 방광 구심성 신경 활성을 감소시키는 것이 이들 장애 각각을 치료할 것이라는 것은 신뢰할 만하다.

[1197]

실시에 9

[1198]

랫트 생체내 모델에서 방광 통증 & 하부 요로 장애의 치료

[1199]

물질 & 방법

[1200]

동물 모델

[1201]

간질성 방광염 (IC)/방광 통증 증후군 (BPS)의 만성 래트 모델은 래트를 시클로포스파미드 (CYP)로 처리하는 것에 기초하여 개발되었다. 만성 방광염을 유도하기 위해, 제0일 (D0), D3 및 D6에, 래트를 칭량하고, 5 mL/kg의 최종 부피로 40 mg/kg의 용량으로 CYP의 복강내 (i.p.) 주사를 수행하였다. CYP를 염수 중에서 8 mg/mL의 최종 농도로 새로 제조하였다. 대조군 래트는 CYP와 동일한 실험 조건 하에 생리 염수를 제공받았다. 심각한 체중 감소는 발생하지 않았다. 이 모델은 이질통 (정상적으로는 무해한 자극에 대한 통증성 반응) 및 통각과민 (유해 자극에 대한 증가된 반응) 둘 다를 특징으로 하는 장기-지속성 내장통을 나타낸다.

[1202]

폰 프라이 검정

[1203]

내장통을 폰 프라이 검정을 사용하여 평가하였다 (문헌 [Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. Front Mol Neurosci. 2017;10:284. Published 2017 Sep 6. doi:10.3389/fnmol.2017.00284 및/또는 Minett MS, Eijkelkamp N, Wood JN. Significant determinants of mouse pain behavior [published correction appears in PLoS One. 2021 Jan 15;16(1):e0245813]. PLoS One. 2014;9(8):e104458. Published 2014 Aug 7. doi:10.1371/journal.pone.0104458] 참조). 모든 동물의 단일-실험자 시험을 포함한 표준화된 조건을 적용하여 변동성 거동-기반 통증 시험을 최소화하였다. 방광에 근접한 하복부에 증가하는 힘 (1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 및 26 g)의 8개의 보정된 폰 프라이 필라멘트의 세트를 5초의 자극 간 간격으로 적용함으로써 맹검 방식으로 내장통을 평가하였다. 시험 전에, 각각의 동물의 기계적 자극을 위해 설계된 복부 영역을 면도하였다. 동물을 개별 투명 플렉시글라스(Plexiglas) 박스 아래의 들어올려진 와이어 메쉬 바닥에 놓고, 폰 프라이 시험을 시작하기 전에 적어도 30분 동안 순응시켰다. 이어서, 필라멘트를 필라멘트가 약간 구부러지도록 하기에 충분한 강도로 메쉬 바닥을 통해 1-2초 동안 적용하였다. 각각의 필라멘트를 3회 시험하였다. 탈감작을 피하기 위해 방광 부근의 하부 복부 영역 내의 상이한 영역을 자극하도록 주의하였다.

[1204]

침해수용성 거동을 하기 제시된 바와 같이 각각의 동물 및 각각의 필라멘트에 대해 점수화하였다:

점수	거동
0	반응 없음
1	복부의 움츠림
2	발구름 또는 위치의 변화
3	폰 프라이 필라멘트로 자극된 부위의 움찔거림 또는 복부 구부름 또는 활기

[1205]

내장통

[1206]

침해수용성 파라미터의 정의는 하기에 제공된다:

[1207]

침해수용성 파라미터의 정의는 하기에 제공된다:

침해수용성 파라미터	표현	설명
침해수용성 역치	g	자극이 통증성인 것으로 지각되는 폰 프라이 힘 (점수 ≥ 1 이 수득됨).
침해수용성 점수	%	(3회의 풀링된 적용*에 대해) 각각의 필라멘트에 대한 최대 반응의 %.
곡선하 면적 (AUC) 1-6 g - 이질통 -	% 점수 x g	무통 (1 내지 6 g) 폰 프라이 힘에 대해 플롯팅된 % 침해수용성 점수의 곡선으로부터 계산됨
곡선하 면적 (AUC) 6-26 g - 통각과민 -		통증성 (6 내지 26 g) 폰 프라이 힘에 대해 플롯팅된 % 침해수용성 점수의 곡선으로부터 계산됨

[1208]

- [1209] * 예를 들어, 주어진 폰 프라이 힘에서, 제1 적용에서 1, 제2 적용에서 1 및 제3 적용에서 2의 점수를 갖는 동물에 대해, 그의 점수의 합계는 4이다. 폴링된 최대 점수는 9 (3 + 3 + 3)이고, 폴링된 점수 4는 최대 반응의 44% ($100 \times 4/9$)이다.
- [1210] 프로토콜 설계
- [1211] 하기 프로토콜을 수행하여 CYP-유발 IC/BPS의 만성 래트 모델에 대한 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄 및 전위 도메인 (BoNT/A(0) LH_N) 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하는 촉매 불활성 키메라 BoNT (BoNT/AB(0))의 효과를 평가하였다.
- [1212] · D-1에, 새로운 환경으로 인한 스트레스의 수준을 감소시키기 위해, 래트를 최소 30분 동안 개별 플렉시글라스 박스 (폰 프라이 셋업) 및 폰 프라이 필라멘트의 적용에 순응시켰다.
- [1213] · D0에, CYP 또는 염수를 처음 주사하기 전에, 침해수용성 거동에 대한 기초 값을 획득하기 위해 폰 프라이 시험을 수행하였다.
- [1214] · D0, D3 및 D6에, 만성 방광염을 유도하여 IC/BPS를 모방하였다.
- [1215] · D7 (처리 시작 전)에, 폰 프라이 시험을 수행하여 만성 방광염 유도를 평가하였다.
- [1216] · D8에, BoNT/AB(0) 또는 염수 (대조군)를 방광에 투여함으로써 처리를 수행하였다.
- [1217] · D10 및 D12에, 폰 프라이 시험을 수행하여 CYP-유발 만성 내장통에 대한 시험 (BoNT/AB(0)) 또는 염수의 효과를 분석하였다.
- [1218] 약리학적 처리
- [1219] 실험 전에, 동물을 처리군에 무작위로 배정하였다. 무작위화는 각각의 실험일에 각각의 군의 적어도 1마리의 동물을 갖고 동일한 군의 동물에 대해 폰 프라이 챔버에서 상이한 위치를 할당하도록 설계되었다.
- [1220] 결과
- [1221] CYP의 효과는 보다 낮은 침해수용성 역치 및 이질통 (증가된 AUC 1-6 g) 및 통각과민 (즉, 증가된 AUC 6-26 g) 과 연관된 증가된 침해수용성 점수를 특징으로 하였다. BoNT/AB(0) (300 pg/래트)를 사용한 처리는 염수-처리된 CYP 동물에 비해 처리 후 2 및 4일에 상응하는 D10 및 D12에 증가된 침해수용성 역치뿐만 아니라, D10 및 D12에 감소된 이질통 및 통각과민 AUC에서 나타난 바와 같이 내장통을 유의하게 감소시켰다.
- [1222] 이들 데이터는 촉매 불활성 BoNT/A L-쇄 및 전위 도메인 (BoNT/A(0) LH_N) 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하는 촉매 불활성 키메라 BoNT (BoNT/AB(0))가 IC/BPS 생체내 모델에서 방광 통증을 치료하는 데 효과적이었음을 보여준다. 이는 실시예 8의 생체의 마우스 모델에서 구심성 신경 발화를 감소시키는 데 있어서의 BoNT/A(0)의 역할과 일치한다. 따라서, 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소는 방광 통증, 뿐만 아니라 임의의 하부 요로 장애, 예를 들어 통증 및/또는 구심성 신경이 수반되는 것 (예를 들어 과민성 방광 (OAB), 방광 통증 증후군, 간질성 방광염, 및 배뇨곤 과다활동)을 치료하는 데 유용한 것으로 결론지어진다.
- [1223] 조항:
- [1224] 1. 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드.
- [1225] 2. 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 통증을 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.
- [1226] 3. 통증 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합

도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.

- [1227] 4. 조항 1 내지 3 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 통증을 치료하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1228] 5. 염증성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 폴리펩티드로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드.
- [1229] 6. 대상체에게 폴리펩티드를 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장애를 치료하는 방법으로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 방법.
- [1230] 7. 염증성 장애 치료용 의약의 제조에서의 폴리펩티드의 용도로서, 여기서 폴리펩티드는 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)을 포함하며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 용도.
- [1231] 8. 조항 5 내지 7 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 뉴런 성장을 촉진함으로써, 뉴런 복구를 촉진함으로써, 또는 뉴런 성장 및 복구를 촉진함으로써 중 어느 것에 의해서도 염증성 상태를 치료하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1232] 9. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 추가의 촉매 활성 도메인을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1233] 10. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H_N 도메인 및/또는 H_C 도메인에 부가적인 치료제 또는 진단제 (예를 들어, 공유 또는 비-공유 회합된 치료제 또는 진단제)를 포함하지 않는 것인, 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1234] 11. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 추가의 치료제 또는 진단제와 함께 (예를 들어 순차적으로 또는 후속적으로) 투여되지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1235] 12. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1236] 13. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄, H_N 도메인 및 H_C 도메인을 포함하며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1237] 14. 조항 1 내지 12 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1238] 15. 조항 1 내지 12 및 14 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1239] 16. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 본질적으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1240] 17. 조항 1 내지 12 및 14 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클

로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및/또는 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어지며, 여기서 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하거나 또는 그로 이루어진 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

- [1241] 18. 조항 1 내지 12, 15 및 17 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄) 및 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인)으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1242] 19. 조항 1 내지 14, 16 및 17 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 경쇄 (L-쇄), 클로스트리디움 신경독소 전위 도메인 (H_N 도메인) 및 클로스트리디움 신경독소 수용체 결합 도메인 (H_C 도메인)으로 이루어지며, 여기서 L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1243] 20. 조항 1 내지 12, 14, 15, 17 또는 18 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 H_N 도메인 및 H_C 도메인 둘 다를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1244] 21. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 비-클로스트리디움 촉매 도메인을 추가로 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1245] 22. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 만성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1246] 23. 조항 1 내지 21 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 급성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1247] 24. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 염증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1248] 25. 조항 24에 있어서, 염증성 통증이 일광화상, UV-유발 손상, 관절염성 장애, 자가면역 질환, 결합 조직 장애, 손상, 감염, 신경염, 관절 염증 또는 두통 (바람직하게는 근육/근원성 두통, 혈관성 두통, 고혈압 두통, 호르몬 두통, 반동성 두통, 만성 부비동염 두통, 기질성 두통 또는 발작성 두통)에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1249] 26. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 신경병증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1250] 27. 조항 26에 있어서, 신경병증성 통증이 신경통, 구심로 차단, 복합 부위 통증 증후군 (CRPS) 또는 신경병증 (예를 들어 중추 또는 말초 신경병증)인 (또는 그에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인) 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1251] 28. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 혼합 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1252] 29. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 이질통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1253] 30. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 내장통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1254] 31. 조항 30에 있어서, 내장통이 기능성 내장통, 만성 위장 염증, 자가면역 통증, 기질성 내장통 또는 치료-유발 내장통인 (또는 그에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인) 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1255] 32. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 두통 통증 (예를 들어 편두통)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1256] 33. 조항 32에 있어서, 통증이 편두통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1257] 34. 조항 32에 있어서, 두통 통증이 근육/근원성 두통, 혈관성 두통, 고혈압 두통, 호르몬 두통, 반동성 두통, 만성 부비동염 두통, 기질성 두통 또는 발작성 두통에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1258] 35. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 수술후 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1259] 36. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 연관통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1260] 37. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 체성통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1261] 38. 조항 37에 있어서, 통증이 과도한 근육 긴장, 반복 운동 장애, 근육 장애, 근육통, 감염 또는 약물에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 체성통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

- [1262] 39. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 방광 통증 증후군이고, 바람직하게는 방광 통증이 간질성 방광염에 의해 유발되거나 또는 그와 연관된 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1263] 40. 조항 1 내지 23 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 환상지통인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1264] 41. 조항 5 내지 21 중 어느 한 조항에 있어서, 염증성 장애가 방광염, 자궁내막증, 류마티스 관절염, 복합 부위 통증 증후군 및 신경염으로부터 선택된 하나 이상인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1265] 42. 조항 41에 있어서, 방광염이 간질성 방광염인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1266] 43. 조항 41에 있어서, 신경염이 말초 신경염인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1267] 44. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 250 μg 초과인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1268] 45. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251 μg 내지 10 g인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1269] 46. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251 μg 내지 1 g인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1270] 47. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 투여되는 폴리펩티드의 단일 용량이 251-1000 μg 인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1271] 48. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 반복적으로 (예를 들어 통증 치료 요법의 일부로서) 투여되는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1272] 49. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 피내로 투여되는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1273] 50. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 70% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1274] 51. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1275] 52. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나에 대해 적어도 90% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드 서열을 포함하며, 단 폴리펩티드가 클로스트리디움 신경독소 L-쇄를 포함하는 경우에, L-쇄는 촉매 불활성인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1276] 53. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 서열식별번호: 2, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 44, 46, 48, 50, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 74, 75 또는 76 중 어느 하나의 폴리펩티드 서열을 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1277] 54. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/A인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1278] 55. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 변형된 클로스트리디움 신경독소, 예컨대 키메라 클로스트리디움 신경독소 또는 하이브리드 클로스트리디움 신경독소이고, 바람직하게는 폴리펩티드가 천연 클로스트리디움 신경독소 H-쇄를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1279] 56. 조항 1 내지 53 및 55 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_{CC} 도메인 또는 H_C 도메인이 결합되어 있는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1280] 57. 조항 1 내지 53, 55 및 56 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 비-클로스트리디움 표적화 모이어티

(TM)를 포함하는 재표적화된 클로스트리디움 신경독소인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

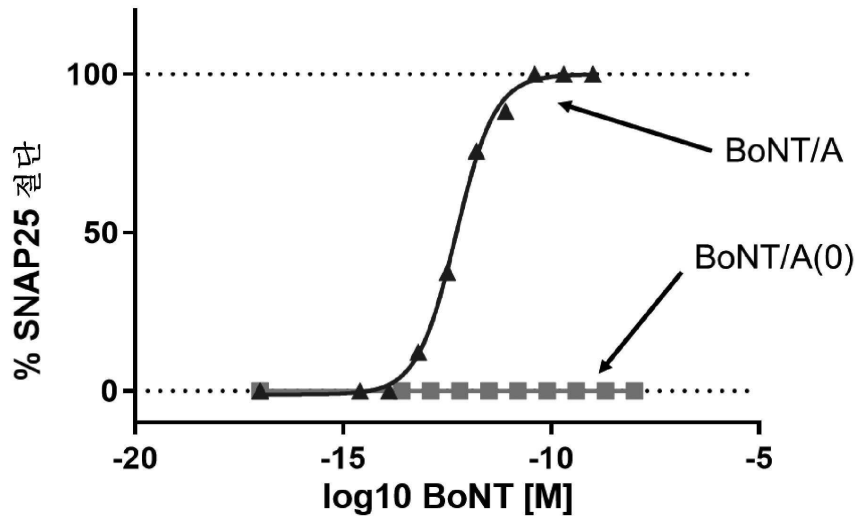
- [1281] 58. 조항 1 내지 53, 55 및 56 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드에 클로스트리디움 신경독소의 기능적 H_c 도메인이 결합되어 있고, 또한 임의의 기능적으로 동등한 외인성 리간드 표적화 모이어티 (TM)가 결합되어 있는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1282] 59. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 대상체의 세포에서 발현되지 않고, 예를 들어 용도 또는 방법이 대상체의 세포에서 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 발현시키는 것을 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1283] 60. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열을 추가로 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1284] 61. 조항 60에 있어서, 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열(들)이 세포 수용체에 결합하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1285] 62. 조항 60 또는 61에 있어서, 1개 이상의 비-클로스트리디움 신경독소 서열(들)이 세포 수용체에 대한 리간드를 포함하지 않는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1286] 63. 조항 1 내지 53, 55 및 59 내지 62 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/A 경쇄 및 전위 도메인, 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1287] 64. 조항 1 내지 55 및 59 내지 62 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 ASN 886, ASN 905, GLN 915, ASN 918, GLU 920, ASN 930, ASN 954, SER 955, GLN 991, GLU 992, GLN 995, ASN 1006, ASN 1025, ASN 1026, ASN 1032, ASN 1043, ASN 1046, ASN 1052, ASP 1058, HIS 1064, ASN 1080, GLU 1081, GLU 1083, ASP 1086, ASN 1188, ASP 1213, GLY 1215, ASN 1216, GLN 1229, ASN 1242, ASN 1243, SER 1274 및 THR 1277로부터 선택된 1개 이상의 아미노산 잔기(들)에서의 변형을 포함하는 변형된 BoNT/A H_c 도메인을 포함하며, 여기서 변형은
- [1288] i. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
 - [1289] ii. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 비하전된 아미노산 잔기로의 치환;
 - [1290] iii. 비하전된 표면 노출된 아미노산 잔기의 염기성 아미노산 잔기로의 치환;
 - [1291] iv. 염기성 아미노산 잔기의 삽입; 및
 - [1292] v. 산성 표면 노출된 아미노산 잔기의 결실
- [1293]로부터 선택된 것인
- [1294] 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1295] 65. 조항 1 내지 53 및 55 내지 62 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 보툴리눔 신경독소 혈청형 X (BoNT/X) L-쇄, BoNT/X H_N 도메인, 및/또는 BoNT/X H_c 도메인을 포함하는 것인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1296] 66. 조항 1 내지 53, 59 내지 62 및 65 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 상이한 (즉, 비-BoNT/X) 클로스트리디움 신경독소로부터의 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1297] 67. 조항 1 내지 53, 59 내지 62, 65 및 66 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 촉매 불활성 BoNT/X 경쇄 및 전위 도메인, 및 BoNT/B 수용체 결합 도메인 (H_c 도메인)을 포함하는 키메라 보툴리눔 신경독소 (BoNT)인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1298] 68. 조항 65 내지 67 중 어느 한 조항에 있어서, 통증이 염증성 통증인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.
- [1299] 69. 선행 조항 중 어느 한 조항에 있어서, 폴리펩티드가 Cys-(Xaa)_a-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)_b-Cys (서열식 별번호: 71)를 포함하며, 여기서 a = 1-10이고, b = 4-15인 폴리펩티드, 방법 또는 용도.

[1300]

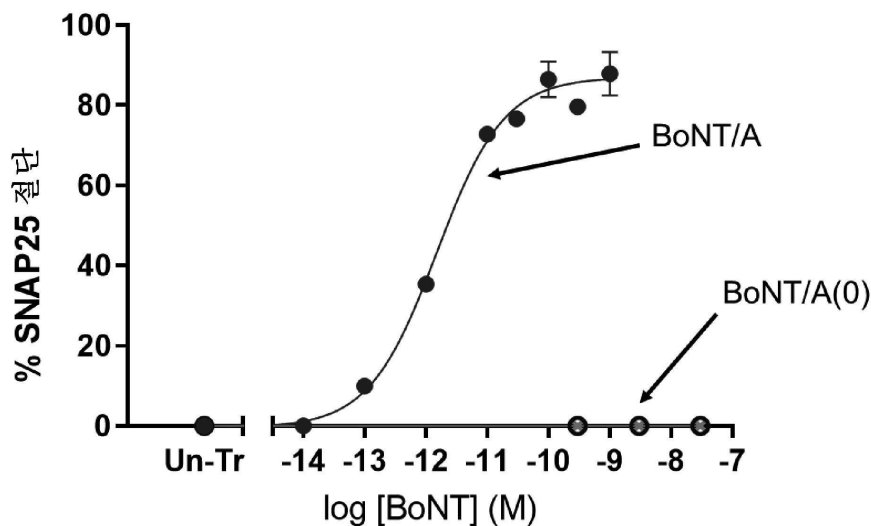
상기 명세서에서 언급된 모든 간행물은 본원에 참조로 포함된다. 기재된 본 발명의 방법 및 시스템의 다양한 변형 및 변화는 본 발명의 범주 및 취지로부터 벗어나지 않으면서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명이 구체적인 바람직한 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 청구된 본 발명은 그러한 구체적인 실시양태로 과도하게 제한되지 않아야 함이 이해되어야 한다. 실제로, 생화학 및 생명공학 또는 관련 분야의 기술자에게 명백한 본 발명을 수행하기 위한 기재된 방식의 다양한 변형이 하기 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

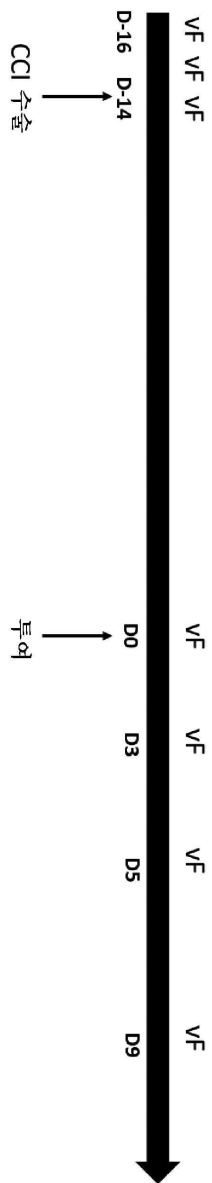
a



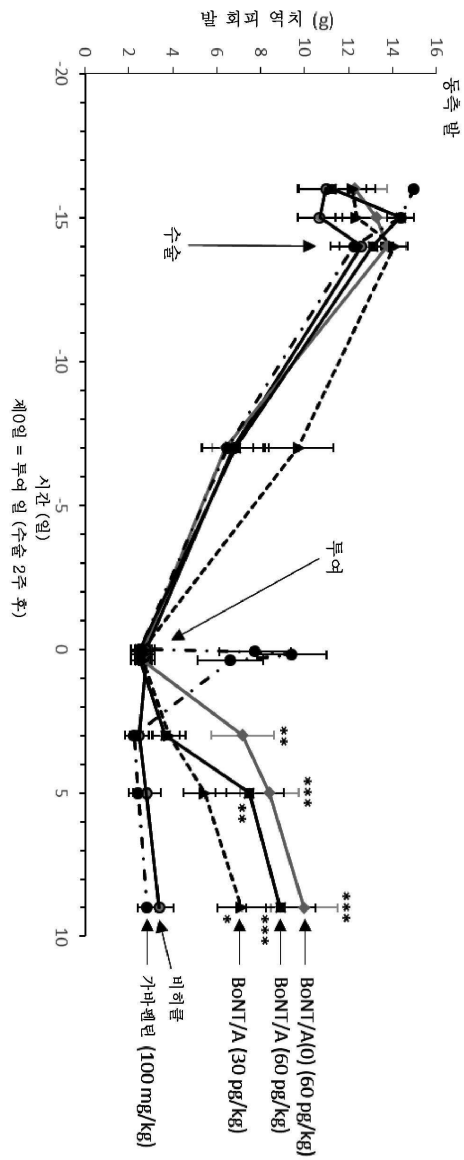
b



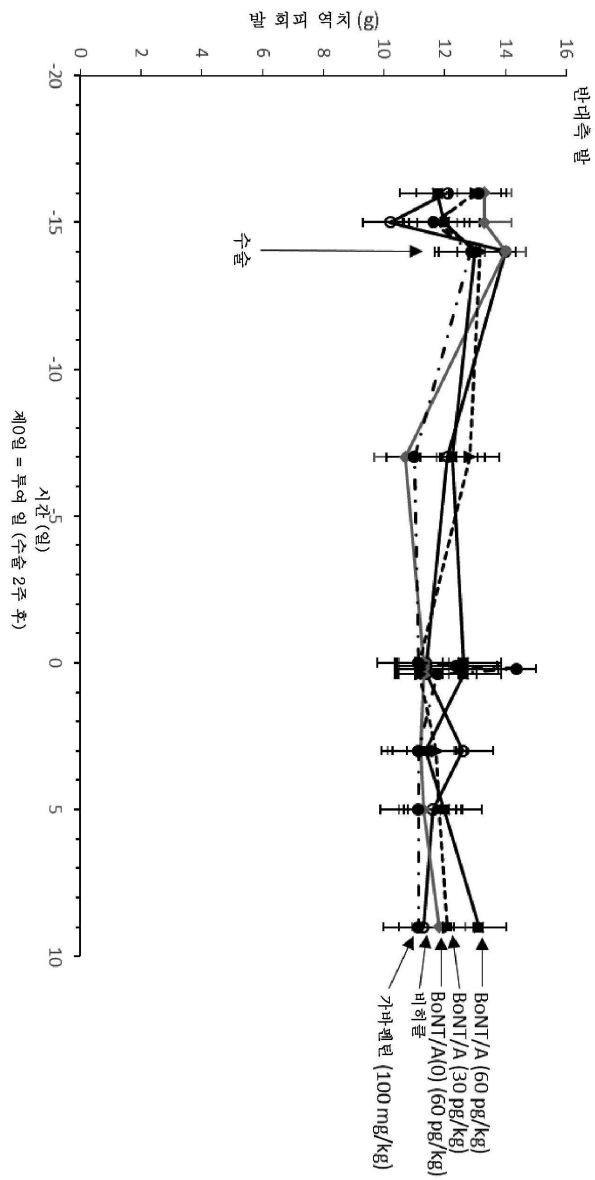
도면4a



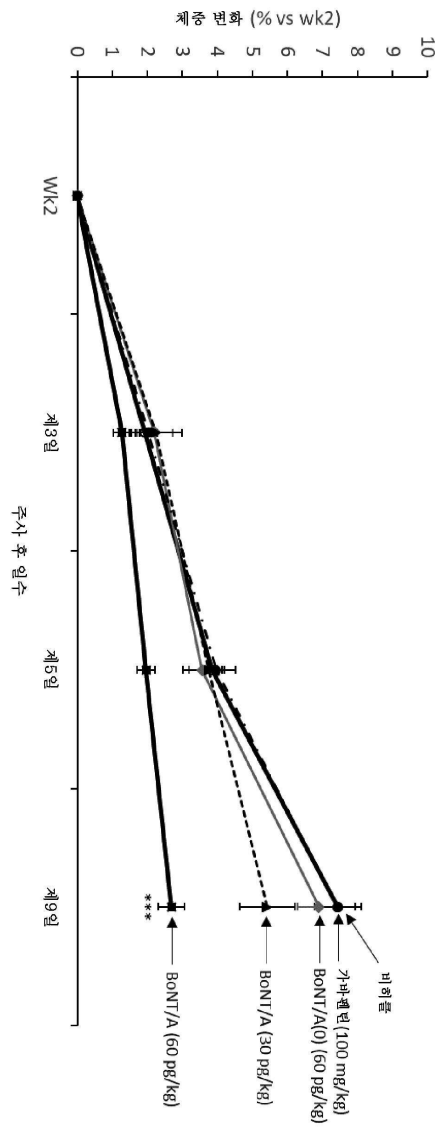
도면4b



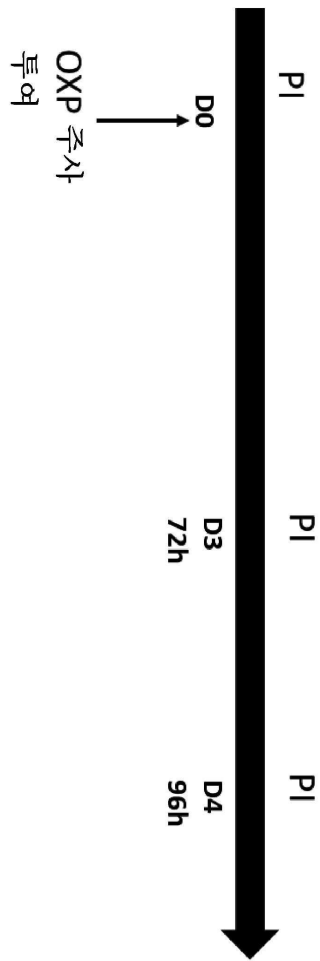
도면4c



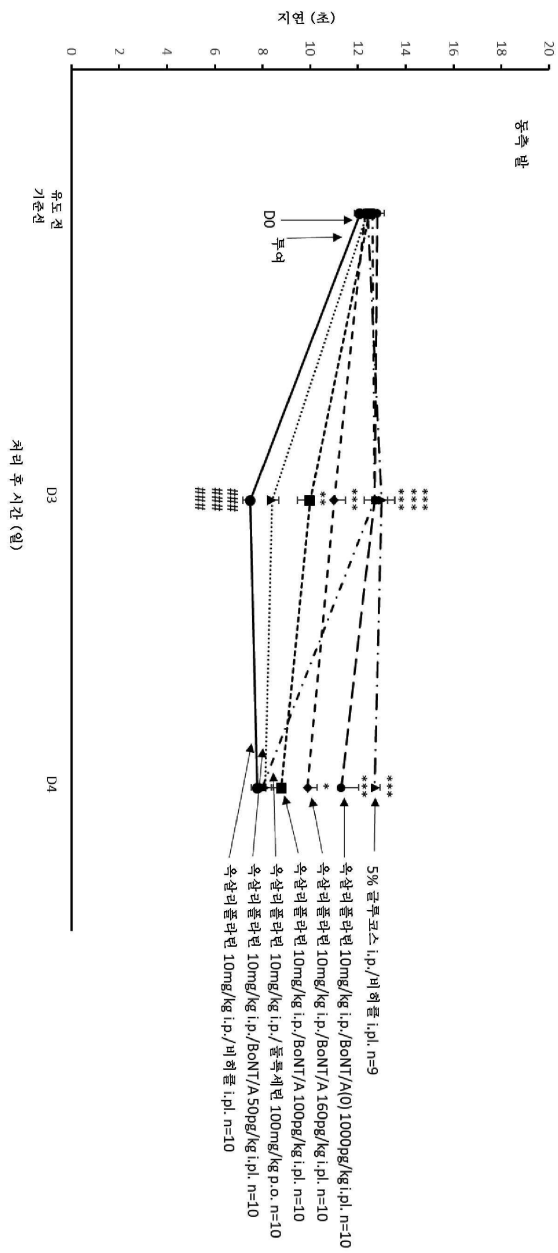
도면4d



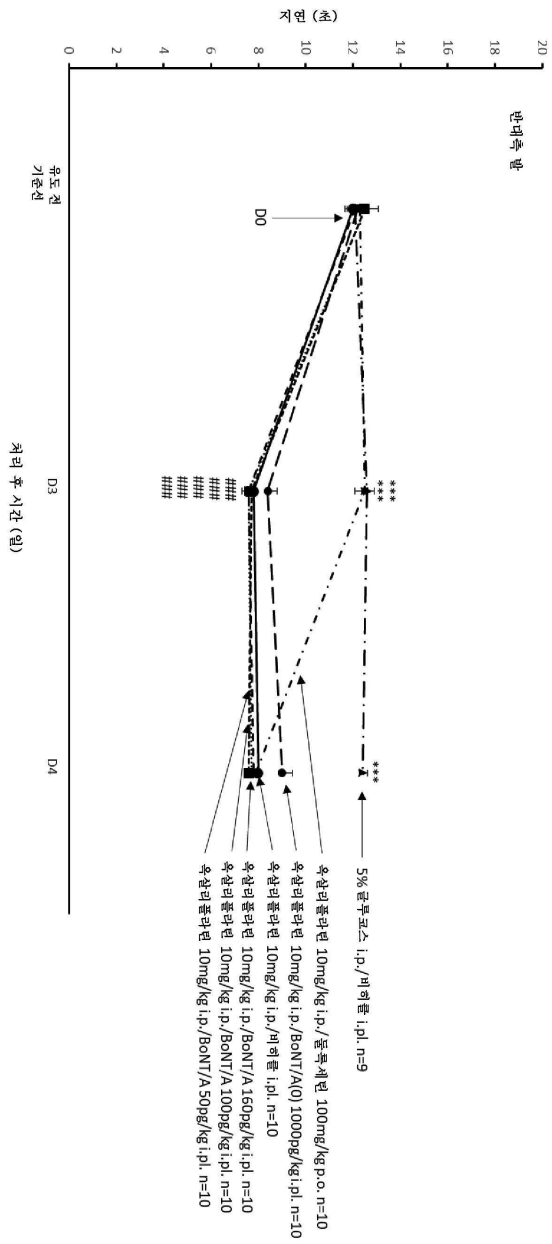
도면5a



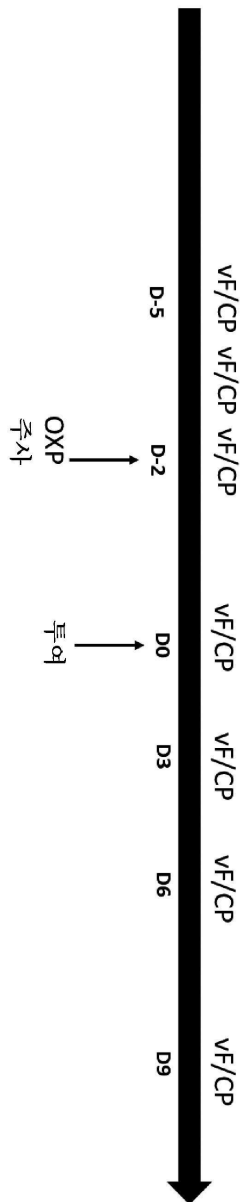
도면5b



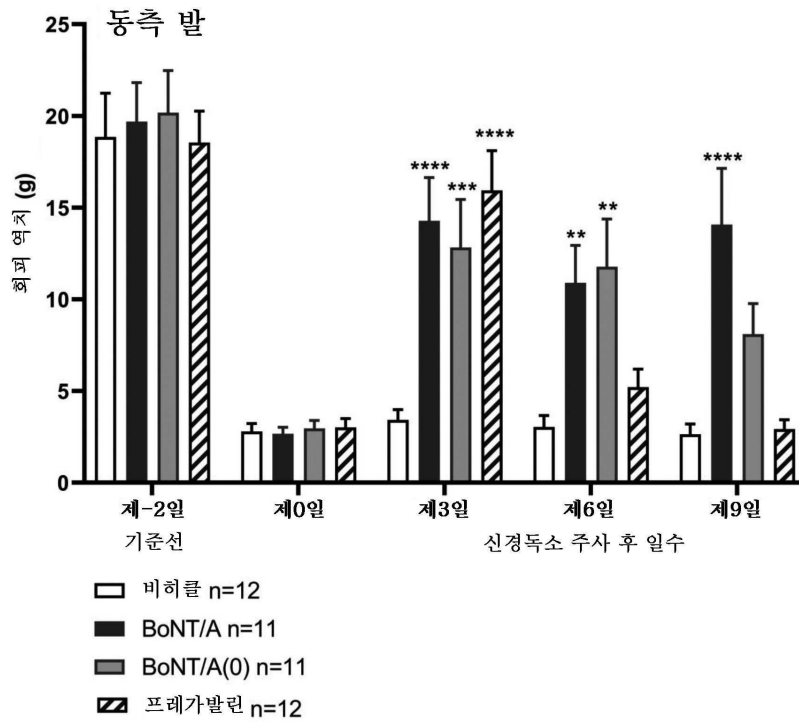
도면5c



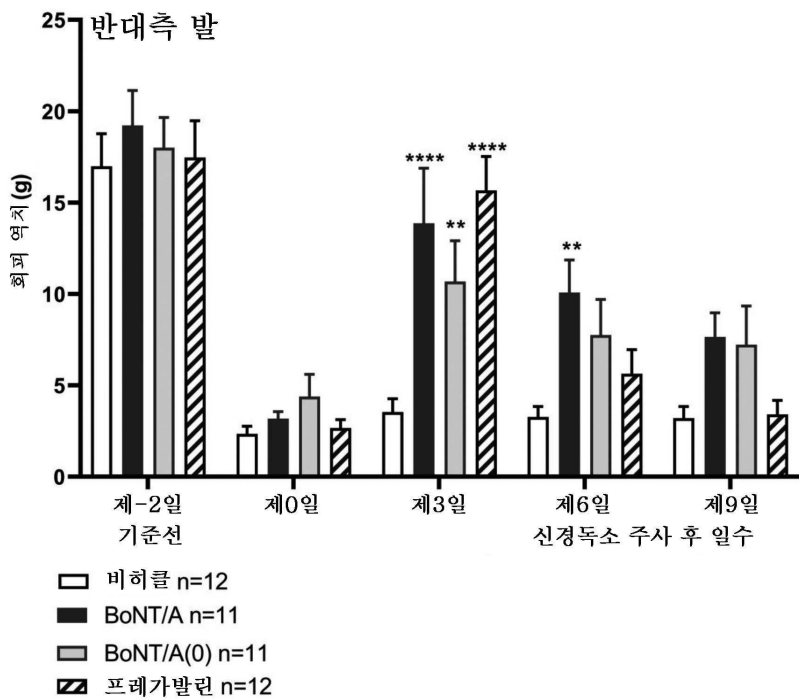
도면6a



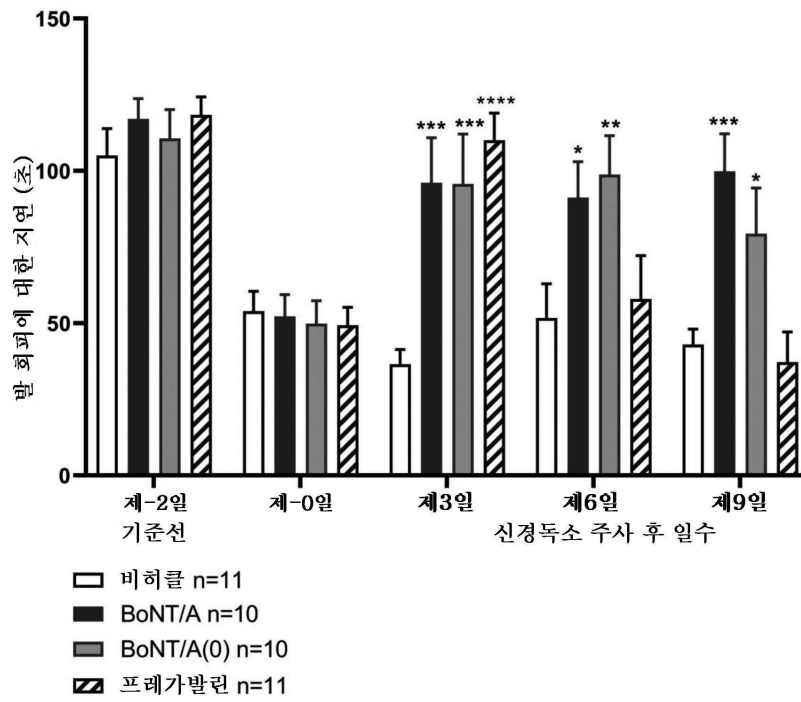
도면6b



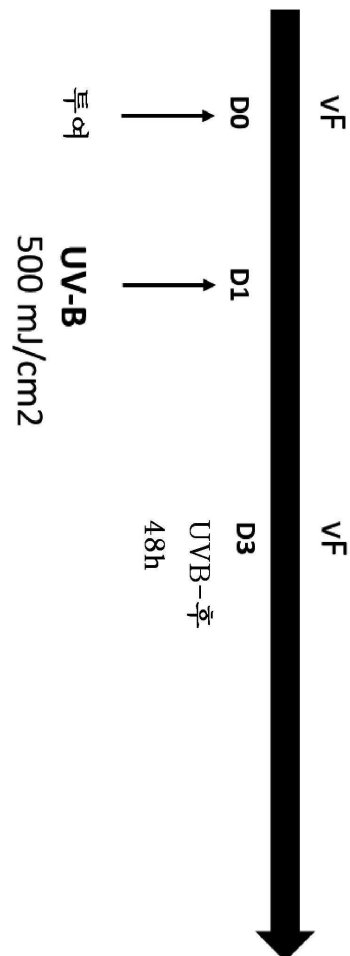
도면6c



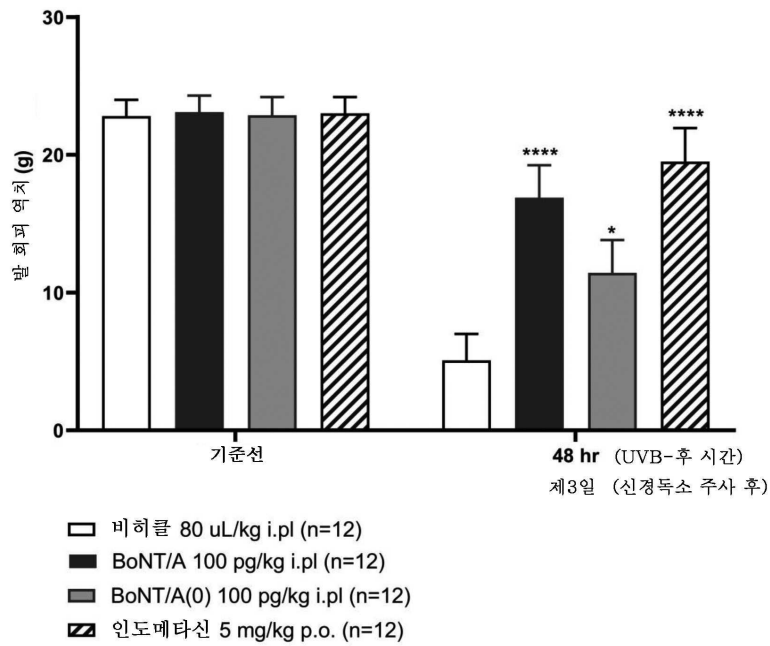
도면6d



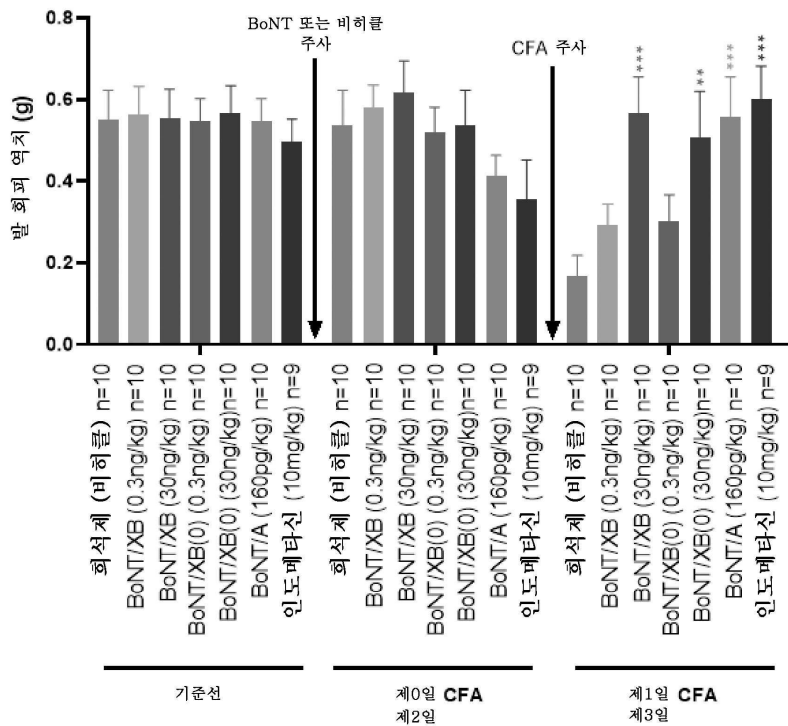
도면7a



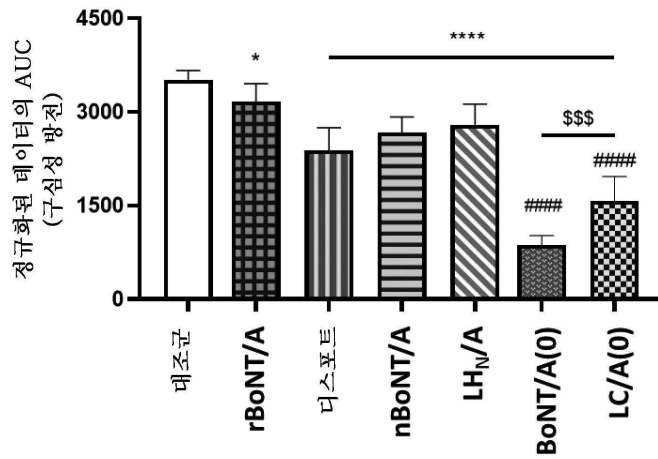
도면7b



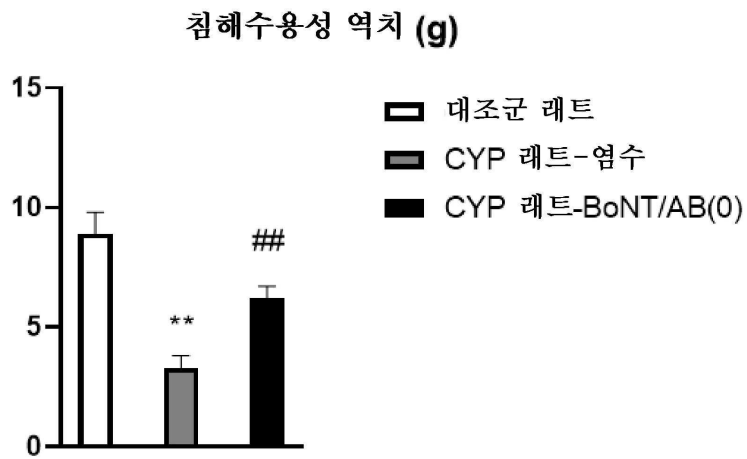
도면8



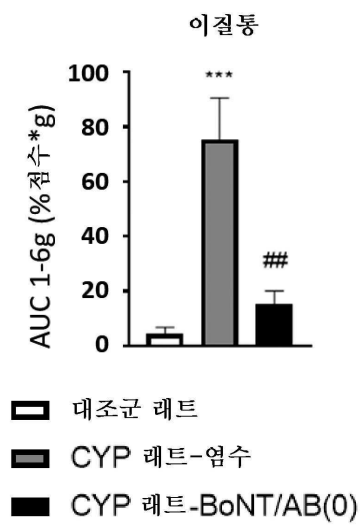
도면9



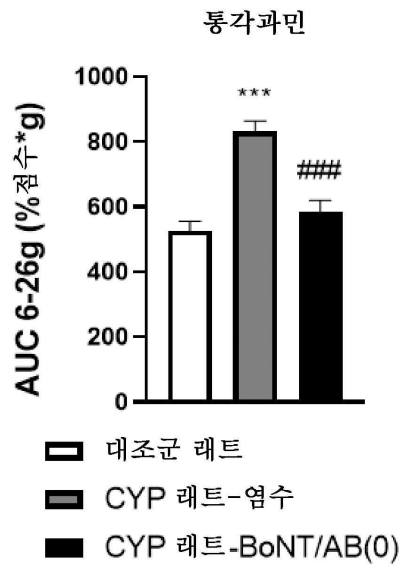
도면10a



도면10b



도면10c



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> IPSEN BIOPHARM LIMITED

<120> TREATMENT OF PAIN & INFLAMMATORY DISORDERS

<130> P68298W0-01

<150> PCT/GB2021/050783

<151> 2021-03-30

<150> TW110111559

<151> 2021-03-30

<160> 78

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 3888

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/A(0)

<400> 1

atgccattcg tcaacaagca attcaactac aaagaccag tcaacggcgt cgacatcgca 60

tacatcaaga ttccgaacgc cggatcaatg cagccggtta aggcttttaa gatccacaac 120

aagatttggg ttatcccgga gcgtgacacc ttacgaacc cggaagaagg cgatctgaac 180

ccgccaccgg aagcgaagca agtccctgtc agctactacg attcgacgta cctgagcacg 240
 gataacgaaa aagataacta cctgaaaggt gtgaccaagc tgttcgaacg tatctacagc 300
 acggatctgg gtcgcatgct gctgactagc attgttcgcg gtatcccgtt ctgggggtgg 360
 agcacgattg acaccgaact gaaggttatc gacactaact gcattaacgt tattcaaccg 420
 gatggttagct atcgtagcga agagctgaat ctggtcatca ttggcccag cgcagacatt 480
 atccaattcg agtgcaagag ctttgggtcac gaggttctga atctgaccg caatggctat 540

 ggtagcacc agtacctcg tttttcgccg gattttacct tcggctttga agagagcctg 600
 gaggttgata ccaatccgtt gctgggtgcg ggcaaattcg ctaccgatcc ggctgtcacg 660
 ctggcccatc aactgatcta cgcaggccac cgcctgtacg gcattgccat caacccaaac 720
 cgtgtgttca aggttaatac gaatgcatac tacgagatga gcggcctgga agtcagcttc 780
 gaagaactgc gcaccttcgg tggccatgac gctaaattca ttgacagctt gcaagagaat 840
 gagttccgtc tgiactacta taacaaattc aaagacattg caagcacgtt gaacaaggcc 900
 aaaagcatcg ttggtactac cgcgtcgttg cagtatatga agaattgttt taaagagaag 960

 tacctgctgt ccgaggatac ctccggcaag tttagcgttg ataagctgaa gtttgacaaa 1020
 ctgtacaaga tgctgaccga gatttacacc gaggacaact ttgtgaaatt cttcaaagt 1080
 ttgaatcgta aaacctatct gaattttgac aaagcggttt tcaagattaa catcgtgccg 1140
 aaggtgaact acaccatcta tgacggtttt aacctgcgta acaccaacct ggccggcgaac 1200
 tttacgggtc agaatacgga aatcaacaac atgaatttca cgaagttgaa gaacttcacg 1260
 ggtctgttcg agttctataa gctgctgtgc gtgcgcggtg tcatcaccag caaaacaaa 1320
 agcctggaca aaggctacaa caaggcgtg aatgacctgt gcattaaggt aaacaattgg 1380

 gatctgttct tttcgccatc cgaagataat ttaccacacg acctgaacaa ggggtgaagaa 1440
 atcaccagcg atacgaatat tgaagcagcg gaagagaata tcagcctgga tctgatccag 1500
 cagtactatc tgacctttaa cttcgacaat gaaccggaga acattagcat tgagaatctg 1560
 agcagcgaca ttatcggtca gctggaactg atgccgaata tcgaacgttt cccgaacggc 1620
 aaaaagtacg agctggacaa gtacactatg ttccattacc tgcgtgcaca ggagtttgaa 1680
 cacggtaaaa gccgtatcgc gctgaccaac agcggttaacg aggcctgct gaacccgagc 1740
 cgtgtctata ctttcttcag cagcgactat gttaagaaag tgaacaaagc cactgaggcc 1800

 gcgatgttcc tgggctgggt ggaacagctg gtatatgact tcacggacga gacgagcgaa 1860
 gtgagcacta ccgacaaaat tgctgatatt accatcatta tcccgtatat tggccggca 1920
 ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac gattttgtgg gtgccctgat cttctccggt 1980
 gccgtgattc tgctggagtt cattccggag attgcgatcc cgggtttggg taccttcgcg 2040

ctggtgtcct acatcgcgaa taaggttctg acggttcaga ccatcgataa cgcgctgtcg	2100
aaacgtaatg aaaaatggga cgaggtttac aaatacattg ttacgaattg gctggcgaaa	2160
gtcaatacc agatcgacct gatccgtaag aaaatgaaag aggcgctgga gaatcaggcg	2220
gaggccacca aagcaattat caactaccaa tacaaccagt acacggaaga agagaagaat	2280
aacattaact tcaatatcga tgatttgagc agcaagctga atgaatctat caacaaagcg	2340
atgatcaata tcaacaagtt ttggaatcag tgtagcgttt cgtacctgat gaatagcatg	2400
attccgtatg gcgtcaaacg tctggaggac ttcgacgcca gcctgaaaga tgcgttgctg	2460
aaatacatTT acgacaatcg tggtagcgtg attggccaag ttgaccgctt gaaagacaaa	2520
gttaacaata cctgagcac cgacatccca tttcaactga gcaagtatgt tgataatcaa	2580
cgtctgttga gcactttcac cgagtataTc aaaaacatca tcaatactag cattctgaac	2640
ctgcgttacg agagcaatca tctgattgat ctgagccgtt atgcaagcaa gatcaacatc	2700
ggtagcaagg tcaattttga cccgatcgat aagaaccaga tccagctgtt taatctggaa	2760
tcgagcaaaa ttgaggttat cctgaaaaac gccattgtct acaactccat gtacgagaat	2820
ttctccacca gcttctggat tcgcatcccg aaatacttca acagcattag cctgaacaac	2880
gagtatacta tcatcaactg tatggagaac aacagcgggt ggaagggtgc tctgaactat	2940
ggtagatca tttggacctt gcaggacacc caagagatca agcagcgcgt cgtgttcaag	3000
tactctcaaa tgatcaacat ttccgattac attaatcggt ggatcttcgt gaccattacg	3060
aataaccgtc tgaataacag caagattttac atcaatggtc gcttgatcga tcagaaaccg	3120
attagcaacc tgggtaatat ccacgcaagc aacaacatta tgttcaaatt ggacggttgc	3180
cgcgatacc atcgttatat ctggatcaag tatttcaacc tgtttgataa agaactgaat	3240
gagaaggaga tcaaagattt gtatgacaac caatctaaca gcggcatttt gaaggacttc	3300
tggggcgatt atctgcaata cgataagccg tactatatgc tgaacctgta tgatccgaac	3360
aaatatgtgg atgtcaataa tgtgggtatt cgtgggttaca tgtatttgaa ggggccgcgt	3420
ggcagcgta tgacgaccaa catttacctg aactctagcc tgtaccgtgg tacgaaattc	3480
atcattaaga aatatgccag cggcaacaaa gataacattg tgcgtaataa cgatcgtgtc	3540
tacatcaacg tggtcgtgaa gaataaagag taccgtctgg cgaccaacgc ttcgcaggcg	3600
gggtgtgaga aaattctgag cgcgttggag atccctgatg tcggtaatct gagccaagtc	3660
gtggttatga agagcaagaa cgaccagggt atcactaaca agtgcaagat gaacctgcaa	3720
gacaacaatg gtaacgacat cggctttatt ggtttccacc agttcaacaa tattgctaaa	3780
ctggtagcga gcaattggta caatcgtcag attgagcgca gcagccgtac tttgggctgt	3840

agctgggagt ttatcccggt cgatgatggt tggggcgaac gtccgctg

3888

<210> 2

<211> 1296

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/A(0)

<400> 2

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
275 280 285

Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
325 330 335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
370 375 380

Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
420 425 430

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

435 440 445
 Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 450 455 460
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 465 470 475 480
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 485 490 495

 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 500 505 510
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 515 520 525
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 530 535 540
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 545 550 555 560

 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 565 570 575
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 580 585 590
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 595 600 605
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 610 615 620

 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 675 680 685

Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
690 695 700

Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
705 710 715 720

Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
725 730 735

Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
740 745 750

Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
755 760 765

Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
770 775 780

Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
785 790 795 800

Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
805 810 815

Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
820 825 830

Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
850 855 860

Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn
865 870 875 880

Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser
885 890 895

Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn
900 905 910

Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu
915 920 925

Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser

930	935	940	
Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn			
945	950	955	960
Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val			
	965	970	975
Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu			
	980	985	990
Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser			
995	1000	1005	
Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg			
1010	1015	1020	
Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln			
1025	1030	1035	
Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile			
1040	1045	1050	
Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp			
1055	1060	1065	
Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu			
1070	1075	1080	
Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys			
1085	1090	1095	
Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met			
1100	1105	1110	
Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn Val			
1115	1120	1125	
Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val			
1130	1135	1140	
Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr			
1145	1150	1155	
Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile			
1160	1165	1170	

Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn
1175 1180 1185

Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu
1190 1195 1200

Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser
1205 1210 1215

Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile Thr Asn
1220 1225 1230

Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly
1235 1240 1245

Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala
1250 1255 1260

Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu
1265 1270 1275

Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu
1280 1285 1290

Arg Pro Leu
1295

<210> 3

<211> 2634

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLHN/A

<400> 3

atggagttcg ttaacaaaca gttcaactat aaagaccag ttaacggtgt tgacattgct	60
tacatcaaaa tcccgaacgc tggccagatg cagccggtaa aggcatcaa aatccacaac	120
aaaatctggg ttatcccga acgtgatacc ttactaacc cggaagaagg tgacctgaac	180
ccgccaccgg aagcgaacaa ggtgccggtia tcttactatg actccaccta cctgtctacc	240
gataacgaaa aggacaacta cctgaaaggt gttactaaac tgttcgagcg tatttactcc	300
accgacctgg gccgtatgct gctgactagc atcgttcgcg gtatcccgtt ctggggcgggt	360
tctaccatcg ataccgaact gaaagtaatc gacactaact gcatcaacgt tattcagccg	420

gacggttcct atcgttccga agaactgaac ctggtgatca tcggcccgct tgctgatata 480
 atccagttcg agtgaagacg ttttggcac gaagtctga acctaccgcg taacggctac 540
 ggttccactc agtacatccg tttctctccg gacttcacct tcggttttga agaatccctg 600
 gaagtagaca cgaaccactc gctgggcgct ggtaaattcg caactgatcc tgcggttacc 660
 ctggctcagc aactgattca tgcaggccac cgcctgtacg gtatcgccat caatccgaac 720
 cgtgtcttca aagttaacac caacgcgtat tacgagatgt ccggtctgga agttagcttc 780
 gaagaactgc gtacttttgg cggtcacgac gctaaattca tcgactctct gcaagaaaac 840

 gagttccgct tgtactacta taacaagttc aaagatatcg catccaccct gaacaaagcg 900
 aaatccatcg tgggtaccac tgcttctctc cagtacatga agaacgtttt taaagaaaaa 960
 tacctgctca gcgaagacac ctccggcaaa ttctctgtag acaagttgaa attcgataaa 1020
 ctttacaaaa tgctgactga aatttacacc gaagacaact tcgttaagtt ctttaaagtt 1080
 ctgaaccgca aaacctatct gaacttcgac aaggcagtat tcaaaatcaa catcgtgccg 1140
 aaagttaact acactatcta cgatggtttc aacctgcgta acaccaacct ggctgctaat 1200
 tttaacggcc agaacacgga aatcaacaac atgaacttca caaaactgaa aaacttcact 1260

 ggtctgttcg agttttacaa gctgtgtgtc gtcgacggca tcattacctc caaaactaaa 1320
 tctgacgatg acgataaaaa caaagcgtg aacctgcagt gtatcaaggt taacaactgg 1380
 gatttattct tcagcccagag tgaagacaac ttcaccaacg acctgaacaa aggtgaagaa 1440
 atcacctcag atactaacat cgaagcagcc gaagaaaaca tctcgttgga cctgatccag 1500
 cagtactacc tgacctttaa ttctgacaac gagccggaaa acatttctat cgaaaacctg 1560
 agctctgata tcacgggcca gctggaactg atcccgaaca tcgaacgttt cccaaacggt 1620
 aaaaagtacg agctggacaa atatacatg ttccactacc tgcgcgcgca ggaatttgaa 1680

 cacggcaaat cccgtatcgc actgactaac tccgttaacg aagctctgct caaccgtec 1740
 cgtgtatata ccttcttctc tagcgactac gtgaaaaagg tcaacaaagc gactgaagct 1800
 gcaatgttct tgggttgggt tgaacagctt gtttatgatt ttaccgacga gacgtccgaa 1860
 gtatctacta ccgacaaaaat tgcggatata actatcatca tcccgtacat cggtecggct 1920
 ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac gacttcgttg gcgcactgat cttctccggt 1980
 gcggtgatcc tgctggagtt catcccgaa atcgccatcc cggctactggg cacctttgct 2040
 ctggtttctt acattgcaaa caaggttctg actgtacaaa ccatcgacaa cgcgctgagc 2100

 aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtttac aaatatatcg tgaccaactg gctggctaag 2160
 gtaatactc agatcgacct catccgcaaa aaaatgaaag aagcactgga aaaccaggcg 2220
 gaagctacca aggcaatcat taactaccag tacaaccagt acaccgagga agaaaaaac 2280

aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc tctaaactga acgaatccat caacaaagct 2340
atgatcaaca tcaacaagtt cctgaaccag tgctctgtaa gctatctgat gaactccatg 2400
atcccgtagc gtgttaaagc tctggaggac ttcgatgcgt ctctgaaaga cgcctgtctg 2460
aaatacattt acgacaaccg tggcactctg atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa 2520

gtgaacaata cttatcgac cgacatccct tttcagctca gtaaataatgt cgataaccaa 2580
cgccttttgt ccaactctaga agcacaccat catcaccacc atcaccatca ccat 2634

<210> 4

<211> 878

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLHN/A

<400> 4

Met Glu Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160
 Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr
 165 170 175
 Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe
 180 185 190
 Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
 195 200 205
 Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu
 210 215 220

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

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

 Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
 355 360 365
 Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
 370 375 380
 Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
 385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Asp
420 425 430

Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Asp Asp Asp Asp Lys Asn Lys
435 440 445

Ala Leu Asn Leu Gln Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
450 455 460

Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
465 470 475 480

Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
485 490 495

Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
500 505 510

Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
515 520 525

Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
530 535 540

Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
545 550 555 560

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

Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
580 585 590

Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
595 600 605

Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
610 615 620

Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
625 630 635 640

Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu

645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670

Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 675 680 685

Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 690 695 700

Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 705 710 715 720

Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 725 730 735

Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 740 745 750

Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 755 760 765

Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780

Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 785 790 795 800

Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 805 810 815

Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 820 825 830

Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
 835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
 850 855 860

Thr Leu Glu Ala His His His His His His His His His His
 865 870 875

<210> 5

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rL/A

<400> 5

atgccattcg tcaacaagca attcaactac aaagacccag tcaacggcgt cgacatcgca 60
tacatcaaga ttccgaacgc cgggtcaaatg cagccggtta aggtttttaa gatccacaac 120
aagatttggg ttatcccga gcgtagacacc ttcacgaacc cggaagaagg cgatctgaac 180
ccgccaccgg aagcgaagca agtccctgtc agctactacg attcgacgta cctgagcacg 240

gataacgaaa aagataacta cctgaaaggt gtgaccaagc tgttcgaacg tatctacagc 300
acggatctgg gtcgcatgct gctgactagc attgttcgcg gtatcccgtt ctgggggtggt 360
agcacgattg acaccgaact gaaggttattc gacactaact gcattaacgt tattcaaccg 420
gatggtagct atcgtagcga agagctgaat ctgggtcatca ttggcccag cgcagacatt 480
atccaattcg agtgcaagag ctttgggtcac gaggttctga atctgaccg caatggctat 540
ggtagcacc agtacattcg ttttcgccg gatctttacct tcggctttga agagagcctg 600
gaggttgata ccaatccgtt gctgggtgcg ggcaaattcg ctaccgatcc ggctgtcacg 660

ctggcccatg aactgatcca cgcaggccac cgctgtacg gcattgccat caacccaaac 720
cgtgtgttca aggttaatac gaatgcatac tacgagatga gcggcctgga agtcagcttc 780
gaagaactgc gcaccttcgg tggccatgac gctaaattca ttgacagctt gcaagagaat 840
gagttccgtc tgtactacta taacaaattc aaagacattg caagcacgtt gaacaaggcc 900
aaaagcatcg ttggtactac cgctcgttg cagtatatga agaattgtgt taaagagaag 960
tacctgctgt ccgaggatac ctccggcaag tttagcgttg ataagctgaa gtttgacaaa 1020
ctgtacaaga tgctgaccga gatttacacc gaggacaact ttgtgaaatt cttcaaagtg 1080

ttgaatcgta aaacctatct gaattttgac aaagcggttt tcaagattaa catcgtgccg 1140
aaggtgaact acaccatcta tgacggtttt aacctgcgta acaccaacct ggcggcgaac 1200
tttaacggtc agaatacga aatcaacaac atgaatttca cgaagttgaa gaacttcacg 1260
ggtctgttcg agttctataa gctgctgggt ctagaagcac accatcatca ccaccatcac 1320
catcaccat 1329

<210> 6

<211> 443

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rL/A

<400> 6

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu

210 215 220

Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn

225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
275 280 285

Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
325 330 335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
370 375 380

Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Gly Leu Glu
420 425 430

Ala His His His His His His His His His His
435 440

<210> 7
<211> 1299
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/A

<400> 7

atgcatcatc accatcacca caaaaacatc atcaatacta gcattctgaa cctgcgttac 60
gagagcaatc atctgattga tctgagccgt tatgcaagca agatcaacat cggtagcaag 120
gtcaattttg acccgatcga taagaaccag atccagctgt ttaatctgga atcgagcaaa 180
attgaggtta tctgaaaaa cgccattgtc tacaactcca tgtacgagaa tttctccacc 240
agcttctgga ttgcatccc gaaatacttc aacagcatta gcctgaacaa cgagtatact 300
atcatcaact gtatggagaa caacagcggg tggagggtgt ctcigaacta tggtagatc 360
atttgacct tgcaggacac ccaagagatc aagcagcgcg tcgtgttcaa gtactctcaa 420

atgatcaaca tticcagatta cattaatcgt tggatcttcg tgaccattac gaataaccgt 480
ctgaataaca gcaagattta catcaatggt cgcttgatcg atcagaaacc gatttagcaac 540
ctgggtaata tccacgcaag caacaacatt atgttcaaat tggacggttg ccgcgatacc 600
catcgttata tctggatcaa gtatttcaac ctgtttgata aagaactgaa tgagaaggag 660
atcaaagatt tgtatgacaa ccaatctaac agcggcattt tgaaggactt ctggggcgat 720
tatctgcaat acgataagcc gtactatatg ctgaacctgt atgatccgaa caaatatgtg 780
gatgtcaata atgtgggtat tcgtgggttac atgtatttga aggggccgcg tggcagcgtt 840

atgacgacca acatttacct gaactctagc ctgtaccgtg gtacgaaatt catcattaag 900
aaatatgcca ggggcaacaa agataacatt gtgcgtaata acgatcgtgt ctacatcaac 960
gtggtcgtga agaataaaga gtaccgtctg gcgaccaacg cttcgcaggc ggggtgttag 1020
aaaattctga gcgcgttga gatccctgat gtcggtaatc tgagccaagt cgtggttatg 1080
aagagcaaga acgaccaggg tatcactaac aagtgcaga tgaacctgca agacaacaat 1140
ggtaacgaca tcggctttat tggtttccac cagttcaaca atattgctaa actggtagcg 1200
agcaattggt acaatcgtca gattgagcgc agcagccgta ctttgggctg tagctgggag 1260

tttatcccg tcgatgatgg ttggggcgaa cgtccgctg 1299

<210> 8

<211> 433

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/A

<400> 8

Met His His His His His His Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu

1 5 10 15

Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala

20 25 30
 Ser Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys

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

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

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

 225 230 235 240
 Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met Leu Asn Leu Tyr Asp Pro
 245 250 255
 Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr
 260 265 270

Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn

275 280 285

Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser

290 295 300

Gly Asn Lys Asp Asn Ile Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn

305 310 315 320

Val Val Val Lys Asn Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln

325 330 335

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

340 345 350

Asn Leu Ser Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile

355 360 365

Thr Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile

370 375 380

Gly Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala

385 390 395 400

Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu Gly

405 410 415

Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro

420 425 430

Leu

<210> 9

<211> 3873

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/B(0)

<400> 9

atgccggtga cgattaacaa cttcaactac aacgaccga ttgacaacaa caacattatc 60

atgatggaac cgccgtttgc acgcggcacg ggccgttatt acaaagcgtt taaatcacc 120

gatcgtatctt ggattatccc ggaacgctac acgtttggtt ataaaccgga agacttcaac 180

aaaagctctg gcatcttcaa ccgtgatgtt tgcgaatact acgatccgga ctacctgaac 240

 accaacgata agaaaaacat tttctgcaa acgatgatca aactgttcaa tcgcattaaa 300
 agcaaaccgc tgggtgaaaa actgctggaa atgattatca atggcattcc gtatctgggt 360
 gatcgtcgcg tgcgctgga agaatttaac accaatatcg cgagtgttac ggtcaacaaa 420
 ctgattttcca atccgggtga agtcgaacgt aaaaaaggca tcttcgcaa cctgatcatc 480
 ttcggcccggt gtcgggtgct gaacgaaaat gaaaccattg atatcggtat tcagaacat 540
 tttgcctcac gcgaaggctt cggcggtatt atgcaaatga aattttgcc ggaatatgtg 600
 tcggttttca acaatgttca ggaaaacaaa ggtgcaagca tctttaatcg tcgcggtat 660

 ttctctgac cggtctgat cctgatgcac caactgattt atgtgctgca cggcctgat 720
 ggtatcaaag tggatgacct gccgatcgtt ccgaacgaga aaaaatttt catgcagagc 780
 accgacgcaa ttcaagtga agaactgtat acgtttggcg gtcaggaccc gtctattatc 840
 accccgagca ccgacaaaag catctacgat aaagtgtgc aaaactttcg tggcattgtt 900
 gaccgcctga ataaagtcct ggtgtgtatc tctgatccga acatcaacat caacatctac 960
 aaaaacaaat tcaaagacaa atacaaattc gttgaagatt ctgaaggcaa atatagtatt 1020
 gacgtcgaat cctttgataa actgtacaaa agtctgatgt tcggtttcac cgaaacgaac 1080

 atcgcggaaa actacaaaat caaaaccgc gcctectatt tcagcgactc tctgccgccg 1140
 gttaaaatca aaaatctgct ggataacgaa atttatacga tcgaagaagg tttcaacatc 1200
 agcgataaag acatggaaaa agaataccgt ggccagaata aagcaatcaa caaacaggcg 1260
 tatgaagaaa ttagtaaga acatctggcg gtctacaaaa ttcagatgtg caaatccgtg 1320
 aaagccccgg gtatttgtat cgatgttgac aatgaagacc tgtttttcat cgccgataaa 1380
 aacagttttt ccgatgacct gtcaaaaaat gaacgcatcg aatacaacac ccaatcgaac 1440
 tacatcgaaa acgatttccc gatcaacgaa ctgattctgg atacggacct gattagtaaa 1500

 atcgaactgc cgtcagaaaa caccgaatcg ctgacggact ttaatgttga tgtcccgtg 1560
 tatgaaaaac agccggcaat taagaaaatt ttaccgatg aaaacacgat ctccagtac 1620
 ctgtacagcc aaacctttcc gctggacatt cgcgatatct ctctgacgag ttcctttgat 1680
 gacgcactgc tgttcagcaa caaagtgtac tcctttttct caatggatta catcaaaacc 1740
 gctaacaag tggttgaagc gggcctgttt gccggttggg tgaaacagat cgtaaacgat 1800
 ttcgtcatcg aagccaacaa aagtaacacg atggataaaa ttgctgatat ctccctgatt 1860
 gtcccgata ttggcctggc actgaatgtg ggtaacgaaa cggcgaaagg caattttgaa 1920

aacgccttcg aaattgcagg cgcttcaatc ctgctggaat ttattccgga actgctgac	1980
ccggtcgtgg gtgcgttctt gctggaatct tacatcgaca acaaaaacaa aatcatcaaa	2040
accattgata acgcgctgac gaaacgtaac gaaaaatggt cagatatgta cggcctgatt	2100
gttgcccagt ggctgagcac cgtcaacacg caattttaca ccatcaaaga aggtatgtac	2160
aaagcgtga attatcaggc gcaagccctg gaagaaatca tcaaataccg ctacaacatc	2220
tacagcgaaa aagaaaaatc taacatcaac atcgacttta atgatatcaa cagcaaaactg	2280
aacgaaggta tcaaccaggc aatcgataac atcaacaact tcatcaacgg ctgctcagtg	2340
tcgtatctga tgaagaaaat gatcccgtg gctgttgaaa aactgctgga ttttgacaac	2400
accctgaaga aaaacctgct gaactacatc gatgaaaaca aactgtacct gatcggctca	2460
gccgaatacg aaaaatcgaa agtgaacaaa tacctgaaaa ccatcatgcc gtttgacctg	2520
agtatttaca ccaacgatac gatcctgac gaaatgttca acaaatatac ctccgaaatt	2580
ctgaacaata ttatcctgaa cctgcgttac aaagacaaca atctgatcga tctgagcggc	2640
tatggtgcaa aagttgaagt ctacgacggt gtcgaactga acgataaaaa ccagttcaaa	2700
ctgacctcat cggttaactc aaaaattcgt gtgacgcaga accaaaacat catcttcaac	2760
tcggtctttc tggacttcag cgtgtctttc tggattcgca tcccgaata taaaaatgat	2820
ggcatccaga actacatcca taacgaatac accatcatca actgtatgaa aaacaacagt	2880
ggttggaataa ttccatccg tggcaaccgc attatctgga cctgattga tatcaatggt	2940
aaaacgaaaa gcgtgttttt cgaatacaac atccgtgaag atatctctga atacatcaat	3000
cgctggtttt tctgaccat tacgaacaat ctgaacaatg cgaaaatcta tatcaacggc	3060
aaactggaaa gtaataccga catcaaagat attcgtgaag ttatcgccaa cggtgaaatc	3120
atcttcaaac tggatggcga catcgatcgc acccagttca ttggatgaa atacttctcc	3180
atcttcaaca cggaactgag tcagttcaat atcgaagaac gctacaaaat ccaatcatac	3240
tcggaatacc tgaagatttt ctggggtaac ccgctgatgt acaacaaaga atactacatg	3300
ttcaacgcgg gcaacaaaaa ctcatatc aaactgaaaa aagattcgcc ggtgggtgaa	3360
atcctgacce gtagcaaata caaccagaac tctaaataca tcaactatcg cgatctgtac	3420
attggcgaaa aatttattat ccgtcgcaaa agcaactctc agagtattaa tgatgacatc	3480
gtgcgtaag aagactacat ctatctggat ttctttaatc tgaaccaaga atggcgctt	3540
tatactaca aatattcaa aaaagaagaa gagaaactgt tcctggcccc gattagcgac	3600
agcgatgaat tttaaacac catccagatc aaagaatacg atgaacagcc gacgtatagt	3660
tgccaactgc tgttcaaaaa agacgaagaa tcaccgatg aaattggcct gattggtatc	3720
caccgtttct atgaaagcgg tatcgttttc gaagaataca aagattactt ctgtatctct	3780

aaatggtatc tgaagaagt caaacgcaaa cgtacaacc tgaactggg ctgcaactgg 3840
caatttatcc cgaagacga aggtggacc gaa 3873
<210> 10
<211> 1291
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/B(0)
<400> 10

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

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

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

180 185 190
 Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn Val Gln Glu
 195 200 205
 Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe Ser Asp Pro
 210 215 220
 Ala Leu Ile Leu Met His Gln Leu Ile Tyr Val Leu His Gly Leu Tyr
 225 230 235 240
 Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu Lys Lys Phe
 245 250 255

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

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

 Asn Leu Leu Asp Asn Glu Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Gly Phe Asn Ile
 385 390 395 400
 Ser Asp Lys Asp Met Glu Lys Glu Tyr Arg Gly Gln Asn Lys Ala Ile
 405 410 415
 Asn Lys Gln Ala Tyr Glu Glu Ile Ser Lys Glu His Leu Ala Val Tyr
 420 425 430

Lys Ile Gln Met Cys Lys Ser Val Lys Ala Pro Gly Ile Cys Ile Asp
 435 440 445

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

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

 Tyr Ile Lys Thr Ala Asn Lys Val Val Glu Ala Gly Leu Phe Ala Gly
 580 585 590
 Trp Val Lys Gln Ile Val Asn Asp Phe Val Ile Glu Ala Asn Lys Ser
 595 600 605
 Asn Thr Met Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Ile Val Pro Tyr Ile
 610 615 620
 Gly Leu Ala Leu Asn Val Gly Asn Glu Thr Ala Lys Gly Asn Phe Glu
 625 630 635 640

 Asn Ala Phe Glu Ile Ala Gly Ala Ser Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro
 645 650 655
 Glu Leu Leu Ile Pro Val Val Gly Ala Phe Leu Leu Glu Ser Tyr Ile
 660 665 670
 Asp Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Thr Ile Asp Asn Ala Leu Thr Lys

675 680 685
 Arg Asn Glu Lys Trp Ser Asp Met Tyr Gly Leu Ile Val Ala Gln Trp
 690 695 700

 Leu Ser Thr Val Asn Thr Gln Phe Tyr Thr Ile Lys Glu Gly Met Tyr
 705 710 715 720
 Lys Ala Leu Asn Tyr Gln Ala Gln Ala Leu Glu Glu Ile Ile Lys Tyr
 725 730 735
 Arg Tyr Asn Ile Tyr Ser Glu Lys Glu Lys Ser Asn Ile Asn Ile Asp
 740 745 750
 Phe Asn Asp Ile Asn Ser Lys Leu Asn Glu Gly Ile Asn Gln Ala Ile
 755 760 765

 Asp Asn Ile Asn Asn Phe Ile Asn Gly Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met
 770 775 780
 Lys Lys Met Ile Pro Leu Ala Val Glu Lys Leu Leu Asp Phe Asp Asn
 785 790 795 800
 Thr Leu Lys Lys Asn Leu Leu Asn Tyr Ile Asp Glu Asn Lys Leu Tyr
 805 810 815
 Leu Ile Gly Ser Ala Glu Tyr Glu Lys Ser Lys Val Asn Lys Tyr Leu
 820 825 830

 Lys Thr Ile Met Pro Phe Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Asn Asp Thr Ile
 835 840 845
 Leu Ile Glu Met Phe Asn Lys Tyr Asn Ser Glu Ile Leu Asn Asn Ile
 850 855 860
 Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp Asn Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly
 865 870 875 880
 Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr Asp Gly Val Glu Leu Asn Asp Lys
 885 890 895

 Asn Gln Phe Lys Leu Thr Ser Ser Ala Asn Ser Lys Ile Arg Val Thr
 900 905 910
 Gln Asn Gln Asn Ile Ile Phe Asn Ser Val Phe Leu Asp Phe Ser Val
 915 920 925

Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn
 930 935 940
 Tyr Ile His Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser
 945 950 955 960

Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly Asn Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile
 965 970 975
 Asp Ile Asn Gly Lys Thr Lys Ser Val Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg
 980 985 990
 Glu Asp Ile Ser Glu Tyr Ile Asn Arg Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr
 995 1000 1005
 Asn Asn Leu Asn Asn Ala Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu
 1010 1015 1020

Ser Asn Thr Asp Ile Lys Asp Ile Arg Glu Val Ile Ala Asn Gly
 1025 1030 1035
 Glu Ile Ile Phe Lys Leu Asp Gly Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe
 1040 1045 1050
 Ile Trp Met Lys Tyr Phe Ser Ile Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln
 1055 1060 1065
 Ser Asn Ile Glu Glu Arg Tyr Lys Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr
 1070 1075 1080

Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Pro Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr
 1085 1090 1095
 Tyr Met Phe Asn Ala Gly Asn Lys Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys
 1100 1105 1110
 Lys Asp Ser Pro Val Gly Glu Ile Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn
 1115 1120 1125
 Gln Asn Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu
 1130 1135 1140

Lys Phe Ile Ile Arg Arg Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp
 1145 1150 1155
 Asp Ile Val Arg Lys Glu Asp Tyr Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn

1160 1165 1170
 Leu Asn Gln Glu Trp Arg Val Tyr Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys
 1175 1180 1185
 Glu Glu Glu Lys Leu Phe Leu Ala Pro Ile Ser Asp Ser Asp Glu
 1190 1195 1200

Phe Tyr Asn Thr Ile Gln Ile Lys Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr
 1205 1210 1215
 Tyr Ser Cys Gln Leu Leu Phe Lys Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp
 1220 1225 1230
 Glu Ile Gly Leu Ile Gly Ile His Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile
 1235 1240 1245
 Val Phe Glu Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr
 1250 1255 1260

Leu Lys Glu Val Lys Arg Lys Pro Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys
 1265 1270 1275
 Asn Trp Gln Phe Ile Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr Glu
 1280 1285 1290

<210> 11

<211> 3873

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/C(0)

<400> 11

atgccgatca cgattaataa tttcaactat agcgatccgg tggacaataa gaatattctg	60
tatctggata ctcatctgaa tacgctggct aacgaaccgg agaaagcggt ccgcatcaca	120
ggcaacatct gggttattcc cgatcgcttt tcacgcaaca gcaaccctaa tctgaacaaa	180
cctcctcgtg tcaccagtc taaatccggt tattacgacc caaactatct gactacggat	240
agcgataaag atccctttct gaaagagatc attaagctgt tcaaacgcat taactctcgc	300
gaaattgggg aagagctgat ctatcggcgt tcgacagata tcccgttccc aggtacaat	360
aataccccga ttaatacttt cgactttgat gttgatttca attctgtgga tgtgaaaacg	420
cgtaaggca ataattgggt gaaaactggt agcattaacc cgagtgtaat tatcacaggt	480

ccccgtgaga acatcatcga cccggaaacc tctaccttca agctgacgaa caacacgttt 540

gctgcacagg aagggtttgg tgccctgtca atcatttcca tctcaccgcg tttcatgtta 600

acctactcca atgccacaaa tgatgttggc gaaggacgtt ttagcaaatc agaattttgc 660

atggacccaa ttctcattct gatgggcacg ctgaacaatg cgatgcacaa cttgtatggc 720

attgctattc caaacgatca aaccattagc tccgttacca gtaatatctt ctatagccag 780

tataatgtca aattggagta tgccgaaatt tacgcctttg gagggccgac cattgacctg 840

attccgaaat ctgcacgcaa atacttcgaa gaaaaggcgt tagattacta tcgcagcatc 900

gcgaaacgcc tgaactcgat taccacggcc aatccgtcgt cgttcaacaa atacattggt 960

gaatataaac agaaactgat tcgcaaatat cggtttgtcg tagaaagctc tggatgaagt 1020

actgtaaacc gcaacaaatt tgtcgaactc tacaacgagt tgacccaaat ctttaccgag 1080

tttaactacg caaagatcta taacgtacag aaccgcaaga tttatcttag caatgtatac 1140

acaccgttta ctgcgaacat cttagacgac aatgtgtatg atattcagaa tggctttaac 1200

atcccgaat caaatctgaa cgttctgttt atgggccaga acctgagtcg taatccagca 1260

ctgcgtaaag tgaaccgga aaatatgtc tacttgttta ccaaattttg ccacaaagcg 1320

attgatggcc gctctctcta taacaaaacg ctggattgtc gtgagttact tgtgaagaac 1380

actgatttac cgttcattgg ggatatctcc gacgtgaaaa ccgatatctt cctgcgcaaa 1440

gacattaatg aagaacgga agtcatctat taccgccaca atgtgagcgt tgatcaggtc 1500

attttatcga agaacacctc cgaacatggt cagttggatt tgctgtacce tagcattgac 1560

tcggagagtg aaatccttcc gggcgaaaat caagtgttt acgacaaccg tacccaaaat 1620

gttgattatt tgaattctta ttactacctg gaatctcaga aattgagcga caatgtggaa 1680

gatttcacgt tcacacgtc cattgaggaa gcgctggata atagcgcgaa agtgtatagc 1740

tatttccta ccttggcgaa taaagtaaat gctggtgtcc agggaggctt atttctgatg 1800

tggcgcaatg atgtggtaga agattttacg accaatatth tgctgaagga caccttagat 1860

aaaattagcg atgttagcgc catcatcccc tatattggcc cagcactgaa tatctcgaac 1920

tctgtgcgtc gcggaaactt caccgaagca tttgcggtga ccgggggttac tattctgttg 1980

gaagcctttc cggagtttac tattccggcg ctgggtgcgt ttgtgattta ttcgaaagta 2040

caagaacgca atgaaattat caaaaccatc gataattgcc tggaacaacg cattaacgc 2100

tggaaggatt ctatgaatg gatgatgggc acctggttat cccgtattat cacacagttt 2160

aacaacatct cgtatcagat gtacattca ctgaactacc aagcaggggc gatcaaagcc 2220

aagatcgact tagaatacaa gaaatattca ggtagcgata aagagaatat taaaagccag 2280
gttgaaaacc tgaagaactc tctggatgtc aaaatttcag aggctatgaa caacattaac 2340
aaatttatcc gcgaatgtag cgtcacgtat ctgttttaaaa acatgctccc gaaagtgatt 2400
gatgagctca acgagtttga tcgcaacaca aaggccaaac tgattaacct gattgatagt 2460
cacaatatta ttttagtcgg tgaagttgac aagctgaagg ctaaggtaa taacagcttt 2520
cagaacacta ttccgtttta tattttctcc tatacgaaca atagtctgct gaaagacatt 2580
atcaacgaat acttcaacaa tattaatgac agcaaaattc tgagcctgca gaatcgtaag 2640

aatacgtgg tagataccag tggatataat gcggaagtct cagaagaggg tgatgtacag 2700
ctgaacccga tctttccgtt cgactttaaa ctgggtctta gtggtgaaga tcgcggtaaa 2760
gtgatcgta cccaaaacga gaacattgtg tataacagca tgtacgagag tttctcaatt 2820
tctttctgga ttcgcatcaa taaatgggtt tctaatttgc ctggctatac catcattgat 2880
agcgtcaaaa acaactcggg ctggctgatt ggcatatta gcaactttct ggtgtttacc 2940
ctgaaacaga atgaggattc ggaacagagc attaacttct cctacgacat cagcaacaat 3000
gcaccagggg ataacaaatg gtcttctgta acggtgacga acaatatgat gggcaatatg 3060

aaaatctaca ttaacgggaa acttatcgac accattaaag tgaaagagct tactgggatc 3120
aattttagta aaaccattac ctttgagatc aacaaaattc cggacacggg tctgattacc 3180
tccgattcgg ataatatcaa tatgtggatt cgcgactttt atatcttcgc caaagaactt 3240
gatggcaaag atatcaacat tttgtttaat tcctgcagt ataccaatgt cgtaaggac 3300
tattggggca atgatctccg ctacaataaa gaatactaca tggttaacat cgactatctc 3360
aatcgctaca tgiatgctaa ctgcgctcaa attgtgttta acacacgtcg taacaacaac 3420
gattttaacg aaggttataa aatcattatc aaacggatcc gcggcaatac gaacgatact 3480

cggttctgtg gcggtgacat tctgtatttc gacatgacga ttaataataa agcgtacaat 3540
ctgttcatga agaacgaac catgtacgcc gataaccatt cactgaaga tatctacgca 3600
atcggacttc gcgaacagac caaagacatt aacgacaaca tcacttttca gattcaaccg 3660
atgaataata cctactacta tgccctcccag atcttcaaaa gtaatttcaa cggcgaaaac 3720
atttcaggca ttigtcaat cggcacttat cggttccggt taggtgggtga ttggtatcgt 3780
cacaactacc ttgttccac agtgaacaa ggcaactatg catcgctctt agaaagcaca 3840
tctacgcatt ggggttttgt gccagtcagt gaa 3873

<210> 12

<211> 1291

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/C(0)

<400> 12

Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp Pro Val Asp Asn

1 5 10 15

Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Asp Thr His Leu Asn Thr Leu Ala Asn Glu

20 25 30

Pro Glu Lys Ala Phe Arg Ile Thr Gly Asn Ile Trp Val Ile Pro Asp

35 40 45

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

50 55 60

Thr Ser Pro Lys Ser Gly Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Ser Thr Asp

65 70 75 80

Ser Asp Lys Asp Pro Phe Leu Lys Glu Ile Ile Lys Leu Phe Lys Arg

85 90 95

Ile Asn Ser Arg Glu Ile Gly Glu Glu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser Thr

100 105 110

Asp Ile Pro Phe Pro Gly Asn Asn Asn Thr Pro Ile Asn Thr Phe Asp

115 120 125

Phe Asp Val Asp Phe Asn Ser Val Asp Val Lys Thr Arg Gln Gly Asn

130 135 140

Asn Trp Val Lys Thr Gly Ser Ile Asn Pro Ser Val Ile Ile Thr Gly

145 150 155 160

Pro Arg Glu Asn Ile Ile Asp Pro Glu Thr Ser Thr Phe Lys Leu Thr

165 170 175

Asn Asn Thr Phe Ala Ala Gln Glu Gly Phe Gly Ala Leu Ser Ile Ile

180 185 190

Ser Ile Ser Pro Arg Phe Met Leu Thr Tyr Ser Asn Ala Thr Asn Asp

195 200 205

Val Gly Glu Gly Arg Phe Ser Lys Ser Glu Phe Cys Met Asp Pro Ile

210 215 220

Leu Ile Leu Met Gly Thr Leu Asn Asn Ala Met His Asn Leu Tyr Gly

225	230								235								240							
Ile	Ala	Ile	Pro	Asn	Asp	Gln	Thr	Ile	Ser	Ser	Val	Thr	Ser	Asn	Ile									
				245				250				255												
Phe	Tyr	Ser	Gln	Tyr	Asn	Val	Lys	Leu	Glu	Tyr	Ala	Glu	Ile	Tyr	Ala									
				260				265				270												
Phe	Gly	Gly	Pro	Thr	Ile	Asp	Leu	Ile	Pro	Lys	Ser	Ala	Arg	Lys	Tyr									
				275				280				285												
Phe	Glu	Glu	Lys	Ala	Leu	Asp	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Ile	Ala	Lys	Arg	Leu									
				290				295				300												
Asn	Ser	Ile	Thr	Thr	Ala	Asn	Pro	Ser	Ser	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ile	Gly									
305				310				315				320												
Glu	Tyr	Lys	Gln	Lys	Leu	Ile	Arg	Lys	Tyr	Arg	Phe	Val	Val	Glu	Ser									
				325				330				335												
Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Asn	Arg	Asn	Lys	Phe	Val	Glu	Leu	Tyr	Asn									
				340				345				350												
Glu	Leu	Thr	Gln	Ile	Phe	Thr	Glu	Phe	Asn	Tyr	Ala	Lys	Ile	Tyr	Asn									
				355				360				365												
Val	Gln	Asn	Arg	Lys	Ile	Tyr	Leu	Ser	Asn	Val	Tyr	Thr	Pro	Val	Thr									
370				375				380																
Ala	Asn	Ile	Leu	Asp	Asp	Asn	Val	Tyr	Asp	Ile	Gln	Asn	Gly	Phe	Asn									
385				390				395				400												
Ile	Pro	Lys	Ser	Asn	Leu	Asn	Val	Leu	Phe	Met	Gly	Gln	Asn	Leu	Ser									
				405				410				415												
Arg	Asn	Pro	Ala	Leu	Arg	Lys	Val	Asn	Pro	Glu	Asn	Met	Leu	Tyr	Leu									
				420				425				430												
Phe	Thr	Lys	Phe	Cys	His	Lys	Ala	Ile	Asp	Gly	Arg	Ser	Leu	Tyr	Asn									
435				440				445																
Lys	Thr	Leu	Asp	Cys	Arg	Glu	Leu	Leu	Val	Lys	Asn	Thr	Asp	Leu	Pro									
450				455				460																
Phe	Ile	Gly	Asp	Ile	Ser	Asp	Val	Lys	Thr	Asp	Ile	Phe	Leu	Arg	Lys									
465				470				475				480												

Asp Ile Asn Glu Glu Thr Glu Val Ile Tyr Tyr Pro Asp Asn Val Ser
485 490 495

Val Asp Gln Val Ile Leu Ser Lys Asn Thr Ser Glu His Gly Gln Leu
500 505 510

Asp Leu Leu Tyr Pro Ser Ile Asp Ser Glu Ser Glu Ile Leu Pro Gly
515 520 525

Glu Asn Gln Val Phe Tyr Asp Asn Arg Thr Gln Asn Val Asp Tyr Leu
530 535 540

Asn Ser Tyr Tyr Tyr Leu Glu Ser Gln Lys Leu Ser Asp Asn Val Glu
545 550 555 560

Asp Phe Thr Phe Thr Arg Ser Ile Glu Glu Ala Leu Asp Asn Ser Ala
565 570 575

Lys Val Tyr Thr Tyr Phe Pro Thr Leu Ala Asn Lys Val Asn Ala Gly
580 585 590

Val Gln Gly Gly Leu Phe Leu Met Trp Ala Asn Asp Val Val Glu Asp
595 600 605

Phe Thr Thr Asn Ile Leu Arg Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp
610 615 620

Val Ser Ala Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Ser Asn
625 630 635 640

Ser Val Arg Arg Gly Asn Phe Thr Glu Ala Phe Ala Val Thr Gly Val
645 650 655

Thr Ile Leu Leu Glu Ala Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly
660 665 670

Ala Phe Val Ile Tyr Ser Lys Val Gln Glu Arg Asn Glu Ile Ile Lys
675 680 685

Thr Ile Asp Asn Cys Leu Glu Gln Arg Ile Lys Arg Trp Lys Asp Ser
690 695 700

Tyr Glu Trp Met Met Gly Thr Trp Leu Ser Arg Ile Ile Thr Gln Phe
705 710 715 720

Asn Asn Ile Ser Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Asn Tyr Gln Ala Gly

725 730 735
Ala Ile Lys Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser
740 745 750

Asp Lys Glu Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu
755 760 765

Asp Val Lys Ile Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn Lys Phe Ile Arg
770 775 780

Glu Cys Ser Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile
785 790 795 800

Asp Glu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala Lys Leu Ile Asn
805 810 815

Leu Ile Asp Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Lys Leu
820 825 830

Lys Ala Lys Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile Pro Phe Asn Ile
835 840 845

Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr
850 855 860

Phe Asn Asn Ile Asn Asp Ser Lys Ile Leu Ser Leu Gln Asn Arg Lys
865 870 875 880

Asn Thr Leu Val Asp Thr Ser Gly Tyr Asn Ala Glu Val Ser Glu Glu
885 890 895

Gly Asp Val Gln Leu Asn Pro Ile Phe Pro Phe Asp Phe Lys Leu Gly
900 905 910

Ser Ser Gly Glu Asp Arg Gly Lys Val Ile Val Thr Gln Asn Glu Asn
915 920 925

Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Ser Phe Ser Ile Ser Phe Trp Ile
930 935 940

Arg Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn Leu Pro Gly Tyr Thr Ile Ile Asp
945 950 955 960

Ser Val Lys Asn Asn Ser Gly Trp Ser Ile Gly Ile Ile Ser Asn Phe
965 970 975

Leu Val Phe Thr Leu Lys Gln Asn Glu Asp Ser Glu Gln Ser Ile Asn			
980	985	990	
Phe Ser Tyr Asp Ile Ser Asn Asn Ala Pro Gly Tyr Asn Lys Trp Phe			
995	1000	1005	
Phe Val Thr Val Thr Asn Asn Met Met Gly Asn Met Lys Ile Tyr			
1010	1015	1020	
Ile Asn Gly Lys Leu Ile Asp Thr Ile Lys Val Lys Glu Leu Thr			
1025	1030	1035	
Gly Ile Asn Phe Ser Lys Thr Ile Thr Phe Glu Ile Asn Lys Ile			
1040	1045	1050	
Pro Asp Thr Gly Leu Ile Thr Ser Asp Ser Asp Asn Ile Asn Met			
1055	1060	1065	
Trp Ile Arg Asp Phe Tyr Ile Phe Ala Lys Glu Leu Asp Gly Lys			
1070	1075	1080	
Asp Ile Asn Ile Leu Phe Asn Ser Leu Gln Tyr Thr Asn Val Val			
1085	1090	1095	
Lys Asp Tyr Trp Gly Asn Asp Leu Arg Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr			
1100	1105	1110	
Met Val Asn Ile Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Met Tyr Ala Asn Ser			
1115	1120	1125	
Arg Gln Ile Val Phe Asn Thr Arg Arg Asn Asn Asn Asp Phe Asn			
1130	1135	1140	
Glu Gly Tyr Lys Ile Ile Ile Lys Arg Ile Arg Gly Asn Thr Asn			
1145	1150	1155	
Asp Thr Arg Val Arg Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Phe Asp Met Thr			
1160	1165	1170	
Ile Asn Asn Lys Ala Tyr Asn Leu Phe Met Lys Asn Glu Thr Met			
1175	1180	1185	
Tyr Ala Asp Asn His Ser Thr Glu Asp Ile Tyr Ala Ile Gly Leu			
1190	1195	1200	
Arg Glu Gln Thr Lys Asp Ile Asn Asp Asn Ile Ile Phe Gln Ile			

1205 1210 1215
Gln Pro Met Asn Asn Thr Tyr Tyr Tyr Ala Ser Gln Ile Phe Lys

1220 1225 1230
Ser Asn Phe Asn Gly Glu Asn Ile Ser Gly Ile Cys Ser Ile Gly

1235 1240 1245

Thr Tyr Arg Phe Arg Leu Gly Gly Asp Trp Tyr Arg His Asn Tyr
1250 1255 1260

Leu Val Pro Thr Val Lys Gln Gly Asn Tyr Ala Ser Leu Leu Glu
1265 1270 1275

Ser Thr Ser Thr His Trp Gly Phe Val Pro Val Ser Glu
1280 1285 1290

<210> 13

<211> 3756

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/E(0)

<400> 13

atgccgaaaa tcaactcttt caactacaac gacccggtta acgaccgtac catcctgtat 60

atcaaaccgg gtggttgcca ggagttctac aaatctttca acatcatgaa aaacatctgg 120

atcatcccgg aacgtaacgt tatcggtacc accccgcagg acttccaccc gccgacctct 180

ctgaaaaacg gtgactcttc ttactacgac ccgaactacc tccagtctga cgaagaaaaa 240

gaccgtttcc tgaataatcgt taccaaaatc ttcaaccgta tcaacaacaa cctgtctggt 300

ggtatcctgc tggaagaact gtctaaagct aaccgcgtacc tgggtaacga caacaccccg 360

gacaaccagt tccacatcgg tgacgcttct gctgttgaaa tcaaattctc taacggttct 420

caggacatcc tgctgccgaa cgttatcatc atgggtgctg aaccggacct gttcgaaacc 480

aactcttcta acatctctct gcgtaacaac tacatgccgt ctaaccacgg tttcggttct 540

atcgctatcg ttaccttctc tccggaatac tctttccggt tcaacgacaa cagcatgaac 600

gagttcatcc aggaccgggc tctgaccttg atgcaccaac tgatctactc tctgcacggt 660

ctgtacgggtg ctaaaggtat caccacaaa tacaccatca ccagaaaca gaaccgctg 720

atcaccaaca tccgtggtac caacatcgaa gagttcctga ccttcggtgg taccgacctg 780

aacatcatca cctctgctca gtctaacgac atctacacca acctgctggc tgactacaaa 840

aaaatcgctt ctaaactgtc taaagttcag gtttctaacc cgctgctgaa cccgtacaaa 900

 gacgttttcg aagctaaata cggctcggac aaagacgctt ctggtatcta ctctgttaac 960
 atcaacaaat tcaacgacat cttcaaaaaa ctgtactctt tcaccgagtt cgacctggcg 1020
 accaaattcc aggttaaag cgcgcagacc tacatcggtc agtacaaata cttcaactg 1080
 tctaactgc tgaacgactc tatctacaac atctctgaag gttacaacat caacaacctg 1140
 aaagttaact tccgtggta gaacgctaac ctgaaccgc gtatcatcac cccgatcacc 1200
 ggtcgtggc tggtaaaaa aatcatccgt tctgcaaga atatgtgaag cgtaaagga 1260
 ataagaaaa gtatctgcat cgaaatcaac aacggtgaac tgttcttcgt tgcttctgaa 1320

 aactcttaca acgacgacaa catcaacacc ccgaaagaaa tcgacgacac cgttacctct 1380
 aacaacaact acgaaaacga cctggaccag gttatcctga acttcaactc tgaatctgct 1440
 ccgggtctgt ctgacgaaaa actgaacctg accatccaga acgacgctta catccgaaa 1500
 tacgactcta acggtacctc tgacatcgaa cagcacgacg ttaacgaact gaacgttttc 1560
 ttctacctgg acgtcagaa agttccgga ggtgaaaaca acgttaacct gacctcttct 1620
 atcgacaccg ctctgctgga acagccgaaa atctacacct tcttctcttc tgagttcatc 1680
 aacaacgtta acaaacgggt tcaggctgct ctgttcgttt cttggattca gcaggttctg 1740

 gttgacttca ccaccgaagc taaccagaaa tctaccgttg aaaaaatcgc tgacatctct 1800
 atcgttgttc cgtacatcgg tctggctctg aacatcggta acgaagctca gaaaggtaac 1860
 ttcaaagacg ctctggaact gctgggtgct ggtatcctgc tggagtctga accggaactg 1920
 ctgatccga ccatcctggt ttccaccatc aaatctttcc tgggttcttc tgacaacaaa 1980
 aacaaagtta tcaaagctat caacaacgct ctgaaagaac tgacgaaaa atggaagaa 2040
 gtttactctt tcatcgttcc taactggatg accaaaatca acaccagtt caacaacgt 2100
 aaagaacaga tgtaccagc tctccagaac cagggttaacg ctatcaaac catcatcgaa 2160

 tctaaataca actcttacac cctggaagaa aaaaacgaac tgaccaacaa atacgacatc 2220
 aaacagatcg aaaaacgaact gaaccagaaa gtttctatcg ctatgaacaa catcgaccgt 2280
 ttctgaccg aatcttctat ctcttacctg atgaaactca tcaacgaagt taaaatcaac 2340
 aaactgcgtg aatacgacga aaacgttaaa acctacctgc tgaactacat catccagcac 2400
 ggttctatcc tgggtgaate tcagcaggaa ctgaactcta tggttaccga caccctgaac 2460
 aactctatcc cgttcaaac gtcttcttac accgacgaca aaatcctgat ctcttacttc 2520
 aacaaattct ttaaacgcat taagagtcca tcggttctga atatgcggt caaaaatgat 2580

aaatatgtcg atacttctgg atatgatagc aatatcaaca ttaacggcga cgtgtataaa 2640
 tatccgacaa ataaaaacca gtttgggata tataacgaca agctgtcgga ggtcaatatt 2700
 tctcaaaacg actatatcat ttacgataat aaatataaaa acttttagcat tagtttttgg 2760
 gttcgtatac ctaattatga caataaaatt gtaaatgtga ataacgagta taccattata 2820
 aactgtatgc gcgacaataa cagtgggttg aaggtatcgc tgaaccataa tgagattatc 2880
 tggaccctgc aggataatgc aggtataaac cagaaactgg cttttaacta tggaaacgca 2940
 aatgggatct cagattacat taataaatgg atttttgtta ccattacgaa cgatcgctta 3000

ggcgactcaa aactttatat taatggcaat ctgatagatc agaaatcaat cttaaatttg 3060
 ggcaatattc atgtctctga taacatcttg ttcaagatcg ttaattgcag ttacactcgt 3120
 tatattggca ttcgttactt taatatcttc gataaagaac tggacgagac ggaaatccag 3180
 actctgtatt caaacgagcc caatacta atattgaaag atttttgggg taactatctt 3240
 ttatatgata aagaatacta tctcctgaat gtattgaagc caaacaattt catagataga 3300
 cgcaaggata gcacattaag tatcaacaat atcagatcta ctatactgtt agcaaatcgc 3360
 ctctactcgg gtattaaagt gaagattcag cgggttaata actccagtac caatgataat 3420

ctggtccgta agaacgatca ggtatacatc aatttcgtcg cgagcaaaac tcatctcttc 3480
 ccgctttacg ccgatacagc tacgacaaac aaggaaaaaa ccataaaaat ttccagctcc 3540
 ggaaacagat tcaatcaagt agttgtaatg aactctgtgg gtaataattg tacgatgaac 3600
 ttaagaata acaatgggaa caatatggga cttttgggct tcaaagccga cacagtgggtg 3660
 gcgtccacct ggtattacac gcacatgcgg gaccatacga attcgaacgg ttgcttctgg 3720
 aactttatct cggaagaaca cgggtggcaa gaaaaa 3756

<210> 14

<211> 1252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/E(0)

<400> 14

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

Gly Thr Thr Pro Gln Asp Phe His Pro Pro Thr Ser Leu Lys Asn Gly

50 55 60

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Gln Ser Asp Glu Glu Lys

65 70 75 80

Asp Arg Phe Leu Lys Ile Val Thr Lys Ile Phe Asn Arg Ile Asn Asn

85 90 95

Asn Leu Ser Gly Gly Ile Leu Leu Glu Glu Leu Ser Lys Ala Asn Pro

100 105 110

Tyr Leu Gly Asn Asp Asn Thr Pro Asp Asn Gln Phe His Ile Gly Asp

115 120 125

Ala Ser Ala Val Glu Ile Lys Phe Ser Asn Gly Ser Gln Asp Ile Leu

130 135 140

Leu Pro Asn Val Ile Ile Met Gly Ala Glu Pro Asp Leu Phe Glu Thr

145 150 155 160

Asn Ser Ser Asn Ile Ser Leu Arg Asn Asn Tyr Met Pro Ser Asn His

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Asn Asp Asn Ser Met Asn Glu Phe Ile Gln Asp Pro Ala Leu

195 200 205

Thr Leu Met His Gln Leu Ile Tyr Ser Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala

210 215 220

Lys Gly Ile Thr Thr Lys Tyr Thr Ile Thr Gln Lys Gln Asn Pro Leu

225 230 235 240

Ile Thr Asn Ile Arg Gly Thr Asn Ile Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly

245 250 255

Gly Thr Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Gln Ser Asn Asp Ile Tyr

260 265 270

Thr Asn Leu Leu Ala Asp Tyr Lys Lys Ile Ala Ser Lys Leu Ser Lys

275 280 285

Val Gln Val Ser Asn Pro Leu Leu Asn Pro Tyr Lys Asp Val Phe Glu

290 295 300
 Ala Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asp Ala Ser Gly Ile Tyr Ser Val Asn

 305 310 315 320
 Ile Asn Lys Phe Asn Asp Ile Phe Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr Glu
 325 330 335
 Phe Asp Leu Ala Thr Lys Phe Gln Val Lys Cys Arg Gln Thr Tyr Ile
 340 345 350
 Gly Gln Tyr Lys Tyr Phe Lys Leu Ser Asn Leu Leu Asn Asp Ser Ile
 355 360 365
 Tyr Asn Ile Ser Glu Gly Tyr Asn Ile Asn Asn Leu Lys Val Asn Phe

 370 375 380
 Arg Gly Gln Asn Ala Asn Leu Asn Pro Arg Ile Ile Thr Pro Ile Thr
 385 390 395 400
 Gly Arg Gly Leu Val Lys Lys Ile Ile Arg Phe Cys Lys Asn Ile Val
 405 410 415
 Ser Val Lys Gly Ile Arg Lys Ser Ile Cys Ile Glu Ile Asn Asn Gly
 420 425 430
 Glu Leu Phe Phe Val Ala Ser Glu Asn Ser Tyr Asn Asp Asp Asn Ile

 435 440 445
 Asn Thr Pro Lys Glu Ile Asp Asp Thr Val Thr Ser Asn Asn Asn Tyr
 450 455 460
 Glu Asn Asp Leu Asp Gln Val Ile Leu Asn Phe Asn Ser Glu Ser Ala
 465 470 475 480
 Pro Gly Leu Ser Asp Glu Lys Leu Asn Leu Thr Ile Gln Asn Asp Ala
 485 490 495
 Tyr Ile Pro Lys Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Ser Asp Ile Glu Gln His

 500 505 510
 Asp Val Asn Glu Leu Asn Val Phe Phe Tyr Leu Asp Ala Gln Lys Val
 515 520 525
 Pro Glu Gly Glu Asn Asn Val Asn Leu Thr Ser Ser Ile Asp Thr Ala
 530 535 540

Leu Leu Glu Gln Pro Lys Ile Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Glu Phe Ile
 545 550 555 560
 Asn Asn Val Asn Lys Pro Val Gln Ala Ala Leu Phe Val Ser Trp Ile
 565 570 575
 Gln Gln Val Leu Val Asp Phe Thr Thr Glu Ala Asn Gln Lys Ser Thr
 580 585 590
 Val Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Ile Val Val Pro Tyr Ile Gly Leu
 595 600 605
 Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Ala Gln Lys Gly Asn Phe Lys Asp Ala
 610 615 620
 Leu Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Glu Pro Glu Leu
 625 630 635 640
 Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe Leu Gly Ser
 645 650 655
 Ser Asp Asn Lys Asn Lys Val Ile Lys Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys
 660 665 670
 Glu Arg Asp Glu Lys Trp Lys Glu Val Tyr Ser Phe Ile Val Ser Asn
 675 680 685
 Trp Met Thr Lys Ile Asn Thr Gln Phe Asn Lys Arg Lys Glu Gln Met
 690 695 700
 Tyr Gln Ala Leu Gln Asn Gln Val Asn Ala Ile Lys Thr Ile Ile Glu
 705 710 715 720
 Ser Lys Tyr Asn Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Lys Asn Glu Leu Thr Asn
 725 730 735
 Lys Tyr Asp Ile Lys Gln Ile Glu Asn Glu Leu Asn Gln Lys Val Ser
 740 745 750
 Ile Ala Met Asn Asn Ile Asp Arg Phe Leu Thr Glu Ser Ser Ile Ser
 755 760 765
 Tyr Leu Met Lys Leu Ile Asn Glu Val Lys Ile Asn Lys Leu Arg Glu
 770 775 780
 Tyr Asp Glu Asn Val Lys Thr Tyr Leu Leu Asn Tyr Ile Ile Gln His

785	790										795					800				
Gly	Ser	Ile	Leu	Gly	Glu	Ser	Gln	Gln	Glu	Leu	Asn	Ser	Met	Val	Thr					
				805				810				815								
Asp	Thr	Leu	Asn	Asn	Ser	Ile	Pro	Phe	Lys	Leu	Ser	Ser	Tyr	Thr	Asp					
				820				825				830								
Asp	Lys	Ile	Leu	Ile	Ser	Tyr	Phe	Asn	Lys	Phe	Phe	Lys	Arg	Ile	Lys					
				835				840				845								
Ser	Ser	Ser	Val	Leu	Asn	Met	Arg	Tyr	Lys	Asn	Asp	Lys	Tyr	Val	Asp					
				850				855				860								
Thr	Ser	Gly	Tyr	Asp	Ser	Asn	Ile	Asn	Ile	Asn	Gly	Asp	Val	Tyr	Lys					
865				870				875				880								
Tyr	Pro	Thr	Asn	Lys	Asn	Gln	Phe	Gly	Ile	Tyr	Asn	Asp	Lys	Leu	Ser					
				885				890				895								
Glu	Val	Asn	Ile	Ser	Gln	Asn	Asp	Tyr	Ile	Ile	Tyr	Asp	Asn	Lys	Tyr					
				900				905				910								
Lys	Asn	Phe	Ser	Ile	Ser	Phe	Trp	Val	Arg	Ile	Pro	Asn	Tyr	Asp	Asn					
				915				920				925								
Lys	Ile	Val	Asn	Val	Asn	Asn	Glu	Tyr	Thr	Ile	Ile	Asn	Cys	Met	Arg					
930				935				940												
Asp	Asn	Asn	Ser	Gly	Trp	Lys	Val	Ser	Leu	Asn	His	Asn	Glu	Ile	Ile					
945				950				955				960								
Trp	Thr	Leu	Gln	Asp	Asn	Ala	Gly	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Ala	Phe	Asn					
				965				970				975								
Tyr	Gly	Asn	Ala	Asn	Gly	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ile	Asn	Lys	Trp	Ile	Phe					
				980				985				990								
Val	Thr	Ile	Thr	Asn	Asp	Arg	Leu	Gly	Asp	Ser	Lys	Leu	Tyr	Ile	Asn					
				995				1000				1005								
Gly	Asn	Leu	Ile	Asp	Gln	Lys	Ser	Ile	Leu	Asn	Leu	Gly	Asn	Ile						
1010				1015				1020												
His	Val	Ser	Asp	Asn	Ile	Leu	Phe	Lys	Ile	Val	Asn	Cys	Ser	Tyr						
1025				1030				1035												

Thr Arg Tyr Ile Gly Ile Arg Tyr Phe Asn Ile Phe Asp Lys Glu		
1040	1045	1050
Leu Asp Glu Thr Glu Ile Gln Thr Leu Tyr Ser Asn Glu Pro Asn		
1055	1060	1065
Thr Asn Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu Leu Tyr Asp		
1070	1075	1080
Lys Glu Tyr Tyr Leu Leu Asn Val Leu Lys Pro Asn Asn Phe Ile		
1085	1090	1095
Asp Arg Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ile Asn Asn Ile Arg Ser		
1100	1105	1110
Thr Ile Leu Leu Ala Asn Arg Leu Tyr Ser Gly Ile Lys Val Lys		
1115	1120	1125
Ile Gln Arg Val Asn Asn Ser Ser Thr Asn Asp Asn Leu Val Arg		
1130	1135	1140
Lys Asn Asp Gln Val Tyr Ile Asn Phe Val Ala Ser Lys Thr His		
1145	1150	1155
Leu Phe Pro Leu Tyr Ala Asp Thr Ala Thr Thr Asn Lys Glu Lys		
1160	1165	1170
Thr Ile Lys Ile Ser Ser Ser Gly Asn Arg Phe Asn Gln Val Val		
1175	1180	1185
Val Met Asn Ser Val Gly Asn Asn Cys Thr Met Asn Phe Lys Asn		
1190	1195	1200
Asn Asn Gly Asn Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe Lys Ala Asp Thr		
1205	1210	1215
Val Val Ala Ser Thr Trp Tyr Tyr Thr His Met Arg Asp His Thr		
1220	1225	1230
Asn Ser Asn Gly Cys Phe Trp Asn Phe Ile Ser Glu Glu His Gly		
1235	1240	1245
Trp Gln Glu Lys		
1250		

<210> 15

<211

> 3834

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/F(0)

<400> 15

atgccggtgg tcatcaacag cttcaactac aacgaccag taaacgacga cagatcctg	60
tatatgcaaa tcccgtatga agagaagagc aagaagtact ataaggcctt tgaaatcatg	120
cgcaatgtgt ggattattcc ggagcgtaat acgattggta ctgacccaag cgacttcgat	180
ccacctgcgt ctttggaaaa cggctcgtcc gcataattacg acccgaatta cctgaccacc	240
gatgcggaga aagatcgtaa ttgtgaaacc accatcaagc tgttcaaagc cattaacagc	300
aatccggcag gtgaggtcct gctgcaagag attagctacg caaagcctta tctgggtaat	360
gagcatacgc ctattaacga gtttcacccg gttaccgca ctaccagcgt taacatcaag	420
tcctcgacca acgtgaagtc tagcattatc ctgaacctgc tggttctggg tgccggtccg	480
gacatcttcg aaaactctag ctaccgggtg cgtaaactga tggatagcgg cgggtgtttat	540
gacccgagca atgacggttt tggcagcadc aatatcgtga cgtttagccc ggagtacgag	600
tacaccttca atgatatcag cgggtggttac aattcttcta ccgagagctt catcgccgac	660
ccggcgatca gcctggcaca ccaactgac tatgcattgc atggcttgta cggtgcccgt	720
ggtgtgacgt ataaagagac tatcaagggt aagcaggcac ctctgatgat tgcggaaaag	780
ccgattcgcc tggaagagtt cctgaccttc ggcggtcaag atttgaacat cattacctcg	840
gccatgaaag agaaaatcta taacaatttg ctggccaact atgaaaagat tgcaacgcgc	900
ttgtctcgtg ttaactccgc tccgccgaa tacgacatta atgagtacaa agactacttt	960
caatggaaat atggcctgga caaaaatgcg gatggttctt ataccgtgaa tgaaaacaaa	1020
ttcaatgaaa tctacaagaa actgtacagc ttaccgaaa tcgatctggc gaacaagttc	1080
aaagtcaaat gtcgtaatac ctacttcac aaatatggct tcctgaaagt cccgaacctg	1140
ctggacgatg acatctatac cgtcagcgaa ggttcaaca tcggcaatct ggccgtgaat	1200
aatcgtggtc agaacatcaa actgaatccg aaaatcattg actccatccc agacaagggc	1260
ctggttgaga aaatcgtgaa gttctgcaaa agcgttattc cgcgtaaagg tacgaaagca	1320
ccgcctcgcc tgtgcattcg cgtaacaac cgtgagttgt tctttgtggc atctgaaagc	1380
agctacaacg agaacgacat caacaccctt aaagaaattg atgataccac gaacctgaat	1440
aacaattatc gcaacaatct ggacgaggtg atcctggatt acaattcgga aaccattccg	1500
caaattagca atcagacgct gaacaccctg gttcaggacg atagctacgt tccgcgttac	1560

gactccaatg gtactagcga gattgaagaa cacaacgtag tggacttgaa cgttttcttt	1620
tatctgcacg cccagaaggt tccggagggc gaaaccaata ttagcctgac cagctcgatc	1680
gacacgcgcg tgtctgagga gagccaagtc tacacctttt tcagcagcga gtttatcaac	1740
actattaaca agccagtcca tgctgcattg tttatctctt ggattaacca ggtgattcgc	1800
gactttacga cggaggcgac ccagaagtct accttcgaca aaattgcaga catctccctg	1860
gtcgtcccat acgtcggcct ggcgttgaat attggcaatg aagttcaaaa agagaacttc	1920
aaagaagcgt tcgagctgct ggggtgcaggc atcctgctgg agttcgtgcc ggaactgttg	1980
atcccgaacca tcttggtgtt caccattaag agcttcattg gatcctccga gaataagaac	2040
aagatcatca aggcgatcaa taacagcctg atggagcgtg aaacgaagtg gaaagaaatc	2100
tatagctgga ttgttagcaa ttggctgact cgtattaaca cgcaattcaa caagcgtaaa	2160
gagcaaatgt accaagccct gcaaaaccaa gttgacgcca tcaaaacggt aattgaatac	2220
aagtacaaca attacacgag cgatgagcgc aaccgcctgg aaagcgaata caacatcaac	2280
aacattcgcg aagaattgaa caagaaagtg agcctggcga tggagaacat tgagcgtttt	2340
atcacgaaa gcagcatctt ttacctgatg aaattgatta atgaggcgaa agtctcgaaa	2400
ctgcgtgagt acgacgaagg tgtgaaagag tatctgctgg attacattag cgagcacctg	2460
agcatcttgg gtaactcggg tcaggagctg aacgatctgg tgacctctac cctgaacaat	2520
agcatcccggt tcgaactgag cagctatacc aatgacaaga ttcgtattct gtatttcaat	2580
aaactgtata agaagatcaa ggataacagc attctggata tgcgttacga aaacaataag	2640
tttatcgaca tttctggtta cggcagcaac atttccatca atggcgatgt ctacatctac	2700
agcaccaatc gcaaccagtt cggcatctac tctagcaaac cgagcgaagt taacatcgca	2760
cagaacaatg atattattta taacggtcgt tatcaaaact tctctatcag cttttgggtc	2820
cgtatcccga agtacttcaa taaagtcaat ctgaataatg aatacacgat catcgactgc	2880
attcgcaata acaacagcgg ttggaaaatc agcctgaatt acaacaaaat tatttggacc	2940
ctgcaagata cggcgggtta caatcagaaa ctggtgttta actacagca aatgatcagc	3000
atttctgact atatcaaca gtggatcttt gttacatca ccaataatcg tctgggcaat	3060
agccgtatth acatcaacgg taacctgatt gatgagaaaa gcatcagcaa cctgggcgat	3120
attcacgtca gcgacaacat tctgttcaaa atgtgtggtt gtaacgatac ccgttacgtc	3180
ggcatccgtt atttcaaggt tttcgatacg gagctgggta aaacggaaat cgaaacgttg	3240
tactccgatg aaccagatcc gagcattctg aaggactttt ggggtaacta cttgctgtac	3300

aataaacgtt aciatctgct gaatctgttg cgcaccgaca agagcattac ccaaaacagc 3360
aatttcctga acattaatca gcaacgcggc gtataccaaa aaccgaacat cttcagcaat 3420
acgcgcctgt atactggtgt tgaagtgatc attcgtaaga acggtagcac cgacattagc 3480
aacacggaca atttcgtccg taagaatgac ctggcgtaca ttaacgtcgt ggaccgtgat 3540
gtcgagtatc gtctgtacgc agacatcagc attgcgaaac cggaaaagat tatcaagctg 3600
atccgtacca gcaacagcaa caacagcctg ggtcagatca ttgtgatgga cagcattggt 3660
aataactgca cgatgaactt ccagaacaac aatggtggta atatcggtct gctgggtttt 3720

cacagcaata atctggttgc ttccagctgg tactacaata acattcgtaa aaacacgtct 3780
agcaatggtt gtttttggag ctttatcagc aaagagcacg gctggcaaga aaat 3834

<210> 16

<211> 1278

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/F(0)

<400> 16

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Tyr Met Gln Ile Pro Tyr Glu Glu Lys Ser Lys Lys

20 25 30

Tyr Tyr Lys Ala Phe Glu Ile Met Arg Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

Arg Asn Thr Ile Gly Thr Asp Pro Ser Asp Phe Asp Pro Pro Ala Ser

50 55 60

Leu Glu Asn Gly Ser Ser Ala Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Thr Thr

65 70 75 80

Asp Ala Glu Lys Asp Arg Tyr Leu Lys Thr Thr Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Ala Lys Pro Tyr Leu Gly Asn Glu His Thr Pro Ile Asn Glu Phe

115 120 125

His Pro Val Thr Arg Thr Thr Ser Val Asn Ile Lys Ser Ser Thr Asn

130 135 140
 Val Lys Ser Ser Ile Ile Leu Asn Leu Leu Val Leu Gly Ala Gly Pro
 145 150 155 160

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

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

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

 Glu Ile Asp Leu Ala Asn Lys Phe Lys Val Lys Cys Arg Asn Thr Tyr
 355 360 365
 Phe Ile Lys Tyr Gly Phe Leu Lys Val Pro Asn Leu Leu Asp Asp Asp
 370 375 380

Ile Tyr Thr Val Ser Glu Gly Phe Asn Ile Gly Asn Leu Ala Val Asn
385 390 395 400
Asn Arg Gly Gln Asn Ile Lys Leu Asn Pro Lys Ile Ile Asp Ser Ile
405 410 415

Pro Asp Lys Gly Leu Val Glu Lys Ile Val Lys Phe Cys Lys Ser Val
420 425 430

Ile Pro Arg Lys Gly Thr Lys Ala Pro Pro Arg Leu Cys Ile Arg Val
435 440 445

Asn Asn Arg Glu Leu Phe Phe Val Ala Ser Glu Ser Ser Tyr Asn Glu
450 455 460

Asn Asp Ile Asn Thr Pro Lys Glu Ile Asp Asp Thr Thr Asn Leu Asn
465 470 475 480

Asn Asn Tyr Arg Asn Asn Leu Asp Glu Val Ile Leu Asp Tyr Asn Ser
485 490 495

Glu Thr Ile Pro Gln Ile Ser Asn Gln Thr Leu Asn Thr Leu Val Gln
500 505 510

Asp Asp Ser Tyr Val Pro Arg Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Ser Glu Ile
515 520 525

Glu Glu His Asn Val Val Asp Leu Asn Val Phe Phe Tyr Leu His Ala
530 535 540

Gln Lys Val Pro Glu Gly Glu Thr Asn Ile Ser Leu Thr Ser Ser Ile
545 550 555 560

Asp Thr Ala Leu Ser Glu Glu Ser Gln Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser
565 570 575

Glu Phe Ile Asn Thr Ile Asn Lys Pro Val His Ala Ala Leu Phe Ile
580 585 590

Ser Trp Ile Asn Gln Val Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Gln
595 600 605

Lys Ser Thr Phe Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Tyr
610 615 620

Val Gly Leu Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Val Gln Lys Glu Asn Phe

625 630 635 640
 Lys Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Val
 645 650 655
 Pro Glu Leu Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe
 660 665 670

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

 Val Ile Glu Tyr Lys Tyr Asn Asn Tyr Thr Ser Asp Glu Arg Asn Arg
 740 745 750
 Leu Glu Ser Glu Tyr Asn Ile Asn Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys
 755 760 765
 Lys Val Ser Leu Ala Met Glu Asn Ile Glu Arg Phe Ile Thr Glu Ser
 770 775 780
 Ser Ile Phe Tyr Leu Met Lys Leu Ile Asn Glu Ala Lys Val Ser Lys
 785 790 795 800

 Leu Arg Glu Tyr Asp Glu Gly Val Lys Glu Tyr Leu Leu Asp Tyr Ile
 805 810 815
 Ser Glu His Arg Ser Ile Leu Gly Asn Ser Val Gln Glu Leu Asn Asp
 820 825 830
 Leu Val Thr Ser Thr Leu Asn Asn Ser Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser
 835 840 845
 Tyr Thr Asn Asp Lys Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Asn Lys Leu Tyr Lys
 850 855 860

 Lys Ile Lys Asp Asn Ser Ile Leu Asp Met Arg Tyr Glu Asn Asn Lys
 865 870 875 880

Phe Ile Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Asn Ile Ser Ile Asn Gly Asp
885 890 895
Val Tyr Ile Tyr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Phe Gly Ile Tyr Ser Ser
900 905 910
Lys Pro Ser Glu Val Asn Ile Ala Gln Asn Asn Asp Ile Ile Tyr Asn
915 920 925

Gly Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile Pro Lys
930 935 940
Tyr Phe Asn Lys Val Asn Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asp Cys
945 950 955 960
Ile Arg Asn Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Leu Asn Tyr Asn Lys
965 970 975
Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Asn Gln Lys Leu Val
980 985 990

Phe Asn Tyr Thr Gln Met Ile Ser Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys Trp
995 1000 1005
Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Gly Asn Ser Arg Ile
1010 1015 1020
Tyr Ile Asn Gly Asn Leu Ile Asp Glu Lys Ser Ile Ser Asn Leu
1025 1030 1035
Gly Asp Ile His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe Lys Ile Val Gly
1040 1045 1050

Cys Asn Asp Thr Arg Tyr Val Gly Ile Arg Tyr Phe Lys Val Phe
1055 1060 1065
Asp Thr Glu Leu Gly Lys Thr Glu Ile Glu Thr Leu Tyr Ser Asp
1070 1075 1080
Glu Pro Asp Pro Ser Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu
1085 1090 1095
Leu Tyr Asn Lys Arg Tyr Tyr Leu Leu Asn Leu Leu Arg Thr Asp
1100 1105 1110

Lys Ser Ile Thr Gln Asn Ser Asn Phe Leu Asn Ile Asn Gln Gln

1115 1120 1125
Arg Gly Val Tyr Gln Lys Pro Asn Ile Phe Ser Asn Thr Arg Leu
1130 1135 1140
Tyr Thr Gly Val Glu Val Ile Ile Arg Lys Asn Gly Ser Thr Asp
1145 1150 1155
Ile Ser Asn Thr Asp Asn Phe Val Arg Lys Asn Asp Leu Ala Tyr
1160 1165 1170

Ile Asn Val Val Asp Arg Asp Val Glu Tyr Arg Leu Tyr Ala Asp
1175 1180 1185
Ile Ser Ile Ala Lys Pro Glu Lys Ile Ile Lys Leu Ile Arg Thr
1190 1195 1200
Ser Asn Ser Asn Asn Ser Leu Gly Gln Ile Ile Val Met Asp Ser
1205 1210 1215
Ile Gly Asn Asn Cys Thr Met Asn Phe Gln Asn Asn Asn Gly Gly
1220 1225 1230

Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe His Ser Asn Asn Leu Val Ala Ser
1235 1240 1245
Ser Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Arg Lys Asn Thr Ser Ser Asn Gly
1250 1255 1260
Cys Phe Trp Ser Phe Ile Ser Lys Glu His Gly Trp Gln Glu Asn
1265 1270 1275

<210> 17

<211> 3942

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/A(0) (His-tagged)

<400> 17

atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc 60
tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccggtta aagccttta aatccataac 120
aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaaccaatc cggaagaagg tgatctgaat 180
ccgcctccgg aagcaaaaca gggtccggtt agctattatg atagcaccta tctgagcacc 240
gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt 300

accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttgggggtgg	360
agcaccattg ataccgaact gaaagtatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg	420
gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctggttatta ttggtccgag cgcagatata	480
attcagtttg aatgtaaaag ctttggccac gaagtctga atctgaccg taatggttat	540
ggtagtacc agtatattcg ttccagtcg gatcttacct ttggctttga agaaagcctg	600
gaagttgata caaatccgct gttaggtgca ggtaaatgg caaccgatcc ggcagttacc	660
ctggcacacc agctgattta tgccggatcat cgtctgtatg gtattgccat taatccgaat	720
cgtgtgttca aagtgaatac caacgcctat tatgaaatga gcggtctgga agtgagtttt	780
gaagaactgc gtacctttgg tggatcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat	840
gaatttcgcc tgtactacta taacaaattc aaggatattg cgagcacct gaataaagcc	900
aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa	960
tatctgctga gcgaagatag cagcggtaaa tttagcgttg acaaaactgaa attcgataaa	1020
ctgtacaaga tgctgaccga gatttatacc gaagataact tcgtgaagtt tttcaaagtg	1080
ctgaaccgca aaacctacct gaactttgat aaagccgtgt tcaaaatcaa catcgtgccg	1140
aaagtgaact ataccatcta tgatggtttt aacctgcgca ataccaatct ggcagcaaac	1200
tttaatggtc agaacaccga aatcaacaac atgaacttta ccaaactgaa gaacttcacc	1260
ggtctgttcg aattttacaa actgctgtgt gtctgtggca ttattaccag caaaacaaaa	1320
agtctggata aaggctacaa taaagccctg aatgatctgt gcattaaggt gaataattgg	1380
gacctgtttt tttagcccgag cgaggataat ttcaccaacg atctgaacaa aggcaagaa	1440
attaccagcg ataccaatat tgaagcagcc gaagaaaaca ttagcctgga tctgattcag	1500
cagtattatc tgaccttcaa cttcgataat gagccggaat atatcagcat tgaaacctg	1560
agcagcgata ttattggcca gctggaactg atgccgaata ttgaacgttt tccgaacggc	1620
aaaaaatag agctggataa atacaccatg ttccattatc tgcgtgccca agaatttgaa	1680
catggtaaaa gccgtattgc actgaccaat agcgttaatg aagcactgct gaaccggagc	1740
cgtgtttata ctttttttag cagcgattac gtgaaaaagg ttaacaaagc aaccgaagca	1800
gccatgtttt taggttgggt tgaacagctg gtttatgatt tcaccgatga aaccagcgaa	1860
gttagacca ccgataaaat tgcagatatt accatcatca tccgtatat cggtccggca	1920
ctgaatattg gcaatatgct gtataaagac gatcttgggt gtgccctgat ttttagcgg	1980
gcagttattc tgctggaatt tattccgga attgccattc cggttctggg cacctttgca	2040

ctggtgagct atattgcaaa taaagtcttg accgtgcaga ccatcgataa tgcactgagc	2100
aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtgtac aagtatatcg tgaccaattg gctggcaaaa	2160
gttaacaccc agattgacct gattcgcaag aagatgaaag aagcactgga aatcaggca	2220
gaagcaacca aagccattat caactatcag tataaccagt acaccgaaga agagaaaaat	2280
aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc agcaaactga acgaaagcat caacaaagcc	2340
atgattaaca ttaacaaatt tctgaaccag tgcagcgtga gctatctgat gaatagcatg	2400
attccgtatg gtgtgaaacg tctggaagat ttgatgcaa gcctgaaaga tgccctgctg	2460
aaatatatct atgataatcg tggcaccctg attggtcagg ttgatcgtct gaaagataaa	2520
gtgaacaaca ccctgagtac cgatattcct tttcagctga gcaaatatgt ggataatcag	2580
cgtctgctgt caacctttac cgaatacatt aagaacatca tcaacaccag cattctgaac	2640
ctgcgttatg aaagcaatca tctgattgat ctgagccgtt atgccagcaa aatcaatata	2700
ggcagcaagg ttaacttcga cccgattgac aaaaatcaga tacagctgtt taatctggaa	2760
agcagcaaaa ttgaggatgat cctgaaaaac gccattgtgt ataatagcat gtacgagaat	2820
ttctcgacca gcttttggat tcttatcccg aaatacttta atagcatcag cctgaacaac	2880
gagtacacca ttattaactg catggaaaac aatagcggct ggaaagttag cctgaattat	2940
ggcgaaatta tctggaccct gcagataacc caagaaatca aacagcgtgt ggttttcaa	3000
tacagccaga tgattaatat cagcgactat atcaaccgct ggatttttgt gaccattacc	3060
aataatgcc tgaataacag caagatctat attaacggtc gtctgattga ccagaaaccg	3120
attagtaatc tgggtaatat tcatcgagc aacaacatca tgtttaaact ggatggttgt	3180
cgtgatccc atcgttatat ttggatcaag tacttcaacc tgttcgataa agagtgaac	3240
gaaaaagaaa ttaagacct gtatgataac cagagcaaca gcggtattct gaaggatttt	3300
tggggagatt atctgcagta tgacaaaccg tattatatgc tgaatctgta cgaccgaat	3360
aaatacgtgg atgtgaataa tgttggcatc cgtgggtata tgtacctgaa aggtccgct	3420
ggtagcgta tgaccacaaa catttatctg aatagcagcc tgtatcgcg aaccaaattc	3480
atcattaaaa agiatgccag cggcaacaag gataatatg tgcgtaataa tgatcgctg	3540
tacattaacg ttgtggtgaa gaataaagaa tatcgctgg caaccaatgc aagccaggca	3600
ggcgttgaaa aaattctgag tgccctggaa attccgatg ttggtaatct gagccaggtt	3660
gttgtgatga aaagcaaaaa tgatcagggc atcaccaaca agtgcaaaat gaatctgcag	3720
gacaataacg gcaacgatat tggttttatt ggcttcacc agttcaaca tattgcgaaa	3780

ctggttgcaa gcaattggta taatcgtcag attgaacgta gcagtcgtac cctgggttgt 3840
agctgggaat ttatccctgt ggatgatggt tggggtgaac gtccgctgga aaacctgtat 3900
tttcaagggtg caagtcacatca tcaccatcac caccatcatt aa 3942

<210> 18

<211> 1313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/A(0) (His-tagged)

<400> 18

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190
 Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
 195 200 205
 Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln

210 215 220
 Leu Ile Tyr Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
 225 230 235 240
 Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
 245 250 255
 Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
 260 265 270
 Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn

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

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

405 410 415
 Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
 420 425 430

Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
435 440 445
Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
450 455 460
Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
465 470 475 480
Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
485 490 495
Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
500 505 510
Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
515 520 525
Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
530 535 540
Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
545 550 555 560
His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
565 570 575
Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
580 585 590
Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
595 600 605
Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
610 615 620
Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
625 630 635 640
Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
645 650 655
Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
660 665 670
Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys

675 680 685
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 690 695 700
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 705 710 715 720
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu

 725 730 735
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 740 745 750
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 755 760 765
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met

 785 790 795 800
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 805 810 815
 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 820 825 830
 Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
 835 840 845
 Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser

 850 855 860
 Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn
 865 870 875 880
 Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser
 885 890 895
 Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn
 900 905 910
 Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu

 915 920 925

Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser
 930 935 940
 Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn
 945 950 955 960
 Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val
 965 970 975
 Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu
 980 985 990
 Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser
 995 1000 1005
 Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg
 1010 1015 1020
 Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln
 1025 1030 1035
 Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile
 1040 1045 1050
 Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp
 1055 1060 1065
 Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu
 1070 1075 1080
 Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys
 1085 1090 1095
 Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met
 1100 1105 1110
 Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn Val
 1115 1120 1125
 Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val
 1130 1135 1140
 Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr
 1145 1150 1155
 Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile

1160 1165 1170
Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn
1175 1180 1185
Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu
1190 1195 1200
Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser
1205 1210 1215
Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile Thr Asn

1220 1225 1230
Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly
1235 1240 1245
Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala
1250 1255 1260
Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu
1265 1270 1275
Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu

1280 1285 1290
Arg Pro Leu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His
1295 1300 1305
His His His His His
1310

<210> 19

<211> 2649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLHN/A (His-tagged)

<400> 19

atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc 60
tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccggtta aagcctttaa aatccataac 120

aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaaccaatc cggaagaagg tgatctgaat 180
ccgcctccgg aagcaaaaca gggtccggtt agctattatg atagcaccta tctgagcacc 240
gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt 300

accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttggggtggg 360

agcaccattg ataccgaact gaaagttatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg 420

gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctggttatta ttggtccgag cgcagatatac 480

attcagtttg aatgtaaata ctttggccac gaagttctga atctgacccg taatggttat 540

ggtagtacc agtatattcg ttccagtcg gatattacct ttggctttga agaaagcctg 600

gaagttgata caaatccgct gttagggtgca ggtaaatttg caaccgatcc ggcagttacc 660

ctggcacatg aactgattca tgccgggtcat cgtctgtatg gtattgcaat taatccgaac 720

cgtgtgttca aagtgaatac caacgcataat tatgaaatga gcggtctgga agtgtcattt 780

gaagaactgc gtacctttgg tggatcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat 840

gaatttcgcc tgiactacta taacaaattc aaggatattg cgagcacccct gaataaagcc 900

aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa 960

tatctgctga gcgaagatac cagcggtaaa tttagcgttg acaaactgaa attcgataaa 1020

ctgtacaaga tgctgaccga gatttatacc gaagataact tcgtgaagtt ttcaaagtg 1080

ctgaaccgca aaacctacct gaactttgat aaagccgtgt tcaaaatcaa catcgtgccg 1140

aaagtgaact ataccatcta tgatgggtttt aacctgcgca ataccaatct ggcagcaaac 1200

tttaatggtc agaacaccga aatcaacaac atgaacttta ccaaactgaa gaacttcacc 1260

ggtctgttcg aattttacaa actgctgtgt gtctgtggca ttattaccag caaaacaaaa 1320

agtctggata aaggctacaa taaagccctg aatgatctgt gcattaaggt gaataattgg 1380

gacctgtttt ttagcccgag cgaggataat ttcaccaacg atctgaacaa aggcaagaa 1440

attaccagcg ataccaatat tgaagcagcc gaagaaaaca ttagcctgga tctgattcag 1500

cagtattatc tgaccttcaa cttcgataat gagccggaat atatcagcat tgaacacctg 1560

agcagcgata ttattggcca gctggaactg atgccgaata ttgaacgttt tccgaacggc 1620

aaaaaatagc agctggataa atacaccatg ttccattatc tgctgcccc agaatttgaa 1680

catggtaaaa gccgtattgc actgaccaat agcggttaatg aagcactgct gaacccgagc 1740

cgtgtttata ctttttttag cagcgattac gtgaaaaagg ttaacaaagc aaccgaagca 1800

gccatgtttt taggttgggt tgaacagctg gtttatgatt tcaccgatga aaccagcgaa 1860

gttagacca ccgataaaat tgcagataat accatcatca tccgtatat cggtccggca 1920

ctgaatattg gcaatatgct gtataaagac gattttgtgg gtgccctgat ttttagcggg 1980

gcagttatc tgctggaatt tattccggaa attgccattc cggttctggg cacctttgca 2040

ctggtgagct atattgcaaa taaagttctg accgtgcaga ccatcgataa tgcaactgagc 2100

aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtgtac aagtatatcg tgaccaattg gctggcaaaa 2160

gttaacaccc agattgacct gattcgcaag aagatgaaag aagcactgga aaatcaggca 2220

gaagcaacca aagccattat caactatcag tataaccagt acaccgaaga agagaaaaat 2280

aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc agcaaaactga acgaaagcat caacaaagcc 2340

atgattaaca ttaacaaatt tctgaaccag tgcagcgtga gctatctgat gaatagcatg 2400

attccgtatg gtgtgaaacg tctggaagat ttgatgcaa gcctgaaaga tgcctgtctg 2460

aaatatatct atgataatcg tggcaccctg attggtcagg ttgatcgtct gaaagataaa 2520

gtgaacaaca ccctgagtac cgatattcct tttagctga gcaaatatgt ggataatcag 2580

cgtctgtctg caaccgaaaa tctgtatttc cagggtgcaa gtcacatca ccatcaccac 2640

catcattaa 2649

<210> 20

<211> 882

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLHN/A (His-tagged)

<400> 20

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr
130 135 140
Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile
145 150 155 160
Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr
165 170 175
Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe
180 185 190
Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
195 200 205
Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu
210 215 220
Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
225 230 235 240
Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
245 250 255
Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
260 265 270
Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
275 280 285
Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300
Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320
Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
325 330 335
Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350
Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365
Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr

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

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

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

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

 610 615 620

Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys

 675 680 685
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 690 695 700
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 705 710 715 720
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 725 730 735
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn

 740 745 750
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 755 760 765
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 785 790 795 800
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys

 805 810 815
 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 820 825 830
 Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
 835 840 845
 Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
 850 855 860
 Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His

865

870

875

880

His His

<210> 21

<211> 1323

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/A (His-tagged)

<400> 21

atgcatcatc accatcacca cgaaaatcia tacttccaag gaaaaaacat catcaatact 60

agcattctga acctgcgtta cgagagcaat catctgattg atctgagccg ttatgcaagc 120

aagatcaaca tcggtagcaa ggtcaatttt gaccgatcg ataagaacca gatccagctg 180

tttaatctgg aatcgagcaa aattgaggtt atcctgaaaa acgccattgt ctacaactcc 240

atgtacgaga atttctccac cagcttctgg attcgcatcc cgaaatactt caacagcatt 300

agcctgaaca acgagtatac tatcatcaac tgtatggaga acaacagcgg ttggaaggtg 360

tctctgaact atggtgagat catttggacc ttgcaggaca cccaagagat caagcagcgc 420

gtcgtgttca agtactctca aatgatcaac atttccgatt acattaatcg ttggatcttc 480

gtgaccatta cgaataaccg tctgaataac agcaagattt acatcaatgg tcgcttgatc 540

gatcagaaac cgattagcaa cctgggtaat atccacgcaa gcaacaacat tatgttcaaa 600

ttggacggtt gccgcgatac ccatcgttat atctggatca agtatittcaa cctgtttgat 660

aaagaactga atgagaagga gatcaaagat ttgtatgaca accaatctaa cagcggcatt 720

ttgaaggact tctggggcga ttatctgcaa tacgataagc cgtactatat gctgaacctg 780

tatgatccga acaaatatgt ggatgtcaat aatgtgggta ttcgtgggta catgtatttg 840

aagggtccgc gtggcagcgt tatgacgacc aacatttacc tgaactctag cctgtaccgt 900

ggtacgaaat tcatcattaa gaaatatgcc agcggcaaca aagataacat tgtgcgtaat 960

aacgatcgtg tctacatcaa cgtggtcgtg aagaataaag agtaccgtct ggcgaccaac 1020

gcttcgcagg cgggtgttga gaaaattctg agcgcgttgg agatccctga tgtcggtaat 1080

ctgagccaag tcgtgggtat gaagagcaag aacgaccagg gtatcactaa caagtcaag 1140

atgaacctgc aagacaacaa tggtaacgac atcggcttta ttggtttcca ccagttcaac 1200

aatattgcta aactggtagc gagcaattgg tacaatcgtc agattgagcg cagcagccgt 1260

actttgggct gtagctggga gtttatcccg gtcgatgatg gttggggcga acgtccgctg 1320

taa 1323

<210> 22

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/A (His-tagged)

<400

> 22

Met His His His His His His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Lys Asn

1 5 10 15

Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu

20 25 30

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

35 40 45

Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu

50 55 60

Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser

65 70 75 80

Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr

85 90 95

Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met

100 105 110

Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile

115 120 125

Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys

130 135 140

Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe

145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn

165 170 175

Gly Arg Leu Ile Asp Gln Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His

180 185 190

Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His

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

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

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

 Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn
 385 390 395 400
 Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu
 405 410 415
 Arg Ser Ser Arg Thr Leu Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp
 420 425 430
 Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu
 435 440
 <210> 23

<211> 1326

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLC/A (His-tagged)

<400> 23

atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc	60
tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccgggta aagccttta aatccataac	120
aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaaccaatc cggaagaagg tgatctgaat	180
ccgcctccgg aagcaaaaca gggtccgggt agctattatg atagcaccta tctgagcacc	240
gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt	300
accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttgggggtggt	360
agcaccattg ataccgaact gaaagttatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg	420
gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctgggttatta ttgggtccgag cgcagatatac	480
attcagtttg aatgtaaact ctttggccac gaagttctga atctgaccg taatggttat	540
ggtagtacc agtataatcg ttccagtcg gattttacct ttggctttga agaaagcctg	600
gaagttgata caaatccgct gttaggtgca ggtaaatttg caaccgatcc ggcagttacc	660
ctggcacatg aactgattca tgccggatcat cgtctgtatg gtattgcaat taatccgaac	720
cgtgtgttca aagtgaatac caacgcataat tatgaaatga gcggtctgga agtgtcattt	780
gaagaactgc gtacctttgg tggatcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat	840
gaatttcgcc tgiactacta taacaaattc aaggatatgt cgagcaccct gaataaagcc	900
aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa	960
tatctgctga gcgaagatac cagcggtaaa tttagcgttg acaaaactgaa attcgataaa	1020
ctgtacaaga tgctgaccga gatttatacc gaagataact tcgtgaagtt tttcaaagtg	1080
ctgaaccgca aaacctacct gaactttgat aaagccgtgt tcaaaatcaa catcgtgccg	1140
aaagtgaact ataccatcta tgatgggtttt aacctgcgca ataccaatct ggcagcaaac	1200
tttaatggtc agaaccgga aatcaacaac atgaacttta ccaaactgaa gaacttcacc	1260
ggtctgtttg aagagaatct gtatttccag ggtgcaagtc atcatcacca tcaccacat	1320
cattaa	1326

<210> 24

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLC/A (His-tagged)

<400> 24

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu

210 215 220

Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
 225 230 235 240
 Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
 245 250 255
 Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
 260 265 270
 Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
 275 280 285
 Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
 290 295 300
 Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
 305 310 315 320
 Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
 325 330 335
 Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
 340 345 350
 Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
 355 360 365
 Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
 370 375 380
 Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
 385 390 395 400
 Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
 405 410 415
 Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala
 420 425 430
 Ser His His His His His His His His
 435 440
 <210> 25
 <211> 3918
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/FA(0) (His-tagged)

<400> 25

atgccggttg tgattaacag cttcaattat gatgatccgg tgaacgataa caccatcatt	60
tatatccgtc cgccttatta tgaaaccagc aacacctatt tcaaagcctt ccagattatg	120
gataacgtgt ggattattcc ggaacgttat cgtctgggta ttgatccgag cctgtttaat	180
ccgcctgtta gcctgaaagc aggtagtgat ggttatcttg atccgaatta tctgagcacc	240
aacaccgaga aaaacaaata cctgcagatt atgatcaagc tgttcaaacg cattaatagc	300
aaaccggcag gtcagattct gctggaagaa atcaaaaatg caattccgta tctgggcaac	360
agctatacc aagaagaaca gtttaccacc aataatcgta ccgtgagctt taatgttaaa	420
ctggccaatg gtaatatcgt tcagcagatg gcaaactga ttatttgggg tccgggtcct	480
gatctgacca caaataaaac cggtaggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca	540
accccgata aagatggttt tggtagcatt atgaccgtgg aatttagtcc ggaatatgca	600
accgccttta acgatatctt aattgcaagc catagtccgt cgctgtttat caaagatccg	660
gcactgattc tgatgcacca gctgatttat gttctgcatg gtctgtatgg cacctatate	720
accgaatata aaattacccc gaatgtgggt cagagctata tgaaagttac caaacgatt	780
accagcgcag aatttctgac ctttgggtgt cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt	840
cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat	900
aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg	960
aaataaccagt ttgcaaaga tagcaatggt gtgtatagcg tggatctgaa caaatttgag	1020
cagctgtaca aaaaaatcta tagcttcacc gaattcaacc tggcctatga gtttaaaatc	1080
aaaaccgtc tgggttatct ggccgaaaat tttggtccgt tttatctgcc gaatctgctg	1140
gatgatagca tttataccga agtggatggt tttaacattg gtgcactgag cattaactat	1200
cagggtcaga atattggcag cgatatcaac agcatcaaaa aactgcaagg tcagggtgtt	1260
gttagccgtg ttgttcgtct gtgtagcaat agcaatacca aaaacagcct gtgcattacc	1320
gttaataatc gcgacctgtt tttatcgca agccaagaaa gctatggcga gaataccatt	1380
aacacctata aagagattga cgataccacc aactggatc cgagctttga agatattctg	1440
gataaagtga tctgaactt caacgaacag gtatttccgc agatgccgaa tcgtaatgtt	1500
agcaccgata ttcagaaaga caactacatc ccgaaatagc attataaccg caccgacatt	1560
atcgatagct atgaagtgg tcgcaactac aacacctttt tctatctgaa tgcccagaaa	1620
tttagccga acgaaagcaa tattaccctg accagcagct ttgatacagg tctgttagaa	1680
ggtagcaaag tglatacctt tttcagcagc gatttcatta acaacatcaa caaacgggtt	1740

caggccctgc tgtttattga atgggttaaa caggtgattc gcgattttac caccgaagca	1800
acaaaaacct caaccgttga taaactgaaa gatattagcc tgggtgtgcc gtatatgtgt	1860
ctggcactga atatttgtga tgagatctac aaacagcatt ttgcagaagc agttgaactg	1920
gttgggtgcag gtctgtctgt ggaattttca ccggaatttc ttattccgac gctgtctgatt	1980
tttaccatca aaggttatct gaccggtagc attcgcgata aagacaaaat cattaaaacc	2040
ctggataacg cctggaatgt tcgtgatcag aaatggaaag aactgtatcg ttgggttgtt	2100
agcaaatggc tgaccacat taatacgcag ttcaacaaac gcaaagaaca aatgtacaaa	2160
gccctgaaaa atcaggccac cgccattaaa aagatcatcg agaacaaata taacaactat	2220
accacgatg aaaaaagcaa gatcgatagc agctataaca tcaacgaaat tgaacgcacc	2280
ctgaacgaaa aaatcaatct ggccatgaaa aacatcgagc agttttattac cgaaagcagc	2340
attgcctatc tgatcaatat catcaacaac gaaacgatcc agaaactgaa aagctatgat	2400
gacctggttc gtcgttatct gctgggttat attcgtaac atagcagcat tctgggcaat	2460
agcgttgaag aactgaattc caaagtgaac aacctctgg ataatggcat tccgtttgaa	2520
ctgagcagtt ataccaatga tagcctgctg atccgctact tcaataaaaa ctatggcgaa	2580
ctgaagtaca acigcattct gaacatcaaa tatgagatgg atcgtgacaa actggttgat	2640
agcagcggtt atcgtagccg tatcaatatt ggtacaggcg tcaaatttag cgagatcgat	2700
aaaaatcaag tgcagctgag caatctggaa tccagcaaaa ttgaagtcac tctgaataac	2760
ggcgtcatct ataacagcat gtatgaaaac ttttcgacca gcttttgat tcgcattccg	2820
aaatactttc gcaacatcaa taacgagtac aagatcatca gctgtatgca gaataatagc	2880
ggttgggaag tgagcctgaa ttttagcaat atgaactcga aaatcatctg gaccctgcag	2940
gataccgaag gtatcaaaaa aaccgttgtg ttctagtaca ccagaacat taacattagc	3000
gactatatca accgctggat ctttgtgacc attacaaata atcgtctgag caacagcaaa	3060
atctacatta atggtgcct gatcaacgaa gaaagcatta gcgatctggg taatatccat	3120
gccagcaaca acattatgtt taaactggat ggttgccgtg atccgcatcg ttatatctgg	3180
attaaatact ttaacctgtt tgacaaagag ctgaacaaga aagaaattaa agatctgtac	3240
gacaaccaga gcaatagcgg tattctgaaa gatttctggg gtgattatct gcagtatgac	3300
aaaccgtatt atatgctgaa tctgtatgac ccgaataagt atctggatgt gaataatgtt	3360
ggcatccgtg gctatatgta tctgaaaggt ccgctgggtc gtattgtgac caccaacatt	3420
tatctgaata gcacctgta tatgggcacc aaattcatca ttaagaaata tgccagcggc	3480

aacaaagata acattgtgcg taataatgat cgcgtgtata ttaacgtggt ggtgaagaat 3540
aaagaatatc gcctggcaac caatgcaagc caggcaggcg ttgaaaaat tctgagcgca 3600
gttgaaatcc cggatgttgg taatctgagc caggttgttg tgatgaaaag cgaatatgat 3660
cagggcattc gcaacaagtg taaaatgaat ctgcaagaca ataacggcaa cgatatggc 3720
tttatcggct ttcaccagtt taataacatt gcaaaactgg tggccagcaa ctggtataac 3780
cgtcagattg gtaaagcaag ccgtaccttt ggttgtagct gggaatttat cccggttgat 3840
gatggttggg gtgaaagcag cctggaaaat ctgtatttcc agggtgccag tcatcatcac 3900

caccatcacc atcactga 3918

<210> 26

<211> 1305

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/FA(0) (His-tagged)

<400> 26

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asp Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asn Thr Ile Ile Tyr Ile Arg Pro Pro Tyr Tyr Glu Thr Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr Phe Lys Ala Phe Gln Ile Met Asp Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ala Gly Ser Asp Gly Tyr Phe Asp Pro Asn Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

Asn Thr Glu Lys Asn Lys Tyr Leu Gln Ile Met Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

Arg Ile Asn Ser Lys Pro Ala Gly Gln Ile Leu Leu Glu Glu Ile Lys

100 105 110

Asn Ala Ile Pro Tyr Leu Gly Asn Ser Tyr Thr Gln Glu Glu Gln Phe

115 120 125

Thr Thr Asn Asn Arg Thr Val Ser Phe Asn Val Lys Leu Ala Asn Gly

130 135 140

Asn Ile Val Gln Gln Met Ala Asn Leu Ile Ile Trp Gly Pro Gly Pro
 145 150 155 160
 Asp Leu Thr Thr Asn Lys Thr Gly Gly Ile Ile Tyr Ser Pro Tyr Gln

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

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

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

 355 360 365
 Glu Asn Phe Gly Pro Phe Tyr Leu Pro Asn Leu Leu Asp Asp Ser Ile
 370 375 380
 Tyr Thr Glu Val Asp Gly Phe Asn Ile Gly Ala Leu Ser Ile Asn Tyr

385 390 395 400
 Gln Gly Gln Asn Ile Gly Ser Asp Ile Asn Ser Ile Lys Lys Leu Gln
 405 410 415
 Gly Gln Gly Val Val Ser Arg Val Val Arg Leu Cys Ser Asn Ser Asn

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

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

 545 550 555 560
 Gly Ser Lys Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Phe Ile Asn Asn Ile
 565 570 575
 Asn Lys Pro Val Gln Ala Leu Leu Phe Ile Glu Trp Val Lys Gln Val
 580 585 590
 Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Lys Thr Ser Thr Val Asp Lys
 595 600 605
 Leu Lys Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Tyr Ile Gly Leu Ala Leu Asn

 610 615 620
 Ile Gly Asp Glu Ile Tyr Lys Gln His Phe Ala Glu Ala Val Glu Leu
 625 630 635 640

Val Gly Ala Gly Leu Leu Leu Glu Phe Ser Pro Glu Phe Leu Ile Pro
645 650 655

Thr Leu Leu Ile Phe Thr Ile Lys Gly Tyr Leu Thr Gly Ser Ile Arg
660 665 670

Asp Lys Asp Lys Ile Ile Lys Thr Leu Asp Asn Ala Leu Asn Val Arg
675 680 685

Asp Gln Lys Trp Lys Glu Leu Tyr Arg Trp Val Val Ser Lys Trp Leu
690 695 700

Thr Thr Ile Asn Thr Gln Phe Asn Lys Arg Lys Glu Gln Met Tyr Lys
705 710 715 720

Ala Leu Lys Asn Gln Ala Thr Ala Ile Lys Lys Ile Ile Glu Asn Lys
725 730 735

Tyr Asn Asn Tyr Thr Thr Asp Glu Lys Ser Lys Ile Asp Ser Ser Tyr
740 745 750

Asn Ile Asn Glu Ile Glu Arg Thr Leu Asn Glu Lys Ile Asn Leu Ala
755 760 765

Met Lys Asn Ile Glu Gln Phe Ile Thr Glu Ser Ser Ile Ala Tyr Leu
770 775 780

Ile Asn Ile Ile Asn Asn Glu Thr Ile Gln Lys Leu Lys Ser Tyr Asp
785 790 795 800

Asp Leu Val Arg Arg Tyr Leu Leu Gly Tyr Ile Arg Asn His Ser Ser
805 810 815

Ile Leu Gly Asn Ser Val Glu Glu Leu Asn Ser Lys Val Asn Asn His
820 825 830

Leu Asp Asn Gly Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Asp Ser
835 840 845

Leu Leu Ile Arg Tyr Phe Asn Lys Asn Tyr Gly Glu Leu Lys Tyr Asn
850 855 860

Cys Ile Leu Asn Ile Lys Tyr Glu Met Asp Arg Asp Lys Leu Val Asp
865 870 875 880

Ser Ser Gly Tyr Arg Ser Arg Ile Asn Ile Gly Thr Gly Val Lys Phe

885 890 895
 Ser Glu Ile Asp Lys Asn Gln Val Gln Leu Ser Asn Leu Glu Ser Ser
 900 905 910
 Lys Ile Glu Val Ile Leu Asn Asn Gly Val Ile Tyr Asn Ser Met Tyr
 915 920 925
 Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Arg

 930 935 940
 Asn Ile Asn Asn Glu Tyr Lys Ile Ile Ser Cys Met Gln Asn Asn Ser
 945 950 955 960
 Gly Trp Glu Val Ser Leu Asn Phe Ser Asn Met Asn Ser Lys Ile Ile
 965 970 975
 Trp Thr Leu Gln Asp Thr Glu Gly Ile Lys Lys Thr Val Val Phe Gln
 980 985 990
 Tyr Thr Gln Asn Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe

 995 1000 1005
 Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Ser Asn Ser Lys Ile Tyr Ile
 1010 1015 1020
 Asn Gly Arg Leu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Ser Asp Leu Gly Asn
 1025 1030 1035
 Ile His Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg
 1040 1045 1050
 Asp Pro His Arg Tyr Ile Trp Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp

 1055 1060 1065
 Lys Glu Leu Asn Lys Lys Glu Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln
 1070 1075 1080
 Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln
 1085 1090 1095
 Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys
 1100 1105 1110
 Tyr Leu Asp Val Asn Asn Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu

 1115 1120 1125

Lys Gly Pro Arg Gly Arg Ile Val Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn
1130 1135 1140
Ser Thr Leu Tyr Met Gly Thr Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala
1145 1150 1155
Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr
1160 1165 1170
Ile Asn Val Val Val Lys Asn Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn
1175 1180 1185
Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile Leu Ser Ala Val Glu Ile
1190 1195 1200
Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser Gln Val Val Val Met Lys Ser Glu
1205 1210 1215
Asn Asp Gln Gly Ile Arg Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp
1220 1225 1230
Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn
1235 1240 1245
Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile
1250 1255 1260
Gly Lys Ala Ser Arg Thr Phe Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro
1265 1270 1275
Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu Ser Ser Leu Glu Asn Leu Tyr Phe
1280 1285 1290
Gln Gly Ala Ser His His His His His His His His
1295 1300 1305

<210> 27

<211> 2634

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLHN/FA (His-tagged)

<400> 27

atgccggttg tgattaacag cttcaattat gatgatccgg tgaacgataa caccatcatt 60

tatatccgtc cgccttatta tgaaccagc aacacctatt tcaaagcctt ccagattatg 120

gataacgtgt ggattattcc ggaacgttat cgtctgggta ttgatccgag cctgtttaat	180
ccgcctgtta gcctgaaagc aggtagtgat ggttatTTtg atccgaatta tctgagcacc	240
aacaccgaga aaaacaaata cctgcagatt atgatcaagc tgttcaaagc cattaatagc	300
aaaccggcag gtcagattct gctggaagaa atcaaaaatg caattccgta tctgggcaac	360
agctataccc aagaagaaca gtttaccacc aataatcgta ccgtgagctt taatgttaaa	420
ctggccaatg gtaatatcgt tcagcagatg gcaaactctga ttatttgggg tccgggtcct	480
gatctgacca caaataaaac cgggtggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca	540
accccgata aagatggttt tggtagcatt atgaccgtgg aatttagtcc ggaatatgca	600
accgccttta acgatatTtc aattgcaagc catagtccgt cgctgtttat caaagatccg	660
gcactgattc tgatgcatga actgattcat gttctgcatg gtctgtatgg cacctatatt	720
accgaataca aaattacccc gaatgtggTg cagagctata tgaaagttac caaaccgatt	780
accagcgagc aatttctgac ctttggTggT cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt	840
cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat	900
aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg	960
aaataaccagt ttgccaaaga tagcaatggT gtgtatagcg tggatctgaa caaatttgag	1020
cagctgtaca aaaaaatcta tagcttcacc gaattcaacc tggcctatga gtttaaaatc	1080
aaaacccgtc tgggttatct ggccgaaaat tttggTccgt tttatctgcc gaatctgctg	1140
gatgatagca tttataccga agtggatggT tttaacattg gtgcactgag cattaactat	1200
cagggtcaga atattggcag cgatatcaac agcatcaaaa aactgcaagg tcagggTgtt	1260
gttagccgtg ttgttcgtct gtgtagcaat agcaatacca aaaacagcct gtgcattacc	1320
gttaataatc gcgacctgtt ttttatcgca agccaagaaa gctatggcga gaataccatt	1380
aacacctata aagagattga cgataccacc aactggatc cgagctttga agatattctg	1440
gataaagtga tcctgaactt caacgaacag gttattccgc agatgccgaa tcgtaatgtt	1500
agcaccgata ttcagaaaga caactacatc ccgaaatagc attataaccg caccgacatt	1560
atcgatagct atgaagtTgg tcgcaactac aacacctttt tctatctgaa tgcccagaaa	1620
tttagcccga acgaaagcaa tattaccctg accagcagct ttgatacagg tctgttagaa	1680
ggtagcaaag tgtatacctt tttcagcagc gatttcatta acaacatcaa caaacgggtt	1740
caggccctgc tgtttattga atgggttaaa caggTgattc gcgattttac caccgaagca	1800
acaaaaacct caaccgttga taaactgaaa gatattagcc tggTggTgcc gtatatTggt	1860
ctggcactga atattggTga tgagatctac aaacagcatt ttgcagaagc agttgaactg	1920

gttgggtgcag gtctgctgct ggaattttca ccggaatttc ttattccgac gctgctgatt 1980

tttaccatca aaggttatct gaccggtagc attcgcgata aagacaaaat cattaaaacc 2040

ctggataacg cctgaatgt tcgtgatcag aaatggaaag aactgtatcg ttgggttgtt 2100

agcaaatggc tgaccacat taatacgcag ttcaacaaac gcaaagaaca aatgtacaaa 2160

gccctgaaaa atcaggccac cgccattaaa aagatcatcg agaacaaata taacaactat 2220

accaccgatg aaaaaagcaa gatcgatagc agctataaca tcaacgaaat tgaacgcacc 2280

ctgaacgaaa aaatcaatct ggccatgaaa aacatcgagc agtttattac agaaagcagc 2340

attgcctacc tgatcaatat catcaacaac gaaaccattc agaaactgaa aagctatgat 2400

gacctggttc gtcgttatct gctgggttat attcgtaatc atagcagcat tctgggcaat 2460

agcgttgaag aactgaattc caaagtgaac aaccatctgg ataatggcat tccgtttgaa 2520

ctgagcagtt ataccaatga tagcctgctg atccgctact tcaataaaaa ctatggcgaa 2580

gagaacctgt atttccaggg tgccagtcat catcaccacc atcaccatca ctga 2634

<210> 28

<211> 877

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLHN/FA (His-tagged)

<400> 28

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asp Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asn Thr Ile Ile Tyr Ile Arg Pro Pro Tyr Tyr Glu Thr Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr Phe Lys Ala Phe Gln Ile Met Asp Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ala Gly Ser Asp Gly Tyr Phe Asp Pro Asn Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

Asn Thr Glu Lys Asn Lys Tyr Leu Gln Ile Met Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

Arg Ile Asn Ser Lys Pro Ala Gly Gln Ile Leu Leu Glu Glu Ile Lys

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

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

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

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

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

 Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Lys Thr Ser Thr Val Asp Lys

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

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

 Ala Leu Lys Asn Gln Ala Thr Ala Ile Lys Lys Ile Ile Glu Asn Lys
 725 730 735
 Tyr Asn Asn Tyr Thr Thr Asp Glu Lys Ser Lys Ile Asp Ser Ser Tyr
 740 745 750
 Asn Ile Asn Glu Ile Glu Arg Thr Leu Asn Glu Lys Ile Asn Leu Ala
 755 760 765
 Met Lys Asn Ile Glu Gln Phe Ile Thr Glu Ser Ser Ile Ala Tyr Leu
 770 775 780

 Ile Asn Ile Ile Asn Asn Glu Thr Ile Gln Lys Leu Lys Ser Tyr Asp
 785 790 795 800
 Asp Leu Val Arg Arg Tyr Leu Leu Gly Tyr Ile Arg Asn His Ser Ser
 805 810 815
 Ile Leu Gly Asn Ser Val Glu Glu Leu Asn Ser Lys Val Asn Asn His
 820 825 830
 Leu Asp Asn Gly Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser Tyr Thr Asn Asp Ser
 835 840 845

Leu Leu Ile Arg Tyr Phe Asn Lys Asn Tyr Gly Glu Glu Asn Leu Tyr

850

855

860

Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His His His

865

870

875

<210> 29

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/FA (His-tagged)

<400> 29

atgctgaagt ataactgcat cctgaacatc aaatatgaga tggatcgtga taaactggtt 60

gatagcagcg gttatcgtag ccgtatcaat attggcaccg gtgtgaaatt tagcgagatc 120

gataaaaatc aggtgcagct gagcaatctg gaaagcagca aaattgaagt gattctgaat 180

aacggcgtga tctacaatag catgtatgaa aacttttcga ccagcttctg gattcgcatt 240

ccgaaatact ttcgcaacat caacaacgag tacaagatta tcagctgtat gcagaataat 300

agcgggtggg aagttagcct gaatttcagc aatatgaaca gcaaaatcat ttggaccctg 360

caggataccg aaggatcaaa aaaaaccgtt gtgtttcagt acaccagaa cattaacatc 420

agcgattaca ttaaccgctg gatctttgtg accattacca ataatcgtct gagcaacagc 480

aagatctata ttaacggctg cctgattaac gaagagagca ttagcgatct gggtaatatt 540

catgccagca acaacatcat gtttaaacctg gatggttgct gtgatccgca tcgttatatt 600

tggatcaaat acttcaacct gtttgataaa gaactgaaca aaaaagaaat caaagacctg 660

tatgataacc agagcaatag cggcattctg aaagatttt ggggtgatta tctgcagtat 720

gacaaaccgt attacatgct gaatctgtac gatccgaaca aatatctgga tgtgaataat 780

gtgggtatcc gtggctatat gtatctgaaa ggtccgctg gtcgtattgt taccaccaac 840

atttatctga atagcacct gtatatgggc accaaattca tcattaaaaa gtatgccagc 900

ggcaacaaag ataacattgt gcgtaataat gatcgctgtg atatcaatgt ggtggtgaag 960

aataaagaat atcgtctggc caccaatgca agccaggcag gcgttgaaaa aattctgagc 1020

gcagttgaaa ttccggatgt tggtaatctg agccaggttg ttgttatgaa aagcgaaaat 1080

gatcagggca ttcgcaacaa atgcaaaatg aatctgcagg acaataacgg caacgatatt 1140

ggttttattg gcttccacca gttcaacaac attgcaaaac tgggtggcgag caattggtat 1200

aatcgtcaga ttggtaaagc aagccgtacc tttggttgta gctgggaatt tattccggtt 1260

gatgatggtt ggggtgaaag cagcctggaa aatctgtatt ttcagggtgc aagtcacat 1320

caccaccatc accatcatta a

1341

<210> 30

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/FA (His-tagged)

<400> 30

Met Leu Lys Tyr Asn Cys Ile Leu Asn Ile Lys Tyr Glu Met Asp Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Gly Val Lys Phe Ser Glu Ile Asp Lys Asn Gln Val Gln Leu Ser

35 40 45

Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu Asn Asn Gly Val Ile

50 55 60

Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile

65 70 75 80

Pro Lys Tyr Phe Arg Asn Ile Asn Asn Glu Tyr Lys Ile Ile Ser Cys

85 90 95

Met Gln Asn Asn Ser Gly Trp Glu Val Ser Leu Asn Phe Ser Asn Met

100 105 110

Asn Ser Lys Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Glu Gly Ile Lys Lys

115 120 125

Thr Val Val Phe Gln Tyr Thr Gln Asn Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile

130 135 140

Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Ser Asn Ser

145 150 155 160

Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asn Glu Glu Ser Ile Ser Asp

165 170 175

Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly

180 185 190

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

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

 Asn Ile Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys
 305 310 315 320
 Asn Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu
 325 330 335
 Lys Ile Leu Ser Ala Val Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser Gln
 340 345 350
 Val Val Val Met Lys Ser Glu Asn Asp Gln Gly Ile Arg Asn Lys Cys
 355 360 365

 Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly
 370 375 380
 Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr
 385 390 395 400
 Asn Arg Gln Ile Gly Lys Ala Ser Arg Thr Phe Gly Cys Ser Trp Glu
 405 410 415
 Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu Ser Ser Leu Glu Asn Leu
 420 425 430

 Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His His His

435	440	445
<210> 31		
<211> 1347		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Nucleotide Sequence of rLC/FA (His-tagged)		
<400> 31		
atgccggttg tgattaacag cttcaattat gatgatccgg tgaacgataa caccatcatt	60	
tatatccgtc cgccttatta tgaaaccagc aacacctatt tcaaagcctt ccagattatg	120	
gataacgtgt ggattattcc ggaacgttat cgtctgggta ttgatccgag cctgtttaat	180	
ccgcctgtta gcctgaaagc aggtagtgat ggttatTTTg atccgaatta tctgagcacc	240	
aacaccgaga aaaacaaata cctgcagatt atgatcaagc tgttcaaacg cattaatagc	300	
aaaccggcag gtcagattct gctggaagaa atcaaaaatg caattccgta tctgggcaac	360	
agctataccc aagaagaaca gtttaccacc aataatcgta ccgtgagctt taatgttaaa	420	
ctggccaatg gtaatatcgt tcagcagatg gcaaactcga ttatttgggg tccgggtcct	480	
gatctgacca caaataaaac cgggtggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca	540	
accccgata aagatggttt tggtagcatt atgaccgtgg aatttagtcc ggaatatgca	600	
accgccttta acgatatTtc aattgcaagc catagtccgt cgctgtttat caaagatccg	660	
gcactgattc tgatgcatga actgattcat gttctgcatg gtctgtatgg cacctatatt	720	
accgaataca aaattacccc gaatgtggtg cagagctata tgaaagttac caaaccgatt	780	
accagcgcag aatttctgac ctttgggtgg cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt	840	
cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat	900	
aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg	960	
aaataaccagt ttgccaaga tagcaatggt gtgtatagcg tggatctgaa caaatttgag	1020	
cagctgtaca aaaaaatcta tagcttcacc gaattcaacc tggcctatga gtttaaaatc	1080	
aaaacccgtc tgggttatct ggccgaaaat tttggtccgt tttatctgcc gaatctgctg	1140	
gatgatagca tttataccga agtggatggt tttacattg gtgcactgag cattaactat	1200	
cagggtcaga atattggcag cgatatcaac agcatcaaaa aactgcaagg tcaggtgtt	1260	
gttagccgtg ttgttcgtct gtgtagcaat agcgaaaatc tgtatTTTca ggggtgccagt	1320	
catcatcacc accatcacca tcaactga	1347	
<210> 32		
<211> 448		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLC/FA (His-tagged)

<400

> 32

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asp Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asn Thr Ile Ile Tyr Ile Arg Pro Pro Tyr Tyr Glu Thr Ser Asn Thr

20 25 30

Tyr Phe Lys Ala Phe Gln Ile Met Asp Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ala Gly Ser Asp Gly Tyr Phe Asp Pro Asn Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

Asn Thr Glu Lys Asn Lys Tyr Leu Gln Ile Met Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

Arg Ile Asn Ser Lys Pro Ala Gly Gln Ile Leu Leu Glu Glu Ile Lys

100 105 110

Asn Ala Ile Pro Tyr Leu Gly Asn Ser Tyr Thr Gln Glu Glu Gln Phe

115 120 125

Thr Thr Asn Asn Arg Thr Val Ser Phe Asn Val Lys Leu Ala Asn Gly

130 135 140

Asn Ile Val Gln Gln Met Ala Asn Leu Ile Ile Trp Gly Pro Gly Pro

145 150 155 160

Asp Leu Thr Thr Asn Lys Thr Gly Gly Ile Ile Tyr Ser Pro Tyr Gln

165 170 175

Ser Met Glu Ala Thr Pro Tyr Lys Asp Gly Phe Gly Ser Ile Met Thr

180 185 190

Val Glu Phe Ser Pro Glu Tyr Ala Thr Ala Phe Asn Asp Ile Ser Ile

195 200 205

Ala Ser His Ser Pro Ser Leu Phe Ile Lys Asp Pro Ala Leu Ile Leu

210 215 220
 Met His Glu Leu Ile His Val Leu His Gly Leu Tyr Gly Thr Tyr Ile
 225 230 235 240
 Thr Glu Tyr Lys Ile Thr Pro Asn Val Val Gln Ser Tyr Met Lys Val
 245 250 255

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

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

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

<210> 33

<211> 3888

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rBoNT/F(0) (His-tagged)

<400> 33

atgccggttg tgattaacag cttcaattat aacgatccgg tgaacgatga taccatcctg	60
tatatgcaga ttccgtatga agagaaaagc aaaaagtact acaaagcctt tgagatcatg	120
cgcaacgttt ggattattcc ggaacgtaat accattggca ccgatccgag cgattttgat	180
ccgcctgcaa gcctggaaaa tggtagcagc gcatattatg atccgaatta tctgaccacc	240
gatgccgaaa aagatcgtaa tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaacg cattaatagc	300
aatccggcag gcgaagttct gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat	360
gaacataccc cgattaatga atttcacccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa	420
agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg	480
gatatttttg aaaattcaag ctatccggtg cgcaaaactga tggatagcgg tgggtgtgat	540
gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa	600
tacaccttca acgatattag cggtaggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat	660
ccggcaatta gcctggcaca ccagctgatt tatgactgc atggctctga tgggtgcacgt	720
ggtgttacct ataaagaac cattaaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa	780
ccgattcgtc tggaagaatt tctgaccttt ggtggtcagg atctgaacat tattaccagc	840
gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaat tgcaaccctg	900
ctgagccgtg ttaatagcgc acctcctgaa tatgatatca acgagtataa agactatfff	960
cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggttagct ataccgtgaa cgagaacaaa	1020
tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttcaccgaaa tcatctggc caacaaattc	1080
aaagtgaaat gccgcaacac ctacttcac aaatatggct ttttgaaagt tccgaacctg	1140
cttgatgatg atatctatac cgtttagcgaa ggctttaaca ttggtaatct ggccgttaat	1200
aatcgcggtc agaacattaa actgaaccgc aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc	1260
ctggttgaaa aaattgtgaa attctgcaaa agcgtgattc cgcglaaagg caccaaagca	1320
ccgcctcgtc tgtgtattcg tgtgaataat cgtgaactgt tttttgttgc aagcgagagc	1380
agctataacg agaatgatat taacaccccg aaagagattg acgataccac caatctgaat	1440
aacaactatc gcaacaatct ggatgaagtg atcctggatt ataacagcga aaccattccg	1500
cagattagca atcagaccct gaataccctg gttcaggatg atagctatgt tccgcgttat	1560
gatagcaatg gcaccagcga aattgaagaa cataatgtgg ttgatctgaa cgtgttcttt	1620

tatctgcatg cacagaaagt gccggaaggt gaaaccaata ttagcctgac cagcagcatt	1680
gataccgcac tgagcgaaga aagccagggt tatacctttt ttagcagcga attcatcaac	1740
accattaaca aaccggttca tgcagcactg tttattagct ggattaatca ggtgattcgc	1800
gattttacca ccgaagcaac ccagaaaagc acctttgata aaattgccga tattagtctg	1860
gtggtgccgt atgttggtct ggcactgaat attggtaatg aagtgcagaa agagaacttt	1920
aaagaagcct tcgaactgtt aggtgccggt attctgctgg aatttgtgcc ggaactgctg	1980
attccgacca ttctggtttt taccattaag agctttattg gcagcagcga gaacaagaac	2040
aaaatcatta aagccatcaa caacagcctg atggaacgcg aaaccaaag gaaagaaatt	2100
tacagctgga ttgtgagcaa ttggctgacc cgtatcaata cccagtttaa caaacgcaaa	2160
gaacaaatgt atcaggccct gcagaatcag gttgatgcaa ttaaaaccgt gatcgaatac	2220
aaatacaaca actataccag cgacgaacgt aatgcctgg aaagcgaata caacattaat	2280
aacattcgcg aagaactgaa caaaaaagt agcctggcaa tggaaaacat cgaacgtttt	2340
attaccgaaa gcagcatctt ctacctgatg aaactgatta acgaagcaa agttagcaaa	2400
ctgcgcgaat atgatgaagg cgtaaagaa tatctgctgg actatattag cgaacatcgt	2460
agcattctgg gtaatagcgt tcaagagctg aatgatctgg ttaccagcac actgaataat	2520
agcattccgt ttgaactgag cagctacacc aacgataaaa tctgatcct gtacttcaac	2580
aaactgtaca agaagatcaa ggacaacagc atactggata tgcgctatga aaacaacaag	2640
ttcattgata tcagcggcta tggtagcaac attagcatta atggtgatgt gtatatctac	2700
agcaccaacc gcaatcagtt tggatattat agcagcaaac cgagcgaagt taatattgcg	2760
cagaataacg atatcatcta caacggtcgc tatcagaact ttagcattag cttttgggtt	2820
cgcattccga aatactttta caaggtgaac ctgaacaacg agtacacat tattgattgc	2880
attcgcaata ataacagcgg ctggaaaatc agcctgaact ataacaaat tatctggacc	2940
ctgcaggata ccgcaggtaa taatcagaaa ctggtgttta actacacca gatgattagc	3000
atcagcgact atatcaaca atggatcttt gtgaccatta ccaacaatcg tctgggtaac	3060
agccgcattt atatcaatgg caatctgac gacgaaaaaa gcatttcaaa tctgggcgat	3120
attcacgtga gcgataacat tctgttcaaa attgttggct gcaacgatac ccgttatgtt	3180
ggtattcggt acttcaaagt gtttgatacg gaactgggca aaacggaaat tgaaaccctg	3240
tatagtgatg aaccggatcc gagcattctg aaagattttt ggggtaatta tctgctgtac	3300
aacaaacgct actatctgct gaacctgctg cgtaccgata aaagcattac acagaatagc	3360
aactttctga acatcaatca gcagcgtggt gtttatcaga aaccgaacat ttttagcaac	3420
acccgtctgt ataccggtgt ggaagttatt attcgtaaaa acggtagcac cgatacagc	3480

aacaccgata acittgtgcg taaaaatgac ctggcctata ttaacgttgt tgatcgtgat 3540
gttgagtatc gtctgtatgc ggatattagc attgccaaac cggaaaagat tatcaaactg 3600
atccgtacca gcaacagcaa taattcactg ggtcagatta tcgtgatgga cagcattggt 3660

aacaattgca ccatgaattt ccagaacaat aacggtggta atattggcct gctgggcttt 3720
catagcaata atctggttgc aagcagctgg tattacaaca acatccgtaa aaataccagc 3780
agtaatggtt gcttttggag ctttatcagt aaagaacatg gctggcaaga aaacgagaac 3840
ctgtattttc aggggtgcaag tcatcatcac catcaccacc atcattaa 3888

<210> 34

<211> 1295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rBoNT/F(0) (His-tagged)

<400> 34

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp

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

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

130

135

140

Val Lys Ser Ser Ile Ile Leu Asn Leu Leu Val Leu Gly Ala Gly Pro
145 150 155 160
Asp Ile Phe Glu Asn Ser Ser Tyr Pro Val Arg Lys Leu Met Asp Ser
165 170 175
Gly Gly Val Tyr Asp Pro Ser Asn Asp Gly Phe Gly Ser Ile Asn Ile
180 185 190
Val Thr Phe Ser Pro Glu Tyr Glu Tyr Thr Phe Asn Asp Ile Ser Gly
195 200 205
Gly Tyr Asn Ser Ser Thr Glu Ser Phe Ile Ala Asp Pro Ala Ile Ser
210 215 220
Leu Ala His Gln Leu Ile Tyr Ala Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala Arg
225 230 235 240
Gly Val Thr Tyr Lys Glu Thr Ile Lys Val Lys Gln Ala Pro Leu Met
245 250 255
Ile Ala Glu Lys Pro Ile Arg Leu Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly Gly
260 265 270
Gln Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Met Lys Glu Lys Ile Tyr Asn
275 280 285
Asn Leu Leu Ala Asn Tyr Glu Lys Ile Ala Thr Arg Leu Ser Arg Val
290 295 300
Asn Ser Ala Pro Pro Glu Tyr Asp Ile Asn Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe
305 310 315 320
Gln Trp Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asn Ala Asp Gly Ser Tyr Thr Val
325 330 335
Asn Glu Asn Lys Phe Asn Glu Ile Tyr Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr
340 345 350
Glu Ile Asp Leu Ala Asn Lys Phe Lys Val Lys Cys Arg Asn Thr Tyr
355 360 365
Phe Ile Lys Tyr Gly Phe Leu Lys Val Pro Asn Leu Leu Asp Asp Asp
370 375 380
Ile Tyr Thr Val Ser Glu Gly Phe Asn Ile Gly Asn Leu Ala Val Asn

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

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

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

 580 585 590
 Ser Trp Ile Asn Gln Val Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Gln
 595 600 605
 Lys Ser Thr Phe Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Tyr
 610 615 620
 Val Gly Leu Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Val Gln Lys Glu Asn Phe
 625 630 635 640

Lys Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Val

645 650 655

Pro Glu Leu Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe

660 665 670

Ile Gly Ser Ser Glu Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Ala Ile Asn Asn

675 680 685

Ser Leu Met Glu Arg Glu Thr Lys Trp Lys Glu Ile Tyr Ser Trp Ile

690 695 700

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

705 710 715 720

Glu Gln Met Tyr Gln Ala Leu Gln Asn Gln Val Asp Ala Ile Lys Thr

725 730 735

Val Ile Glu Tyr Lys Tyr Asn Asn Tyr Thr Ser Asp Glu Arg Asn Arg

740 745 750

Leu Glu Ser Glu Tyr Asn Ile Asn Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys

755 760 765

Lys Val Ser Leu Ala Met Glu Asn Ile Glu Arg Phe Ile Thr Glu Ser

770 775 780

Ser Ile Phe Tyr Leu Met Lys Leu Ile Asn Glu Ala Lys Val Ser Lys

785 790 795 800

Leu Arg Glu Tyr Asp Glu Gly Val Lys Glu Tyr Leu Leu Asp Tyr Ile

805 810 815

Ser Glu His Arg Ser Ile Leu Gly Asn Ser Val Gln Glu Leu Asn Asp

820 825 830

Leu Val Thr Ser Thr Leu Asn Asn Ser Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser

835 840 845

Tyr Thr Asn Asp Lys Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Asn Lys Leu Tyr Lys

850 855 860

Lys Ile Lys Asp Asn Ser Ile Leu Asp Met Arg Tyr Glu Asn Asn Lys

865 870 875 880

Phe Ile Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Asn Ile Ser Ile Asn Gly Asp

885 890 895
 Val Tyr Ile Tyr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Phe Gly Ile Tyr Ser Ser

 900 905 910
 Lys Pro Ser Glu Val Asn Ile Ala Gln Asn Asn Asp Ile Ile Tyr Asn
 915 920 925
 Gly Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile Pro Lys
 930 935 940
 Tyr Phe Asn Lys Val Asn Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asp Cys
 945 950 955 960
 Ile Arg Asn Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Leu Asn Tyr Asn Lys

 965 970 975
 Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Asn Gln Lys Leu Val
 980 985 990
 Phe Asn Tyr Thr Gln Met Ile Ser Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys Trp
 995 1000 1005
 Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Gly Asn Ser Arg Ile
 1010 1015 1020
 Tyr Ile Asn Gly Asn Leu Ile Asp Glu Lys Ser Ile Ser Asn Leu

 1025 1030 1035
 Gly Asp Ile His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe Lys Ile Val Gly
 1040 1045 1050
 Cys Asn Asp Thr Arg Tyr Val Gly Ile Arg Tyr Phe Lys Val Phe
 1055 1060 1065
 Asp Thr Glu Leu Gly Lys Thr Glu Ile Glu Thr Leu Tyr Ser Asp
 1070 1075 1080
 Glu Pro Asp Pro Ser Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu

 1085 1090 1095
 Leu Tyr Asn Lys Arg Tyr Tyr Leu Leu Asn Leu Leu Arg Thr Asp
 1100 1105 1110
 Lys Ser Ile Thr Gln Asn Ser Asn Phe Leu Asn Ile Asn Gln Gln
 1115 1120 1125

Arg Gly Val Tyr Gln Lys Pro Asn Ile Phe Ser Asn Thr Arg Leu
 1130 1135 1140
 Tyr Thr Gly Val Glu Val Ile Ile Arg Lys Asn Gly Ser Thr Asp
 1145 1150 1155
 Ile Ser Asn Thr Asp Asn Phe Val Arg Lys Asn Asp Leu Ala Tyr
 1160 1165 1170
 Ile Asn Val Val Asp Arg Asp Val Glu Tyr Arg Leu Tyr Ala Asp
 1175 1180 1185
 Ile Ser Ile Ala Lys Pro Glu Lys Ile Ile Lys Leu Ile Arg Thr
 1190 1195 1200
 Ser Asn Ser Asn Asn Ser Leu Gly Gln Ile Ile Val Met Asp Ser

1205 1210 1215
 Ile Gly Asn Asn Cys Thr Met Asn Phe Gln Asn Asn Asn Gly Gly
 1220 1225 1230
 Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe His Ser Asn Asn Leu Val Ala Ser
 1235 1240 1245
 Ser Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Arg Lys Asn Thr Ser Ser Asn Gly
 1250 1255 1260
 Cys Phe Trp Ser Phe Ile Ser Lys Glu His Gly Trp Gln Glu Asn

1265 1270 1275
 Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His
 1280 1285 1290
 His His
 1295

<210> 35

<211> 2649

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLHN/F (His-tagged)

<400> 35

atgccggttg tgattaacag cttcaattat aacgatccgg tgaacgatga taccatcctg 60
 tatatgcaga ttccgtatga agagaaaagc aaaaagtact acaaagcctt tgagatcatg 120

cgcaacgttt ggattattcc ggaacgtaat accattggca ccgatccgag cgattttgat 180

ccgcctgcaa gccctggaaaa tggtagcagc gcatattatg atccgaatta tctgaccacc 240

gatgccgaaa aagatcgta tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaagc cattaatagc 300

aatccggcag gcgaagtctt gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat 360

gaacataccc cgattaatga atttcacccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa 420

agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg 480

gatatttttg aaaattcaag ctatccggtg cgcaactga tggatagcgg tgggtgtgat 540

gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa 600

tacaccttca acgatattag cggtaggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat 660

ccggcaatta gccctggcaca tgaactgatt catgcactgc atggctctga tgggtgcacgt 720

ggtgttacct ataaagaaac cattaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa 780

ccgattcgtc tggagaatt tctgaccttt ggtgggtcagg atctgaacat tattaccagc 840

gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaaat tgcaaccctg 900

ctgagccgtg ttaatagcgc acctctgaa tatgatatca acgagtataa agactatttt 960

cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggtagct ataccgtgaa cgagaacaaa 1020

tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttcaccgaaa tcatctggc caacaaattc 1080

aaagtgaat gccgcaacac ctacttcac aaatatggct tcttgaaagt tccgaacctg 1140

cttgatgatg atatctatc cgtagcgaa ggctttaaca ttggtaatct ggccgttaat 1200

aatcgcggtc agaacattaa actgaaccgc aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc 1260

ctggttgaaa aaatttgtaa attctgcaa agcgtgattc cgcgtaaagg caccaaagca 1320

ccgcctcgtc tgtgtattcg tgtgaataat cgtgaactgt tttttgttgc aagcgagagc 1380

agctataacg agaatgatat taacaccccg aaagagattg acgataccac caatctgaat 1440

aacaactatc gcaacaatct ggatgaagtg atcctggatt ataacagcga aaccattccg 1500

cagattagca atcagacctg gaataacctg gttcaggatg atagctatgt tccgcgttat 1560

gatagcaatg gcaccagcga aattgaagaa cataatgtgg ttgatctgaa cgtgttcttt 1620

tatctgcatg cacagaaagt gccggaaggt gaaaccaata ttagcctgac cagcagcatt 1680

gataccgcac tgagcgaaga aagccaggtt tatacctttt ttagcagcga attcatcaac 1740

accattaaca aaccggttca tgcagcacig tttattagct ggattaatca ggtgattcgc 1800

gattttacca ccgaagcaac ccagaaaagc acctttgata aaattgccga tattagtctg 1860

gtggtgccgt atgttggtct ggcaactgaat attggtaatg aagtcagaa agagaacttt 1920
aaagaagcct tcgaactgtt aggtgccggt attctgctgg aatttgtgcc ggaactgctg 1980
attccgacca ttctggtttt taccattaag agctttattg gcagcagcga gaacaagaac 2040
aaaatcatta aagccatcaa caacagcctg atggaacgcg aaaccaaag gaaagaaatt 2100
tacagctgga ttgtgagcaa ttggctgacc cgtatcaata ccagtttaa caaacgcaa 2160
gaacaaatgt atcaggccct gcagaatcag gttgatgcaa ttaaaaccgt gatcgaatac 2220
aaatacaaca actataccag cgacgaacgt aatcgctgg aaagcgaata caacattaat 2280

aacattcgcg aagaactgaa caaaaaagtg agcctggcaa tggaaaacat cgaacgtttt 2340
attaccgaaa gcagcatctt ctacctgatg aaactgatta acgaagccaa agttagcaaa 2400
ctgcgcgaat atgatgaagg cgtaaagaa tatctgctgg actatattag cgaacatcgt 2460
agcattctgg gtaatagcgt tcaagagctg aatgatctgg ttaccagcac actgaataat 2520
agcattccgt ttgaactgag cagctacacc aacgataaaa tctgatcct gtacttcaac 2580
aaactgtaca agaaagaaaa cctgtatttt cagggtgcaa gccatcatca ccaccatcac 2640
catcattaa 2649

<210> 36

<211> 882

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLHN/F (His-tagged)

<400> 36

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Tyr Met Gln Ile Pro Tyr Glu Glu Lys Ser Lys Lys

20 25 30

Tyr Tyr Lys Ala Phe Glu Ile Met Arg Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

Arg Asn Thr Ile Gly Thr Asp Pro Ser Asp Phe Asp Pro Pro Ala Ser

50 55 60

Leu Glu Asn Gly Ser Ser Ala Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Thr Thr

65 70 75 80

Asp Ala Glu Lys Asp Arg Tyr Leu Lys Thr Thr Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

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

Tyr Ala Lys Pro Tyr Leu Gly Asn Glu His Thr Pro Ile Asn Glu Phe
115 120 125

His Pro Val Thr Arg Thr Thr Ser Val Asn Ile Lys Ser Ser Thr Asn
130 135 140

Val Lys Ser Ser Ile Ile Leu Asn Leu Leu Val Leu Gly Ala Gly Pro
145 150 155 160

Asp Ile Phe Glu Asn Ser Ser Tyr Pro Val Arg Lys Leu Met Asp Ser
165 170 175

Gly Gly Val Tyr Asp Pro Ser Asn Asp Gly Phe Gly Ser Ile Asn Ile
180 185 190

Val Thr Phe Ser Pro Glu Tyr Glu Tyr Thr Phe Asn Asp Ile Ser Gly
195 200 205

Gly Tyr Asn Ser Ser Thr Glu Ser Phe Ile Ala Asp Pro Ala Ile Ser
210 215 220

Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala Arg
225 230 235 240

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

Ile Ala Glu Lys Pro Ile Arg Leu Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly Gly
260 265 270

Gln Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Met Lys Glu Lys Ile Tyr Asn
275 280 285

Asn Leu Leu Ala Asn Tyr Glu Lys Ile Ala Thr Arg Leu Ser Arg Val
290 295 300

Asn Ser Ala Pro Pro Glu Tyr Asp Ile Asn Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe
305 310 315 320

Gln Trp Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asn Ala Asp Gly Ser Tyr Thr Val
325 330 335

Asn Glu Asn Lys Phe Asn Glu Ile Tyr Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr

340 345 350
 Glu Ile Asp Leu Ala Asn Lys Phe Lys Val Lys Cys Arg Asn Thr Tyr
 355 360 365

 Phe Ile Lys Tyr Gly Phe Leu Lys Val Pro Asn Leu Leu Asp Asp Asp
 370 375 380
 Ile Tyr Thr Val Ser Glu Gly Phe Asn Ile Gly Asn Leu Ala Val Asn
 385 390 395 400
 Asn Arg Gly Gln Asn Ile Lys Leu Asn Pro Lys Ile Ile Asp Ser Ile
 405 410 415
 Pro Asp Lys Gly Leu Val Glu Lys Ile Val Lys Phe Cys Lys Ser Val
 420 425 430

 Ile Pro Arg Lys Gly Thr Lys Ala Pro Pro Arg Leu Cys Ile Arg Val
 435 440 445
 Asn Asn Arg Glu Leu Phe Phe Val Ala Ser Glu Ser Ser Tyr Asn Glu
 450 455 460
 Asn Asp Ile Asn Thr Pro Lys Glu Ile Asp Asp Thr Thr Asn Leu Asn
 465 470 475 480
 Asn Asn Tyr Arg Asn Asn Leu Asp Glu Val Ile Leu Asp Tyr Asn Ser
 485 490 495

 Glu Thr Ile Pro Gln Ile Ser Asn Gln Thr Leu Asn Thr Leu Val Gln
 500 505 510
 Asp Asp Ser Tyr Val Pro Arg Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Ser Glu Ile
 515 520 525
 Glu Glu His Asn Val Val Asp Leu Asn Val Phe Phe Tyr Leu His Ala
 530 535 540
 Gln Lys Val Pro Glu Gly Glu Thr Asn Ile Ser Leu Thr Ser Ser Ile
 545 550 555 560

 Asp Thr Ala Leu Ser Glu Glu Ser Gln Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser
 565 570 575
 Glu Phe Ile Asn Thr Ile Asn Lys Pro Val His Ala Ala Leu Phe Ile
 580 585 590

Ser Trp Ile Asn Gln Val Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Gln
595 600 605

Lys Ser Thr Phe Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Tyr
610 615 620

Val Gly Leu Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Val Gln Lys Glu Asn Phe
625 630 635 640

Lys Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Val
645 650 655

Pro Glu Leu Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe
660 665 670

Ile Gly Ser Ser Glu Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Ala Ile Asn Asn
675 680 685

Ser Leu Met Glu Arg Glu Thr Lys Trp Lys Glu Ile Tyr Ser Trp Ile
690 695 700

Val Ser Asn Trp Leu Thr Arg Ile Asn Thr Gln Phe Asn Lys Arg Lys
705 710 715 720

Glu Gln Met Tyr Gln Ala Leu Gln Asn Gln Val Asp Ala Ile Lys Thr
725 730 735

Val Ile Glu Tyr Lys Tyr Asn Asn Tyr Thr Ser Asp Glu Arg Asn Arg
740 745 750

Leu Glu Ser Glu Tyr Asn Ile Asn Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys
755 760 765

Lys Val Ser Leu Ala Met Glu Asn Ile Glu Arg Phe Ile Thr Glu Ser
770 775 780

Ser Ile Phe Tyr Leu Met Lys Leu Ile Asn Glu Ala Lys Val Ser Lys
785 790 795 800

Leu Arg Glu Tyr Asp Glu Gly Val Lys Glu Tyr Leu Leu Asp Tyr Ile
805 810 815

Ser Glu His Arg Ser Ile Leu Gly Asn Ser Val Gln Glu Leu Asn Asp
820 825 830

Leu Val Thr Ser Thr Leu Asn Asn Ser Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser

835 840 845
Tyr Thr Asn Asp Lys Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Asn Lys Leu Tyr Lys
850 855 860
Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His
865 870 875 880

His His

<210> 37

<211> 1296

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/F (His-tagged)

<400> 37

atgatcaagg ataacagcat tctggatatg cgctatgaga acaacaaatt cattgatatt	60
agcggctatg gcagcaacat tagcattaat ggtgatgtgt atatctacag caccaaccgt	120
aatcagtttg gcatTTatag cagcaaaccg agcgaagtta atattgccca gaacaacgat	180
atcatctata acggtcgcta tcagaacttc agcattagct tttgggttcg cattccgaaa	240
tacttcaata aggtgaacct gaacaacgag tataccatca ttgattgcat tcgcaataat	300
aacagcggct ggaaaattag cctgaactac aacaaaatta tctggaccct gcaggatacc	360
gcaggtaata atcagaaact ggtgtttaac tacaccaga tgattagcat cagcgactat	420
atcaacaaat ggatctttgt gaccattacc aataatcgcc tgggtaatag ccgcatttat	480
atcaatggta acctgatcga tgagaaaagc attagcaatc tgggtgatat tcatgtgagc	540
gataacatcc tgtttaaaat cgtgggttgt aacgataccc gttatgttgg tattcgctac	600
ttcaaagtgt ttgataccga actgggtaaa accgaaattg aaaccctgta tagtgatgaa	660
ccggatccga gcattctgaa agatttttgg ggtaattatc tgctgtacaa caaacgctac	720
tatctgctga atctgctgcg taccgataaa tcaattaccc agaatagcaa cttcctgaac	780
attaatcagc agcgtgggtg ttatcagaaa ccgaacattt ttagcaacac ccgtctgtat	840
accgggtgtg aagtatttat tcgtaaaaat ggcagcaccg atatcagcaa caccgataac	900
tttgttcgca aaaatgatct ggcgtatatc aacgttgttg atcgtgatgt tgaatatcgt	960
ctgtatgccg atattagcat tgccaaaccg gaaaaaatca tcaaactgat ccgtaccagc	1020
aacagcaata attcactggg tcagattatt gtgatggata gcattggtaa taactgcacc	1080

atgaactttc agaacaataa cggtggtaat attggtctgc tgggctttca tagtaataat 1140

ctggttgcaa gcagctggta ttataacaac atccgtaaaa ataccagcag caatggttgc 1200

ttttggagct ttattagcaa agaacatggc tggcaagaaa acgagaatct gtattttcag 1260

ggtgcaagtc atcatcacca ccatcaccat catta 1296

<210> 38

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/F (His-tagged)

<400> 38

Met Ile Lys Asp Asn Ser Ile Leu Asp Met Arg Tyr Glu Asn Asn Lys

1 5 10 15

Phe Ile Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Asn Ile Ser Ile Asn Gly Asp

20 25 30

Val Tyr Ile Tyr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Phe Gly Ile Tyr Ser Ser

35 40 45

Lys Pro Ser Glu Val Asn Ile Ala Gln Asn Asn Asp Ile Ile Tyr Asn

50 55 60

Gly Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile Pro Lys

65 70 75 80

Tyr Phe Asn Lys Val Asn Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asp Cys

85 90 95

Ile Arg Asn Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Leu Asn Tyr Asn Lys

100 105 110

Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Asn Gln Lys Leu Val

115 120 125

Phe Asn Tyr Thr Gln Met Ile Ser Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys Trp

130 135 140

Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Gly Asn Ser Arg Ile Tyr

145 150 155 160

Ile Asn Gly Asn Leu Ile Asp Glu Lys Ser Ile Ser Asn Leu Gly Asp

165 170 175
 Ile His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe Lys Ile Val Gly Cys Asn Asp
 180 185 190
 Thr Arg Tyr Val Gly Ile Arg Tyr Phe Lys Val Phe Asp Thr Glu Leu
 195 200 205
 Gly Lys Thr Glu Ile Glu Thr Leu Tyr Ser Asp Glu Pro Asp Pro Ser

 210 215 220
 Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu Leu Tyr Asn Lys Arg Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Leu Leu Asn Leu Leu Arg Thr Asp Lys Ser Ile Thr Gln Asn Ser
 245 250 255
 Asn Phe Leu Asn Ile Asn Gln Gln Arg Gly Val Tyr Gln Lys Pro Asn
 260 265 270
 Ile Phe Ser Asn Thr Arg Leu Tyr Thr Gly Val Glu Val Ile Ile Arg

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

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

 405 410 415

Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His His His

420

425

430

<210> 39

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rLC/F (His-tagged)

<400> 39

atgccggttg tgattaacag cttcaattat aacgatccgg tgaacgatga taccatcctg 60

tatatgcaga ttccgtatga agagaaaagc aaaaagtact acaaagcctt tgagatcatg 120

cgcaacgttt ggattattcc ggaacgtaat accattggca ccgatccgag cgattttgat 180

ccgcctgcaa gcctggaaaa tggtagcagc gcatattatg atccgaatta tctgaccacc 240

gatgccgaaa aagatcgta tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaagc cattaatagc 300

aatccggcag gcgaagtctt gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat 360

gaacataccc cgattaatga atttcatccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa 420

agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg 480

gatatTTTTT aaaattcaag ctatccggtg cgcaaactga tggatagcgg tgggtgtgat 540

gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa 600

tacaccttca acgatattag cgggtggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat 660

ccggcaatta gcctggcaca tgaactgatt catgcactgc atggctctgta tgggtgcacgt 720

ggtgttacct ataaagaac cattaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa 780

ccgattcgtc tggaagaatt tctgaccttt ggtggtcagg atctgaacat tattaccagc 840

gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaat tgcaaccctg 900

ctgagccgtg ttaatagcgc acctcctgaa tatgatatac acgagtataa agactatTTT 960

cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggtagct ataccgtgaa cgagaacaaa 1020

tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttaccgaaa tcgatctggc caacaaattc 1080

aaagtgaaat gccgcaacac ctacttcac ctaaatggct ttctgaaagt tccgaacctg 1140

cttgatgatg atatctatac cgtttagcga ggctttaaca ttggtaattc ggccgttaat 1200

aatcgcggtc agaacattaa actgaaccgc aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc 1260

ctggttgaaa aaattgtgaa attctgcaaa agcgagaacc tgtatTTTca ggtgtcaagt 1320

catcatcacc atcaccacca tcattaa 1347

<210> 40

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLC/F (His-tagged)

<400> 40

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp

1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Tyr Met Gln Ile Pro Tyr Glu Glu Lys Ser Lys Lys

20 25 30

Tyr Tyr Lys Ala Phe Glu Ile Met Arg Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

Arg Asn Thr Ile Gly Thr Asp Pro Ser Asp Phe Asp Pro Pro Ala Ser

50 55 60

Leu Glu Asn Gly Ser Ser Ala Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Thr Thr

65 70 75 80

Asp Ala Glu Lys Asp Arg Tyr Leu Lys Thr Thr Ile Lys Leu Phe Lys

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Ala Lys Pro Tyr Leu Gly Asn Glu His Thr Pro Ile Asn Glu Phe

115 120 125

His Pro Val Thr Arg Thr Thr Ser Val Asn Ile Lys Ser Ser Thr Asn

130 135 140

Val Lys Ser Ser Ile Ile Leu Asn Leu Leu Val Leu Gly Ala Gly Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Val Thr Phe Ser Pro Glu Tyr Glu Tyr Thr Phe Asn Asp Ile Ser Gly

195 200 205

Gly Tyr Asn Ser Ser Thr Glu Ser Phe Ile Ala Asp Pro Ala Ile Ser
210 215 220
Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala Arg
225 230 235 240
Gly Val Thr Tyr Lys Glu Thr Ile Lys Val Lys Gln Ala Pro Leu Met
245 250 255
Ile Ala Glu Lys Pro Ile Arg Leu Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly Gly
260 265 270
Gln Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Met Lys Glu Lys Ile Tyr Asn
275 280 285
Asn Leu Leu Ala Asn Tyr Glu Lys Ile Ala Thr Arg Leu Ser Arg Val
290 295 300
Asn Ser Ala Pro Pro Glu Tyr Asp Ile Asn Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe
305 310 315 320
Gln Trp Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asn Ala Asp Gly Ser Tyr Thr Val
325 330 335
Asn Glu Asn Lys Phe Asn Glu Ile Tyr Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr
340 345 350
Glu Ile Asp Leu Ala Asn Lys Phe Lys Val Lys Cys Arg Asn Thr Tyr
355 360 365
Phe Ile Lys Tyr Gly Phe Leu Lys Val Pro Asn Leu Leu Asp Asp Asp
370 375 380
Ile Tyr Thr Val Ser Glu Gly Phe Asn Ile Gly Asn Leu Ala Val Asn
385 390 395 400
Asn Arg Gly Gln Asn Ile Lys Leu Asn Pro Lys Ile Ile Asp Ser Ile
405 410 415
Pro Asp Lys Gly Leu Val Glu Lys Ile Val Lys Phe Cys Lys Ser Glu
420 425 430
Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His His His
435 440 445

<210> 41

<211> 1317

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of Cationic rHC/A (His-tagged)

<400> 41

atgatcatca acaccagcat tctgaacctg cgttatgaaa gcaaacatct gattgatctg 60
agccgttatg ccagcaaaat caatatagcg agcaagggtta acttcgaccc gattgacaaa 120
aatcagatag agctgtttta tctggaaagc agcaaaattg aggtgatcct gaaaaaagcg 180
atcgtgtata atagcatgta cgagaatttt tcgaccagct tttggattcg catcccgaaa 240

tactttaaca agattagcct gaacaacgag tataccatca ttaactgcat ggaaaacaat 300
agcggttgga aagtcagcct gaattatggc gaaattatct ggaccctgca ggataccaaa 360
gaaatcaaac agcgtgtggt gttcaaatag agccagatga ttaatatcag cgactatata 420
aaccgctgga tttttgtgac cattaccaat aatcggctga acaagagcaa gatctatatt 480
aacggtcgtc tgattgacca gaaaccgatt agtaatctgg gtaatatcca tgcgagcaac 540
aaaatcatgt ttaaactgga tggttgccgt gataccatc gttatatttg gatcaaatag 600
ttcaacctgt tcgataaaga gttgaacgaa aaagaaatta aagacctgta cgataaccag 660

agcaatagcg gcatactgaa agatttttgg ggagattatc tgcagtatga caaacctgat 720
tatatgctga atctgtacga cccgaataaa tacgtggatg ttaataatgt gggcatccgt 780
ggttatatgt acctgaaagg tccgctggtg agcgttatga ccacaaacat ttatctgaat 840
agcagcctgt atcgcggaac caaatcattc attaaaaagt atgccagcgg caacaaggat 900
aatattgtgc gtaataatga tcgctgttac attaacgttg tggatgaaga taaagaatat 960
cgcttgcaaa ccaatgcaag ccaggcaggc gttgaaaaaa ttctgagtgc cctggaaatt 1020
ccggatgttg gtaatctgag ccaggttgtt gtgatgaaaa gcaaaaacga taaaggcatc 1080

accaacaaat gcaagatgaa tctgcaggac aataacggca atgatattgg cttcattggc 1140
tttcaccagt ttaacaacat tgcaaaactg gttgcgagca attggtataa tcgtcagatt 1200
gaacgtagca gtcgtaccct ggggtttagc tgggaattta tccctgtgga tgatggttgg 1260
ggtgaacgtc cgctgaagct tgcggccgca ctcgagcacc accaccacca ccaactga 1317

<210> 42

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of Cationic rHC/A (His-tagged)

<400> 42

Met Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Lys His

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

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

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

195 200 205
Asn Glu Lys Glu Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly
210 215 220
Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr
225 230 235 240

Tyr Met Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn
 245 250 255
 Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val
 260 265 270
 Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr Lys
 275 280 285
 Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile Val Arg
 290 295 300
 Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile Leu Ser
 325 330 335
 Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser Gln Val Val Val Met
 340 345 350
 Lys Ser Lys Asn Asp Lys Gly Ile Thr Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu
 355 360 365
 Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly Phe His Gln Phe
 370 375 380
 Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile
 385 390 395 400
 Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val
 405 410 415
 Asp Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu Lys Leu Ala Ala Ala Leu Glu
 420 425 430
 His His His His His His
 435
 <210> 43
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Nucleotide Sequence of rHC/AB (His-tagged)
 <400

> 43

atgattctga acaatattat cctgaacctg cgttacaaag acaacaatct gatcgatctg 60
agcggctatg gtgcaaaagt tgaagtctac gacgggtgctg aactgaacga taaaaaccag 120
ttcaaatga cctcatcggc taactcaaaa attcgtgtga cgcagaacca aaacatcatc 180
ttcaactcgg tctttctgga cttcagcgtg tctttctgga ttcgcatccc gaaatataaa 240
aatgatggca tccagaacta catccataac gaatacacca tcatcaactg tatgaaaaac 300
aacagtgggt ggaaaatttc catccgtggc aaccgcatta tctggaccct gattgatatac 360
aatggtaaaa cgaaaagcgt gtttttcgaa tacaacatcc gtgaagatat ctctgaatac 420

atcaatcgct ggTTTTCTGT gaccattacg aacaatctga acaatgcgaa aatctatatc 480
aacggcaaac tggaaagtaa taccgacatc aaagatatc gtgaagttat cgccaacggt 540
gaaatcatct tcaaacctgga tggcgacatc gatcgacccc agttcatttg gatgaaatac 600
ttctccatct tcaacacgga actgagtcag tccaatatcg aagaacgcta caaaatccaa 660
tcatactcgg aatacctgaa agatttctgg ggtaaccgc tgatgtacaa caaagaatac 720
tacetgttca acgcgggcaa caaaaactca tacatcaaac tgaaaaaaga ttcgccggtg 780
ggtgaaatcc tgacccttag caaatacaac cagaactcta aatacatcaa ctatcgcat 840

ctgtacattg gcgaaaaatt tattatccgt cgcaaaagca actctcagag tattaatgat 900
gacatcgtgc gtaaagaaga ctacatctat ctggatttct ttaatctgaa ccaagaatgg 960
cgcgtttata cctacaaata cttcaaaaaa gaagaaatga aactgttcct ggccccgatt 1020
tacgacacg atgaatttta caacaccatc cagatcaaag aatacgtga acagccgacg 1080
tatagtggc aactgctgtt caaaaaagac gaagaatcca ccgatgaaat tggcctgatt 1140
ggtatccacc gtttctatga aagcggatc gttttcgaag aatacaaaga ttacttctgt 1200
atctctaaat ggtatctgaa agaagtcaaa cgcaaacctg acaacctgaa actgggctgc 1260

aactggcaat ttatcccgaa agacgaaggc tggaccgaaa agcttgcggc cgcactcgag 1320
caccaccacc accaccactg a 1341

<210> 44

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/AB (His-tagged)

<400> 44

Met Ile Leu Asn Asn Ile Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp Asn Asn

1 5 10 15

Leu Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr Asp Gly
 20 25 30

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

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

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

 Tyr Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Pro Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr
 225 230 235 240
 Tyr Met Phe Asn Ala Gly Asn Lys Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys Lys
 245 250 255
 Asp Ser Pro Val Gly Glu Ile Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Asn

260 265 270
Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu Lys Phe Ile
275 280 285

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

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

Lys Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr
420 425 430
Glu Lys Leu Ala Ala Ala Leu Glu His His His His His His
435 440 445

<210> 45

<211> 1306

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/A Variant Y1117V H1253K (His-tagged)

<400> 45

atgatcatca atactagcat tctgaacctg cgttacgaga gcaatcatct gattgatctg 60

agccgttatg caagcaagat caacatcggt agcaaggtca attttgaccc gatcgataag 120

aaccagatcc agctgtttaa tctggaatcg agcaaaattg aggttatcct gaaaaacgcc 180
attgtctaca actccatgta cgagaatttc tccaccagct tctggattcg catcccgaac 240
tacttcaaca gcattagcct gaacaacgag tatactatca tcaactgtat ggagaacaac 300
agcggttgga aggtgtctct gaactatggt gagatcattt ggaccttgca ggacacccaa 360
gagatcaagc agcgcgtcgt gttcaagtac tctcaaatga tcaacatttc cgattacatt 420
aatcgttggga tcttcgtgac cattacgaat aaccgtctga ataacagcaa gatttacatc 480
aatggtcgct tgatcgatca gaaaccgatt agcaacctgg gtaatatcca cgcaagcaac 540

aacattatgt tcaaatggga cggttgccgc gatacccatc gttatatctg gatcaagtat 600
ttcaacctgt ttgataaaga actgaatgag aaggagatca aagatttgta tgacaaccaa 660
tctaacagcg gcattttgaa ggacttctgg ggcgattatc tgcaatacga taagccgtac 720
tatatgctga acctggttga tccgaacaaa tatgtggatg tcaataatgt gggtattcgt 780
ggttacatgt atttgaaggg tccgcgtggc agcgttatga cgaccaacat ttacctgaac 840
tctagcctgt accgtgggtac gaaattcatc attaagaaat atgccagcgg caacaaagat 900
aacattgtgc gtaataacga tcgtgtctac atcaacgtgg tcgtgaagaa taaagagtac 960

cgtctggcga ccaacgcttc gcaggcgggt gttgagaaaa ttctgagcgc gttggagatc 1020
cctgatgtcg gtaatctgag ccaagtcgtg gttatgaaga gcaagaacga ccagggtatc 1080
actaacaagt gcaagatgaa cctgcaagac aacaatggta acgacatcgg ctttattggt 1140
ttcaaacagt tcaacaatat tgctaaactg gtagcgagca attggtacaa tcgtcagatt 1200
gagcgcagca gccgtacttt gggctgtagc tgggagtta tcccggtcga tgatggttgg 1260
ggcgaacgtc cgctgcacca tcaccatcac catcaccatc accatt 1306

<210> 46

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/A Variant Y1117V H1253K (His-tagged)

<400> 46

Met Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu

35 40 45

Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn

50

55

60

Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys

65

70

75

80

Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys

85

90

95

Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile

100

105

110

Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu Ile Lys Gln Arg Val Val Phe

115

120

125

Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile

130

135

140

Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile

145

150

155

160

Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile

165

170

175

His Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr

180

185

190

His Arg Tyr Ile Trp Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu

195

200

205

Asn Glu Lys Glu Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly

210

215

220

Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr

225

230

235

240

Tyr Met Leu Asn Leu Val Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn

245

250

255

Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val

260

265

270

Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr Lys

275

280

285

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

290 295 300
Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn Lys Glu Tyr

305 310 315 320
Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile Leu Ser

325 330 335
Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser Gln Val Val Val Met

340 345 350
Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile Thr Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu

355 360 365
Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly Phe Lys Gln Phe

370 375 380
Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile

385 390 395 400
Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val

405 410 415
Asp Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu His His His His His His His

420 425 430
His His His

435

<210> 47

<211> 1308

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/A Variant Y1117V F1252Y H1253K L1278F
(His-tagged)

<400> 47

atgatcatca atactagcat tctgaacctg cgttacgaga gcaatcatct gattgatctg	60
agccgttatg caagcaagat caacatcggt agcaaggatca attttgaccc gatcgataag	120
aaccagatcc agctgtttta tctggaatcg agcaaaattg aggttatcct gaaaaacgcc	180
attgtctaca actccatgta cgagaatttc tccaccagct tctggattcg catcccgaaa	240
tacttcaaca gcattagcct gaacaacgag tatactatca tcaactgtat ggagaacaac	300

agcggttgga aggtgtctct gaactatggt gagatcattt ggaccttgca ggacacccaa 360
gagatcaagc agcgcgtcgt gttcaagtac tctcaaatga tcaacatttc cgattacatt 420
aatcgttgga tcttcgtgac cattacgaat aaccgtctga ataacagcaa gatttacatc 480
aatggtcgct tgatcgatca gaaaccgatt agcaacctgg gtaatatcca cgcaagcaac 540
aacattatgt tcaaattgga cggttgccgc gatacccatc gttatatctg gatcaagtat 600
ttcaacctgt ttgataaaga actgaatgag aaggagatca aagatttgta tgacaaccaa 660
tctaacagcg gcattttgaa ggacttctgg ggcgattatc tgcaatacga taagccgtac 720

tatatgctga acctggttga tccgaacaaa tatgtggatg tcaataatgt gggatttcgt 780
ggttacatgt atttgaaggg tccgcgtggc agcgttatga cgaccaacat ttacctgaac 840
tctagcctgt accgtggtac gaaattcatc attaagaaat atgccagcgg caacaaagat 900
aacattgtgc gtaataacga tcgtgtctac atcaacgtgg tcgtgaagaa taaagagtac 960
cgtctggcga ccaacgcttc gcaggcgggt gttgagaaaa ttctgagcgc gttggagatc 1020
cctgatgtcg gtaatctgag ccaagtcgtg gttatgaaga gcaagaacga ccagggtatc 1080
actaacaagt gcaagatgaa cctgcaagac aacaatggta acgacatcgg ctttattggt 1140

tacaaacagt tcaacaatat tgctaaactg gtagcgagca attggtacaa tcgtcagatt 1200
gagcgcagca gccgtacttt tggctgtagc tgggagtta tcccggtcga tgatggttgg 1260
ggcgaacgtc cgtgcacca tcaccatcac catcaccatc accattaa 1308

<210> 48

<211> 435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/A Variant Y1117V F1252Y H1253K L1278F

(His-tagged)

<400> 48

Met Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu

35 40 45

Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn

50 55 60

Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys
65 70 75 80

Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys
85 90 95

Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile
100 105 110

Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu Ile Lys Gln Arg Val Val Phe
115 120 125

Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile
145 150 155 160

Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile
165 170 175

His Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr
180 185 190

His Arg Tyr Ile Trp Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu
195 200 205

Asn Glu Lys Glu Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly
210 215 220

Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr
225 230 235 240

Tyr Met Leu Asn Leu Val Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn
245 250 255

Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val
260 265 270

Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr Lys
275 280 285

Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile Val Arg
290 295 300

Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn Lys Glu Tyr

305 310 315 320
 Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile Leu Ser
 325 330 335

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

Glu Arg Ser Ser Arg Thr Phe Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val
 405 410 415
 Asp Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu His His His His His His His
 420 425 430
 His His His
 435

<210> 49

<211> 1293

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nucleotide Sequence of rHC/A Variant Y1117V F1252Y H1253K L1278H
 (His-tagged)

<400> 49

atgatcatca atactagcat tctgaacctg cgttacgaga gcaatcatct gattgatctg 60

agccgttatg caagcaagat caacatcggg agcaagggtc attttgaccc gatcgataag 120

aaccagatcc agctgtttta tctggaatcg agcaaaattg aggttatcct gaaaaacgcc 180

attgtctaca atccatgta cgagaatttc tccaccagct tctggattcg catcccgaaa 240

tacttcaaca gcattagcct gaacaacgag tatactatca tcaactgtat ggagaacaac 300

agcgggttga aggtgtctct gaactatggt gagatcattt ggaccttgca ggacacccaa 360

gagatcaagc agcgcgtcgt gttcaagtac tctcaaatga tcaacatttc cgattacatt 420

aatcgttggg tcttcgtgac cattacgaat aaccgtctga ataacagcaa gatttacatc 480

aatggtcgct tgatcgatca gaaaccgatt agcaacctgg gtaatatcca cgcaagcaac 540

aacattatgt tcaaattgga cggttgccgc gataccatc gttatatctg gatcaagtat 600

ttcaacctgt ttgataaaga actgaatgag aaggagatca aagatttgta tgacaaccaa 660

tctaacacgc gcattttgaa ggacttctgg ggcgattatc tgcaatacga taagccgtac 720

tatatgctga acctggttga tccgaacaaa tatgtggatg tcaataatgt gggatttcgt 780

ggttacatgt atttgaaggg tccgcgtggc agcgttatga cgaccaacat ttacctgaac 840

tctagcctgt accgtggtag gaaattcatc attaagaaat atgccagcgg caacaaagat 900

aacattgtgc gtaataacga tcgtgtctac atcaacgtgg tcgtgaagaa taaagagtac 960

cgtctggcga ccaacgcttc gcaggcgggt gttgagaaaa ttctgagcgc gttggagatc 1020

cctgatgtcg gtaatctgag ccaagtctg gttatgaaga gcaagaacga ccagggtatc 1080

actaacaagt gcaagatgaa cctgcaagac aacaatggta acgacatcgg ctttattggt 1140

tacaacacgt tcaacaatat tgctaaactg gtagcgagca attggtacaa tcgtcagatt 1200

gagcgcagca gccgtactca tggctgtagc tgggagttaa tcccggtcga tgatggttgg 1260

ggcgaacgtc cgtgcacca tcaccatcac cat 1293

<210> 50

<211> 431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rHC/A Variant Y1117V F1252Y H1253K L1278H
(His-tagged)

<400> 50

Met Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu

35 40 45

Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn

50 55 60

Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys

65						70						75						80	
Tyr	Phe	Asn	Ser	Ile	Ser	Leu	Asn	Asn	Glu	Tyr	Thr	Ile	Ile	Asn	Cys				
					85					90					95				
Met	Glu	Asn	Asn	Ser	Gly	Trp	Lys	Val	Ser	Leu	Asn	Tyr	Gly	Glu	Ile				
					100					105					110				
Ile	Trp	Thr	Leu	Gln	Asp	Thr	Gln	Glu	Ile	Lys	Gln	Arg	Val	Val	Phe				
					115					120					125				
Lys	Tyr	Ser	Gln	Met	Ile	Asn	Ile	Ser	Asp	Tyr	Ile	Asn	Arg	Trp	Ile				
					130					135					140				
Phe	Val	Thr	Ile	Thr	Asn	Asn	Arg	Leu	Asn	Asn	Ser	Lys	Ile	Tyr	Ile				
145					150					155					160				
Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	Asp	Gln	Lys	Pro	Ile	Ser	Asn	Leu	Gly	Asn	Ile				
					165					170					175				
His	Ala	Ser	Asn	Asn	Ile	Met	Phe	Lys	Leu	Asp	Gly	Cys	Arg	Asp	Thr				
					180					185					190				
His	Arg	Tyr	Ile	Trp	Ile	Lys	Tyr	Phe	Asn	Leu	Phe	Asp	Lys	Glu	Leu				
					195					200					205				
Asn	Glu	Lys	Glu	Ile	Lys	Asp	Leu	Tyr	Asp	Asn	Gln	Ser	Asn	Ser	Gly				
210					215					220									
Ile	Leu	Lys	Asp	Phe	Trp	Gly	Asp	Tyr	Leu	Gln	Tyr	Asp	Lys	Pro	Tyr				
225					230					235					240				
Tyr	Met	Leu	Asn	Leu	Val	Asp	Pro	Asn	Lys	Tyr	Val	Asp	Val	Asn	Asn				
					245					250					255				
Val	Gly	Ile	Arg	Gly	Tyr	Met	Tyr	Leu	Lys	Gly	Pro	Arg	Gly	Ser	Val				
					260					265					270				
Met	Thr	Thr	Asn	Ile	Tyr	Leu	Asn	Ser	Ser	Leu	Tyr	Arg	Gly	Thr	Lys				
					275					280					285				
Phe	Ile	Ile	Lys	Lys	Tyr	Ala	Ser	Gly	Asn	Lys	Asp	Asn	Ile	Val	Arg				
290					295					300									
Asn	Asn	Asp	Arg	Val	Tyr	Ile	Asn	Val	Val	Val	Lys	Asn	Lys	Glu	Tyr				
305					310					315					320				

Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile Leu Ser
325 330 335

Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser Gln Val Val Val Met
340 345 350

Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile Thr Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu
355 360 365

Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile Gly Tyr Lys Gln Phe
370 375 380

Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile
385 390 395 400

Glu Arg Ser Ser Arg Thr His Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val
405 410 415

Asp Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu His His His His His His
420 425 430

<210> 51
<211> 1296
<212> PRT
<213> Clostridium botulinum
<400> 51

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly
1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Val Gly Gln Met Gln Pro
20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg
35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu
50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr
65 70 75 80

Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu Phe Glu
85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100	105	110	
Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys			
115	120	125	
Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr			
130	135	140	
Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile			
145	150	155	160
Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr			
165	170	175	
Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe			
180	185	190	
Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu			
195	200	205	
Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu			
210	215	220	
Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn			
225	230	235	240
Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu			
245	250	255	
Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys			
260	265	270	
Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn			
275	280	285	
Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val			
290	295	300	
Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys			
305	310	315	320
Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu			
325	330	335	
Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp			
340	345	350	

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
 355 360 365

 Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
 370 375 380
 Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
 385 390 395 400
 Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
 405 410 415
 Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
 420 425 430

 Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
 435 440 445
 Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 450 455 460
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 465 470 475 480
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 485 490 495

 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 500 505 510
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 515 520 525
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 530 535 540
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 545 550 555 560

 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 565 570 575
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 580 585 590
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu

595 600 605
Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
610 615 620

Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
625 630 635 640
Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
645 650 655
Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
660 665 670
Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
675 680 685

Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
690 695 700
Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
705 710 715 720
Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
725 730 735
Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
740 745 750

Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
755 760 765
Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
770 775 780
Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
785 790 795 800
Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
805 810 815

Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
820 825 830
Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
850 855 860
Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn
865 870 875 880

Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser
885 890 895
Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn
900 905 910
Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu
915 920 925
Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser
930 935 940

Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn
945 950 955 960
Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val
965 970 975
Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu
980 985 990
Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser
995 1000 1005

Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg
1010 1015 1020
Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln
1025 1030 1035
Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile
1040 1045 1050
Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp
1055 1060 1065

Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu
1070 1075 1080
Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys

1085	1090	1095
Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu	Gln Tyr Asp Lys Pro	Tyr Tyr Met
1100	1105	1110
Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn	Lys Tyr Val Asp Val	Asn Asn Val
1115	1120	1125
Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr	Leu Lys Gly Pro Arg	Gly Ser Val
1130	1135	1140
Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu	Asn Ser Ser Leu Tyr	Arg Gly Thr
1145	1150	1155
Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr	Ala Ser Gly Asn Lys	Asp Asn Ile
1160	1165	1170
Val Arg Asn Asn Asp Arg Val	Tyr Ile Asn Val Val	Val Lys Asn
1175	1180	1185
Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr	Asn Ala Ser Gln Ala	Gly Val Glu
1190	1195	1200
Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu	Ile Pro Asp Val Gly	Asn Leu Ser
1205	1210	1215
Gln Val Val Val Met Lys Ser	Lys Asn Asp Gln Gly	Ile Thr Asn
1220	1225	1230
Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln	Asp Asn Asn Gly Asn	Asp Ile Gly
1235	1240	1245
Phe Ile Gly Phe His Gln Phe	Asn Asn Ile Ala Lys	Leu Val Ala
1250	1255	1260
Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln	Ile Glu Arg Ser Ser	Arg Thr Leu
1265	1270	1275
Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile	Pro Val Asp Asp Gly	Trp Gly Glu
1280	1285	1290
Arg Pro Leu		
1295		
<210>	52	
<211>	1291	
<212>	PRT	

<213> Clostridium botulinum

<400> 52

Met Pro Val Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Ile Asp Asn

1 5 10 15
Asn Asn Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Phe Ala Arg Gly Thr Gly Arg

20 25 30
Tyr Tyr Lys Ala Phe Lys Ile Thr Asp Arg Ile Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45
Arg Tyr Thr Phe Gly Tyr Lys Pro Glu Asp Phe Asn Lys Ser Ser Gly

50 55 60
Ile Phe Asn Arg Asp Val Cys Glu Tyr Tyr Asp Pro Asp Tyr Leu Asn

65 70 75 80
Thr Asn Asp Lys Lys Asn Ile Phe Leu Gln Thr Met Ile Lys Leu Phe

85 90 95
Asn Arg Ile Lys Ser Lys Pro Leu Gly Glu Lys Leu Leu Glu Met Ile

100 105 110
Ile Asn Gly Ile Pro Tyr Leu Gly Asp Arg Arg Val Pro Leu Glu Glu

115 120 125
Phe Asn Thr Asn Ile Ala Ser Val Thr Val Asn Lys Leu Ile Ser Asn

130 135 140
Pro Gly Glu Val Glu Arg Lys Lys Gly Ile Phe Ala Asn Leu Ile Ile

145 150 155 160
Phe Gly Pro Gly Pro Val Leu Asn Glu Asn Glu Thr Ile Asp Ile Gly

165 170 175
Ile Gln Asn His Phe Ala Ser Arg Glu Gly Phe Gly Gly Ile Met Gln

180 185 190
Met Lys Phe Cys Pro Glu Tyr Val Ser Val Phe Asn Asn Val Gln Glu

195 200 205
Asn Lys Gly Ala Ser Ile Phe Asn Arg Arg Gly Tyr Phe Ser Asp Pro

210 215 220
Ala Leu Ile Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His Gly Leu Tyr

225 230 235 240
 Gly Ile Lys Val Asp Asp Leu Pro Ile Val Pro Asn Glu Lys Lys Phe
 245 250 255
 Phe Met Gln Ser Thr Asp Ala Ile Gln Ala Glu Glu Leu Tyr Thr Phe

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

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

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

 450 455 460
 Asp Asp Leu Ser Lys Asn Glu Arg Ile Glu Tyr Asn Thr Gln Ser Asn
 465 470 475 480

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

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

 770 775 780
 Lys Lys Met Ile Pro Leu Ala Val Glu Lys Leu Leu Asp Phe Asp Asn
 785 790 795 800
 Thr Leu Lys Lys Asn Leu Leu Asn Tyr Ile Asp Glu Asn Lys Leu Tyr
 805 810 815
 Leu Ile Gly Ser Ala Glu Tyr Glu Lys Ser Lys Val Asn Lys Tyr Leu
 820 825 830
 Lys Thr Ile Met Pro Phe Asp Leu Ser Ile Tyr Thr Asn Asp Thr Ile

 835 840 845
 Leu Ile Glu Met Phe Asn Lys Tyr Asn Ser Glu Ile Leu Asn Asn Ile
 850 855 860
 Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp Asn Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly
 865 870 875 880
 Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr Asp Gly Val Glu Leu Asn Asp Lys
 885 890 895
 Asn Gln Phe Lys Leu Thr Ser Ser Ala Asn Ser Lys Ile Arg Val Thr

 900 905 910
 Gln Asn Gln Asn Ile Ile Phe Asn Ser Val Phe Leu Asp Phe Ser Val
 915 920 925
 Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn
 930 935 940
 Tyr Ile His Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser
 945 950 955 960
 Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly Asn Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile

 965 970 975

Asp Ile Asn Gly Lys Thr Lys Ser Val Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg
980 985 990

Glu Asp Ile Ser Glu Tyr Ile Asn Arg Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr
995 1000 1005

Asn Asn Leu Asn Asn Ala Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu
1010 1015 1020

Ser Asn Thr Asp Ile Lys Asp Ile Arg Glu Val Ile Ala Asn Gly
1025 1030 1035

Glu Ile Ile Phe Lys Leu Asp Gly Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe
1040 1045 1050

Ile Trp Met Lys Tyr Phe Ser Ile Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln
1055 1060 1065

Ser Asn Ile Glu Glu Arg Tyr Lys Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr
1070 1075 1080

Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Pro Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr
1085 1090 1095

Tyr Met Phe Asn Ala Gly Asn Lys Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys
1100 1105 1110

Lys Asp Ser Pro Val Gly Glu Ile Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn
1115 1120 1125

Gln Asn Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu
1130 1135 1140

Lys Phe Ile Ile Arg Arg Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp
1145 1150 1155

Asp Ile Val Arg Lys Glu Asp Tyr Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn
1160 1165 1170

Leu Asn Gln Glu Trp Arg Val Tyr Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys
1175 1180 1185

Glu Glu Glu Lys Leu Phe Leu Ala Pro Ile Ser Asp Ser Asp Glu
1190 1195 1200

Phe Tyr Asn Thr Ile Gln Ile Lys Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr

1205 1210 1215
 Tyr Ser Cys Gln Leu Leu Phe Lys Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp
 1220 1225 1230
 Glu Ile Gly Leu Ile Gly Ile His Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile
 1235 1240 1245
 Val Phe Glu Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr
 1250 1255 1260
 Leu Lys Glu Val Lys Arg Lys Pro Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys

 1265 1270 1275
 Asn Trp Gln Phe Ile Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr Glu
 1280 1285 1290
 <210> 53
 <211> 1291
 <212> PRT
 <213> Clostridium botulinum
 <400> 53
 Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Asn Tyr Ser Asp Pro Val Asp Asn
 1 5 10 15
 Lys Asn Ile Leu Tyr Leu Asp Thr His Leu Asn Thr Leu Ala Asn Glu
 20 25 30

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

 Ile Asn Ser Arg Glu Ile Gly Glu Glu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser Thr
 100 105 110
 Asp Ile Pro Phe Pro Gly Asn Asn Asn Thr Pro Ile Asn Thr Phe Asp
 115 120 125

Phe Asp Val Asp Phe Asn Ser Val Asp Val Lys Thr Arg Gln Gly Asn
 130 135 140
 Asn Trp Val Lys Thr Gly Ser Ile Asn Pro Ser Val Ile Ile Thr Gly
 145 150 155 160

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

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

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

 Glu Leu Thr Gln Ile Phe Thr Glu Phe Asn Tyr Ala Lys Ile Tyr Asn
 355 360 365
 Val Gln Asn Arg Lys Ile Tyr Leu Ser Asn Val Tyr Thr Pro Val Thr

370 375 380
 Ala Asn Ile Leu Asp Asp Asn Val Tyr Asp Ile Gln Asn Gly Phe Asn
 385 390 395 400
 Ile Pro Lys Ser Asn Leu Asn Val Leu Phe Met Gly Gln Asn Leu Ser
 405 410 415

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

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

 Asn Ser Tyr Tyr Tyr Leu Glu Ser Gln Lys Leu Ser Asp Asn Val Glu
 545 550 555 560
 Asp Phe Thr Phe Thr Arg Ser Ile Glu Glu Ala Leu Asp Asn Ser Ala
 565 570 575
 Lys Val Tyr Thr Tyr Phe Pro Thr Leu Ala Asn Lys Val Asn Ala Gly
 580 585 590
 Val Gln Gly Gly Leu Phe Leu Met Trp Ala Asn Asp Val Val Glu Asp
 595 600 605

 Phe Thr Thr Asn Ile Leu Arg Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp
 610 615 620

Val Ser Ala Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Ser Asn
625 630 635 640
Ser Val Arg Arg Gly Asn Phe Thr Glu Ala Phe Ala Val Thr Gly Val
645 650 655
Thr Ile Leu Leu Glu Ala Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly
660 665 670
Ala Phe Val Ile Tyr Ser Lys Val Gln Glu Arg Asn Glu Ile Ile Lys
675 680 685
Thr Ile Asp Asn Cys Leu Glu Gln Arg Ile Lys Arg Trp Lys Asp Ser
690 695 700
Tyr Glu Trp Met Met Gly Thr Trp Leu Ser Arg Ile Ile Thr Gln Phe
705 710 715 720
Asn Asn Ile Ser Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Asn Tyr Gln Ala Gly
725 730 735
Ala Ile Lys Ala Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser
740 745 750
Asp Lys Glu Asn Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu
755 760 765
Asp Val Lys Ile Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn Lys Phe Ile Arg
770 775 780
Glu Cys Ser Val Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile
785 790 795 800
Asp Glu Leu Asn Glu Phe Asp Arg Asn Thr Lys Ala Lys Leu Ile Asn
805 810 815
Leu Ile Asp Ser His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Lys Leu
820 825 830
Lys Ala Lys Val Asn Asn Ser Phe Gln Asn Thr Ile Pro Phe Asn Ile
835 840 845
Phe Ser Tyr Thr Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr
850 855 860
Phe Asn Asn Ile Asn Asp Ser Lys Ile Leu Ser Leu Gln Asn Arg Lys

865 870 875 880
 Asn Thr Leu Val Asp Thr Ser Gly Tyr Asn Ala Glu Val Ser Glu Glu
 885 890 895
 Gly Asp Val Gln Leu Asn Pro Ile Phe Pro Phe Asp Phe Lys Leu Gly
 900 905 910
 Ser Ser Gly Glu Asp Arg Gly Lys Val Ile Val Thr Gln Asn Glu Asn
 915 920 925

 Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Ser Phe Ser Ile Ser Phe Trp Ile
 930 935 940
 Arg Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn Leu Pro Gly Tyr Thr Ile Ile Asp
 945 950 955 960
 Ser Val Lys Asn Asn Ser Gly Trp Ser Ile Gly Ile Ile Ser Asn Phe
 965 970 975
 Leu Val Phe Thr Leu Lys Gln Asn Glu Asp Ser Glu Gln Ser Ile Asn
 980 985 990

 Phe Ser Tyr Asp Ile Ser Asn Asn Ala Pro Gly Tyr Asn Lys Trp Phe
 995 1000 1005
 Phe Val Thr Val Thr Asn Asn Met Met Gly Asn Met Lys Ile Tyr
 1010 1015 1020
 Ile Asn Gly Lys Leu Ile Asp Thr Ile Lys Val Lys Glu Leu Thr
 1025 1030 1035
 Gly Ile Asn Phe Ser Lys Thr Ile Thr Phe Glu Ile Asn Lys Ile
 1040 1045 1050

 Pro Asp Thr Gly Leu Ile Thr Ser Asp Ser Asp Asn Ile Asn Met
 1055 1060 1065
 Trp Ile Arg Asp Phe Tyr Ile Phe Ala Lys Glu Leu Asp Gly Lys
 1070 1075 1080
 Asp Ile Asn Ile Leu Phe Asn Ser Leu Gln Tyr Thr Asn Val Val
 1085 1090 1095
 Lys Asp Tyr Trp Gly Asn Asp Leu Arg Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr
 1100 1105 1110

Met Val Asn Ile Asp Tyr Leu Asn Arg Tyr Met Tyr Ala Asn Ser
 1115 1120 1125
 Arg Gln Ile Val Phe Asn Thr Arg Arg Asn Asn Asn Asp Phe Asn
 1130 1135 1140
 Glu Gly Tyr Lys Ile Ile Ile Lys Arg Ile Arg Gly Asn Thr Asn
 1145 1150 1155
 Asp Thr Arg Val Arg Gly Gly Asp Ile Leu Tyr Phe Asp Met Thr
 1160 1165 1170

Ile Asn Asn Lys Ala Tyr Asn Leu Phe Met Lys Asn Glu Thr Met
 1175 1180 1185
 Tyr Ala Asp Asn His Ser Thr Glu Asp Ile Tyr Ala Ile Gly Leu
 1190 1195 1200
 Arg Glu Gln Thr Lys Asp Ile Asn Asp Asn Ile Ile Phe Gln Ile
 1205 1210 1215
 Gln Pro Met Asn Asn Thr Tyr Tyr Tyr Ala Ser Gln Ile Phe Lys
 1220 1225 1230

Ser Asn Phe Asn Gly Glu Asn Ile Ser Gly Ile Cys Ser Ile Gly
 1235 1240 1245
 Thr Tyr Arg Phe Arg Leu Gly Gly Asp Trp Tyr Arg His Asn Tyr
 1250 1255 1260
 Leu Val Pro Thr Val Lys Gln Gly Asn Tyr Ala Ser Leu Leu Glu
 1265 1270 1275
 Ser Thr Ser Thr His Trp Gly Phe Val Pro Val Ser Glu
 1280 1285 1290

<210>

54

<211> 1276

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 54

Met Thr Trp Pro Val Lys Asp Phe Asn Tyr Ser Asp Pro Val Asn Asp
 1 5 10 15
 Asn Asp Ile Leu Tyr Leu Arg Ile Pro Gln Asn Lys Leu Ile Thr Thr

20 25 30
 Pro Val Lys Ala Phe Met Ile Thr Gln Asn Ile Trp Val Ile Pro Glu
 35 40 45
 Arg Phe Ser Ser Asp Thr Asn Pro Ser Leu Ser Lys Pro Pro Arg Pro

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

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

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

 245 250 255
 Phe Phe Ser Gln Asp Gly Pro Asn Val Gln Phe Glu Glu Leu Tyr Thr
 260 265 270

Phe Gly Gly Leu Asp Val Glu Ile Ile Pro Gln Ile Glu Arg Ser Gln
 275 280 285
 Leu Arg Glu Lys Ala Leu Gly His Tyr Lys Asp Ile Ala Lys Arg Leu
 290 295 300
 Asn Asn Ile Asn Lys Thr Ile Pro Ser Ser Trp Ile Ser Asn Ile Asp

 305 310 315 320
 Lys Tyr Lys Lys Ile Phe Ser Glu Lys Tyr Asn Phe Asp Lys Asp Asn
 325 330 335
 Thr Gly Asn Phe Val Val Asn Ile Asp Lys Phe Asn Ser Leu Tyr Ser
 340 345 350
 Asp Leu Thr Asn Val Met Ser Glu Val Val Tyr Ser Ser Gln Tyr Asn
 355 360 365
 Val Lys Asn Arg Thr His Tyr Phe Ser Arg His Tyr Leu Pro Val Phe

 370 375 380
 Ala Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ile Tyr Thr Ile Arg Asp Gly Phe Asn
 385 390 395 400
 Leu Thr Asn Lys Gly Phe Asn Ile Glu Asn Ser Gly Gln Asn Ile Glu
 405 410 415
 Arg Asn Pro Ala Leu Gln Lys Leu Ser Ser Glu Ser Val Val Asp Leu
 420 425 430
 Phe Thr Lys Val Cys Leu Arg Leu Thr Lys Asn Ser Arg Asp Asp Ser

 435 440 445
 Thr Cys Ile Lys Val Lys Asn Asn Arg Leu Pro Tyr Val Ala Asp Lys
 450 455 460
 Asp Ser Ile Ser Gln Glu Ile Phe Glu Asn Lys Ile Ile Thr Asp Glu
 465 470 475 480
 Thr Asn Val Gln Asn Tyr Ser Asp Lys Phe Ser Leu Asp Glu Ser Ile
 485 490 495
 Leu Asp Gly Gln Val Pro Ile Asn Pro Glu Ile Val Asp Pro Leu Leu

 500 505 510
 Pro Asn Val Asn Met Glu Pro Leu Asn Leu Pro Gly Glu Glu Ile Val

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

 565 570 575
 Phe Leu Pro Ser Leu Ala Glu Lys Val Asn Lys Gly Val Gln Ala Gly
 580 585 590
 Leu Phe Leu Asn Trp Ala Asn Glu Val Val Glu Asp Phe Thr Thr Asn
 595 600 605
 Ile Met Lys Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ile Ser Asp Val Ser Val Ile
 610 615 620
 Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Gly Asn Ser Ala Leu Arg

 625 630 635 640
 Gly Asn Phe Asn Gln Ala Phe Ala Thr Ala Gly Val Ala Phe Leu Leu
 645 650 655
 Glu Gly Phe Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ala Leu Gly Val Phe Thr Phe
 660 665 670
 Tyr Ser Ser Ile Gln Glu Arg Glu Lys Ile Ile Lys Thr Ile Glu Asn
 675 680 685
 Cys Leu Glu Gln Arg Val Lys Arg Trp Lys Asp Ser Tyr Gln Trp Met

 690 695 700
 Val Ser Asn Trp Leu Ser Arg Ile Thr Thr Gln Phe Asn His Ile Asn
 705 710 715 720
 Tyr Gln Met Tyr Asp Ser Leu Ser Tyr Gln Ala Asp Ala Ile Lys Ala
 725 730 735
 Lys Ile Asp Leu Glu Tyr Lys Lys Tyr Ser Gly Ser Asp Lys Glu Asn
 740 745 750
 Ile Lys Ser Gln Val Glu Asn Leu Lys Asn Ser Leu Asp Val Lys Ile

 755 760 765

Ser Glu Ala Met Asn Asn Ile Asn Lys Phe Ile Arg Glu Cys Ser Val
770 775 780

Thr Tyr Leu Phe Lys Asn Met Leu Pro Lys Val Ile Asp Glu Leu Asn
785 790 795 800

Lys Phe Asp Leu Arg Thr Lys Thr Glu Leu Ile Asn Leu Ile Asp Ser
805 810 815

His Asn Ile Ile Leu Val Gly Glu Val Asp Arg Leu Lys Ala Lys Val
820 825 830

Asn Glu Ser Phe Glu Asn Thr Met Pro Phe Asn Ile Phe Ser Tyr Thr
835 840 845

Asn Asn Ser Leu Leu Lys Asp Ile Ile Asn Glu Tyr Phe Asn Ser Ile
850 855 860

Asn Asp Ser Lys Ile Leu Ser Leu Gln Asn Lys Lys Asn Ala Leu Val
865 870 875 880

Asp Thr Ser Gly Tyr Asn Ala Glu Val Arg Val Gly Asp Asn Val Gln
885 890 895

Leu Asn Thr Ile Tyr Thr Asn Asp Phe Lys Leu Ser Ser Ser Gly Asp
900 905 910

Lys Ile Ile Val Asn Leu Asn Asn Asn Ile Leu Tyr Ser Ala Ile Tyr
915 920 925

Glu Asn Ser Ser Val Ser Phe Trp Ile Lys Ile Ser Lys Asp Leu Thr
930 935 940

Asn Ser His Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Ser Ile Glu Gln Asn Ser
945 950 955 960

Gly Trp Lys Leu Cys Ile Arg Asn Gly Asn Ile Glu Trp Ile Leu Gln
965 970 975

Asp Val Asn Arg Lys Tyr Lys Ser Leu Ile Phe Asp Tyr Ser Glu Ser
980 985 990

Leu Ser His Thr Gly Tyr Thr Asn Lys Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr
995 1000 1005

Asn Asn Ile Met Gly Tyr Met Lys Leu Tyr Ile Asn Gly Glu Leu

1010	1015	1020
Lys Gln Ser Gln Lys Ile Glu	Asp Leu Asp Glu Val	Lys Leu Asp
1025	1030	1035
Lys Thr Ile Val Phe Gly Ile	Asp Glu Asn Ile Asp	Glu Asn Gln
1040	1045	1050
Met Leu Trp Ile Arg Asp Phe	Asn Ile Phe Ser Lys	Glu Leu Ser
1055	1060	1065
Asn Glu Asp Ile Asn Ile Val	Tyr Glu Gly Gln Ile	Leu Arg Asn

1070	1075	1080
Val Ile Lys Asp Tyr Trp Gly	Asn Pro Leu Lys Phe	Asp Thr Glu
1085	1090	1095
Tyr Tyr Ile Ile Asn Asp Asn	Tyr Ile Asp Arg Tyr	Ile Ala Pro
1100	1105	1110
Glu Ser Asn Val Leu Val Leu	Val Gln Tyr Pro Asp	Arg Ser Lys
1115	1120	1125
Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Ile	Thr Ile Lys Ser Val	Ser Asp Lys

1130	1135	1140
Asn Pro Tyr Ser Arg Ile Leu	Asn Gly Asp Asn Ile	Ile Leu His
1145	1150	1155
Met Leu Tyr Asn Ser Arg Lys	Tyr Met Ile Ile Arg	Asp Thr Asp
1160	1165	1170
Thr Ile Tyr Ala Thr Gln Gly	Gly Glu Cys Ser Gln	Asn Cys Val
1175	1180	1185
Tyr Ala Leu Lys Leu Gln Ser	Asn Leu Gly Asn Tyr	Gly Ile Gly

1190	1195	1200
Ile Phe Ser Ile Lys Asn Ile	Val Ser Lys Asn Lys	Tyr Cys Ser
1205	1210	1215
Gln Ile Phe Ser Ser Phe Arg	Glu Asn Thr Met Leu	Leu Ala Asp
1220	1225	1230
Ile Tyr Lys Pro Trp Arg Phe	Ser Phe Lys Asn Ala	Tyr Thr Pro
1235	1240	1245

Val Ala Val Thr Asn Tyr Glu Thr Lys Leu Leu Ser Thr Ser Ser

1250 1255 1260

Phe Trp Lys Phe Ile Ser Arg Asp Pro Gly Trp Val Glu

1265 1270 1275

<210> 55

<211> 1251

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 55

Met Pro Lys Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp Arg

1 5 10 15

Thr Ile Leu Tyr Ile Lys Pro Gly Gly Cys Gln Glu Phe Tyr Lys Ser

20 25 30

Phe Asn Ile Met Lys Asn Ile Trp Ile Ile Pro Glu Arg Asn Val Ile

35 40 45

Gly Thr Thr Pro Gln Asp Phe His Pro Pro Thr Ser Leu Lys Asn Gly

50 55 60

Asp Ser Ser Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Gln Ser Asp Glu Glu Lys

65 70 75 80

Asp Arg Phe Leu Lys Ile Val Thr Lys Ile Phe Asn Arg Ile Asn Asn

85 90 95

Asn Leu Ser Gly Gly Ile Leu Leu Glu Glu Leu Ser Lys Ala Asn Pro

100 105 110

Tyr Leu Gly Asn Asp Asn Thr Pro Asp Asn Gln Phe His Ile Gly Asp

115 120 125

Ala Ser Ala Val Glu Ile Lys Phe Ser Asn Gly Ser Gln Asp Ile Leu

130 135 140

Leu Pro Asn Val Ile Ile Met Gly Ala Glu Pro Asp Leu Phe Glu Thr

145 150 155 160

Asn Ser Ser Asn Ile Ser Leu Arg Asn Asn Tyr Met Pro Ser Asn His

165 170 175

Arg Phe Gly Ser Ile Ala Ile Val Thr Phe Ser Pro Glu Tyr Ser Phe
180 185 190

Arg Phe Asn Asp Asn Cys Met Asn Glu Phe Ile Gln Asp Pro Ala Leu
195 200 205

Thr Leu Met His Glu Leu Ile His Ser Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala
210 215 220

Lys Gly Ile Thr Thr Lys Tyr Thr Ile Thr Gln Lys Gln Asn Pro Leu
225 230 235 240

Ile Thr Asn Ile Arg Gly Thr Asn Ile Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly
245 250 255

Gly Thr Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Gln Ser Asn Asp Ile Tyr
260 265 270

Thr Asn Leu Leu Ala Asp Tyr Lys Lys Ile Ala Ser Lys Leu Ser Lys
275 280 285

Val Gln Val Ser Asn Pro Leu Leu Asn Pro Tyr Lys Asp Val Phe Glu
290 295 300

Ala Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asp Ala Ser Gly Ile Tyr Ser Val Asn
305 310 315 320

Ile Asn Lys Phe Asn Asp Ile Phe Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr Glu
325 330 335

Phe Asp Leu Arg Thr Lys Phe Gln Val Lys Cys Arg Gln Thr Tyr Ile
340 345 350

Gly Gln Tyr Lys Tyr Phe Lys Leu Ser Asn Leu Leu Asn Asp Ser Ile
355 360 365

Tyr Asn Ile Ser Glu Gly Tyr Asn Ile Asn Asn Leu Lys Val Asn Phe
370 375 380

Arg Gly Gln Asn Ala Asn Leu Asn Pro Arg Ile Ile Thr Pro Ile Thr
385 390 395 400

Gly Arg Gly Leu Val Lys Lys Ile Ile Arg Phe Cys Lys Asn Ile Val
405 410 415

Ser Val Lys Gly Ile Arg Lys Ser Ile Cys Ile Glu Ile Asn Asn Gly

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

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

 Leu Leu Glu Gln Pro Lys Ile Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Glu Phe Ile
 545 550 555 560
 Asn Asn Val Asn Lys Pro Val Gln Ala Ala Leu Phe Val Ser Trp Ile
 565 570 575
 Gln Gln Val Leu Val Asp Phe Thr Thr Glu Ala Asn Gln Lys Ser Thr
 580 585 590
 Val Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Ile Val Val Pro Tyr Ile Gly Leu
 595 600 605

 Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Ala Gln Lys Gly Asn Phe Lys Asp Ala
 610 615 620
 Leu Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Glu Pro Glu Leu
 625 630 635 640
 Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe Leu Gly Ser
 645 650 655
 Ser Asp Asn Lys Asn Lys Val Ile Lys Ala Ile Asn Asn Ala Leu Lys
 660 665 670

Glu Arg Asp Glu Lys Trp Lys Glu Val Tyr Ser Phe Ile Val Ser Asn
675 680 685

Trp Met Thr Lys Ile Asn Thr Gln Phe Asn Lys Arg Lys Glu Gln Met
690 695 700

Tyr Gln Ala Leu Gln Asn Gln Val Asn Ala Ile Lys Thr Ile Ile Glu
705 710 715 720

Ser Lys Tyr Asn Ser Tyr Thr Leu Glu Glu Lys Asn Glu Leu Thr Asn
725 730 735

Lys Tyr Asp Ile Lys Gln Ile Glu Asn Glu Leu Asn Gln Lys Val Ser
740 745 750

Ile Ala Met Asn Asn Ile Asp Arg Phe Leu Thr Glu Ser Ser Ile Ser
755 760 765

Tyr Leu Met Lys Ile Ile Asn Glu Val Lys Ile Asn Lys Leu Arg Glu
770 775 780

Tyr Asp Glu Asn Val Lys Thr Tyr Leu Leu Asn Tyr Ile Ile Gln His
785 790 795 800

Gly Ser Ile Leu Gly Glu Ser Gln Gln Glu Leu Asn Ser Met Val Thr
805 810 815

Asp Thr Leu Asn Asn Ser Ile Pro Phe Lys Leu Ser Ser Tyr Thr Asp
820 825 830

Asp Lys Ile Leu Ile Ser Tyr Phe Asn Lys Phe Phe Lys Arg Ile Lys
835 840 845

Ser Ser Ser Val Leu Asn Met Arg Tyr Lys Asn Asp Lys Tyr Val Asp
850 855 860

Thr Ser Gly Tyr Asp Ser Asn Ile Asn Ile Asn Gly Asp Val Tyr Lys
865 870 875 880

Tyr Pro Thr Asn Lys Asn Gln Phe Gly Ile Tyr Asn Asp Lys Leu Ser
885 890 895

Glu Val Asn Ile Ser Gln Asn Asp Tyr Ile Ile Tyr Asp Asn Lys Tyr
900 905 910

Lys Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile Pro Asn Tyr Asp Asn

915	920	925
Lys Ile Val Asn Val Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Arg		
930	935	940
Asp Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val Ser Leu Asn His Asn Glu Ile Ile		
945	950	955
960		
Trp Thr Phe Glu Asp Asn Arg Gly Ile Asn Gln Lys Leu Ala Phe Asn		
965	970	975
Tyr Gly Asn Ala Asn Gly Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys Trp Ile Phe		
980	985	990
Val Thr Ile Thr Asn Asp Arg Leu Gly Asp Ser Lys Leu Tyr Ile Asn		
995	1000	1005
Gly Asn Leu Ile Asp Gln Lys Ser Ile Leu Asn Leu Gly Asn Ile		
1010	1015	1020
His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe Lys Ile Val Asn Cys Ser Tyr		
1025	1030	1035
Thr Arg Tyr Ile Gly Ile Arg Tyr Phe Asn Ile Phe Asp Lys Glu		
1040	1045	1050
Leu Asp Glu Thr Glu Ile Gln Thr Leu Tyr Ser Asn Glu Pro Asn		
1055	1060	1065
Thr Asn Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu Leu Tyr Asp		
1070	1075	1080
Lys Glu Tyr Tyr Leu Leu Asn Val Leu Lys Pro Asn Asn Phe Ile		
1085	1090	1095
Asp Arg Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ile Asn Asn Ile Arg Ser		
1100	1105	1110
Thr Ile Leu Leu Ala Asn Arg Leu Tyr Ser Gly Ile Lys Val Lys		
1115	1120	1125
Ile Gln Arg Val Asn Asn Ser Ser Thr Asn Asp Asn Leu Val Arg		
1130	1135	1140
Lys Asn Asp Gln Val Tyr Ile Asn Phe Val Ala Ser Lys Thr His		
1145	1150	1155

Leu Phe Pro Leu Tyr Ala Asp Thr Ala Thr Thr Asn Lys Glu Lys
1160 1165 1170

Thr Ile Lys Ile Ser Ser Ser Gly Asn Arg Phe Asn Gln Val Val
1175 1180 1185

Val Met Asn Ser Val Gly Asn Cys Thr Met Asn Phe Lys Asn Asn
1190 1195 1200

Asn Gly Asn Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe Lys Ala Asp Thr Val
1205 1210 1215

Val Ala Ser Thr Trp Tyr Tyr Thr His Met Arg Asp His Thr Asn
1220 1225 1230

Ser Asn Gly Cys Phe Trp Asn Phe Ile Ser Glu Glu His Gly Trp
1235 1240 1245

Gln Glu Lys
1250

<210> 56

<211> 1278

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 56

Met Pro Val Val Ile Asn Ser Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Val Asn Asp
1 5 10 15

Asp Thr Ile Leu Tyr Met Gln Ile Pro Tyr Glu Glu Lys Ser Lys Lys
20 25 30

Tyr Tyr Lys Ala Phe Glu Ile Met Arg Asn Val Trp Ile Ile Pro Glu

35 40 45

Arg Asn Thr Ile Gly Thr Asp Pro Ser Asp Phe Asp Pro Pro Ala Ser
50 55 60

Leu Glu Asn Gly Ser Ser Ala Tyr Tyr Asp Pro Asn Tyr Leu Thr Thr
65 70 75 80

Asp Ala Glu Lys Asp Arg Tyr Leu Lys Thr Thr Ile Lys Leu Phe Lys
85 90 95

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

100 105 110
Tyr Ala Lys Pro Tyr Leu Gly Asn Glu His Thr Pro Ile Asn Glu Phe

115 120 125
His Pro Val Thr Arg Thr Thr Ser Val Asn Ile Lys Ser Ser Thr Asn

130 135 140
Val Lys Ser Ser Ile Ile Leu Asn Leu Leu Val Leu Gly Ala Gly Pro

145 150 155 160
Asp Ile Phe Glu Asn Ser Ser Tyr Pro Val Arg Lys Leu Met Asp Ser

165 170 175
Gly Gly Val Tyr Asp Pro Ser Asn Asp Gly Phe Gly Ser Ile Asn Ile

180 185 190
Val Thr Phe Ser Pro Glu Tyr Glu Tyr Thr Phe Asn Asp Ile Ser Gly

195 200 205
Gly Tyr Asn Ser Ser Thr Glu Ser Phe Ile Ala Asp Pro Ala Ile Ser

210 215 220
Leu Ala His Glu Leu Ile His Ala Leu His Gly Leu Tyr Gly Ala Arg

225 230 235 240
Gly Val Thr Tyr Lys Glu Thr Ile Lys Val Lys Gln Ala Pro Leu Met

245 250 255
Ile Ala Glu Lys Pro Ile Arg Leu Glu Glu Phe Leu Thr Phe Gly Gly

260 265 270
Gln Asp Leu Asn Ile Ile Thr Ser Ala Met Lys Glu Lys Ile Tyr Asn

275 280 285
Asn Leu Leu Ala Asn Tyr Glu Lys Ile Ala Thr Arg Leu Ser Arg Val

290 295 300
Asn Ser Ala Pro Pro Glu Tyr Asp Ile Asn Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe

305 310 315 320
Gln Trp Lys Tyr Gly Leu Asp Lys Asn Ala Asp Gly Ser Tyr Thr Val

325 330 335
Asn Glu Asn Lys Phe Asn Glu Ile Tyr Lys Lys Leu Tyr Ser Phe Thr

340 345 350
Glu Ile Asp Leu Ala Asn Lys Phe Lys Val Lys Cys Arg Asn Thr Tyr

355 360 365
Phe Ile Lys Tyr Gly Phe Leu Lys Val Pro Asn Leu Leu Asp Asp Asp

370 375 380
Ile Tyr Thr Val Ser Glu Gly Phe Asn Ile Gly Asn Leu Ala Val Asn

385 390 395 400
Asn Arg Gly Gln Asn Ile Lys Leu Asn Pro Lys Ile Ile Asp Ser Ile

405 410 415
Pro Asp Lys Gly Leu Val Glu Lys Ile Val Lys Phe Cys Lys Ser Val

420 425 430
Ile Pro Arg Lys Gly Thr Lys Ala Pro Pro Arg Leu Cys Ile Arg Val

435 440 445
Asn Asn Arg Glu Leu Phe Phe Val Ala Ser Glu Ser Ser Tyr Asn Glu

450 455 460
Asn Asp Ile Asn Thr Pro Lys Glu Ile Asp Asp Thr Thr Asn Leu Asn

465 470 475 480
Asn Asn Tyr Arg Asn Asn Leu Asp Glu Val Ile Leu Asp Tyr Asn Ser

485 490 495
Glu Thr Ile Pro Gln Ile Ser Asn Gln Thr Leu Asn Thr Leu Val Gln

500 505 510
Asp Asp Ser Tyr Val Pro Arg Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Ser Glu Ile

515 520 525
Glu Glu His Asn Val Val Asp Leu Asn Val Phe Phe Tyr Leu His Ala

530 535 540
Gln Lys Val Pro Glu Gly Glu Thr Asn Ile Ser Leu Thr Ser Ser Ile

545 550 555 560
Asp Thr Ala Leu Ser Glu Glu Ser Gln Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser

565 570 575
Glu Phe Ile Asn Thr Ile Asn Lys Pro Val His Ala Ala Leu Phe Ile

580 585 590

Ser Trp Ile Asn Gln Val Ile Arg Asp Phe Thr Thr Glu Ala Thr Gln
595 600 605

Lys Ser Thr Phe Asp Lys Ile Ala Asp Ile Ser Leu Val Val Pro Tyr

610 615 620

Val Gly Leu Ala Leu Asn Ile Gly Asn Glu Val Gln Lys Glu Asn Phe
625 630 635 640

Lys Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Ala Gly Ile Leu Leu Glu Phe Val
645 650 655

Pro Glu Leu Leu Ile Pro Thr Ile Leu Val Phe Thr Ile Lys Ser Phe
660 665 670

Ile Gly Ser Ser Glu Asn Lys Asn Lys Ile Ile Lys Ala Ile Asn Asn

675 680 685

Ser Leu Met Glu Arg Glu Thr Lys Trp Lys Glu Ile Tyr Ser Trp Ile
690 695 700

Val Ser Asn Trp Leu Thr Arg Ile Asn Thr Gln Phe Asn Lys Arg Lys
705 710 715 720

Glu Gln Met Tyr Gln Ala Leu Gln Asn Gln Val Asp Ala Ile Lys Thr
725 730 735

Val Ile Glu Tyr Lys Tyr Asn Asn Tyr Thr Ser Asp Glu Arg Asn Arg

740 745 750

Leu Glu Ser Glu Tyr Asn Ile Asn Asn Ile Arg Glu Glu Leu Asn Lys
755 760 765

Lys Val Ser Leu Ala Met Glu Asn Ile Glu Arg Phe Ile Thr Glu Ser
770 775 780

Ser Ile Phe Tyr Leu Met Lys Leu Ile Asn Glu Ala Lys Val Ser Lys
785 790 795 800

Leu Arg Glu Tyr Asp Glu Gly Val Lys Glu Tyr Leu Leu Asp Tyr Ile

805 810 815

Ser Glu His Arg Ser Ile Leu Gly Asn Ser Val Gln Glu Leu Asn Asp
820 825 830

Leu Val Thr Ser Thr Leu Asn Asn Ser Ile Pro Phe Glu Leu Ser Ser

835 840 845
 Tyr Thr Asn Asp Lys Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Asn Lys Leu Tyr Lys
 850 855 860
 Lys Ile Lys Asp Asn Ser Ile Leu Asp Met Arg Tyr Glu Asn Asn Lys

 865 870 875 880
 Phe Ile Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Asn Ile Ser Ile Asn Gly Asp
 885 890 895
 Val Tyr Ile Tyr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Phe Gly Ile Tyr Ser Ser
 900 905 910
 Lys Pro Ser Glu Val Asn Ile Ala Gln Asn Asn Asp Ile Ile Tyr Asn
 915 920 925
 Gly Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile Pro Lys

 930 935 940
 Tyr Phe Asn Lys Val Asn Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asp Cys
 945 950 955 960
 Ile Arg Asn Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Leu Asn Tyr Asn Lys
 965 970 975
 Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Asn Gln Lys Leu Val
 980 985 990
 Phe Asn Tyr Thr Gln Met Ile Ser Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys Trp

 995 1000 1005
 Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Gly Asn Ser Arg Ile
 1010 1015 1020
 Tyr Ile Asn Gly Asn Leu Ile Asp Glu Lys Ser Ile Ser Asn Leu
 1025 1030 1035
 Gly Asp Ile His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe Lys Ile Val Gly
 1040 1045 1050
 Cys Asn Asp Thr Arg Tyr Val Gly Ile Arg Tyr Phe Lys Val Phe

 1055 1060 1065
 Asp Thr Glu Leu Gly Lys Thr Glu Ile Glu Thr Leu Tyr Ser Asp
 1070 1075 1080

Glu Pro Asp Pro Ser Ile Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Tyr Leu
 1085 1090 1095
 Leu Tyr Asn Lys Arg Tyr Tyr Leu Leu Asn Leu Leu Arg Thr Asp
 1100 1105 1110
 Lys Ser Ile Thr Gln Asn Ser Asn Phe Leu Asn Ile Asn Gln Gln
 1115 1120 1125
 Arg Gly Val Tyr Gln Lys Pro Asn Ile Phe Ser Asn Thr Arg Leu
 1130 1135 1140
 Tyr Thr Gly Val Glu Val Ile Ile Arg Lys Asn Gly Ser Thr Asp
 1145 1150 1155
 Ile Ser Asn Thr Asp Asn Phe Val Arg Lys Asn Asp Leu Ala Tyr
 1160 1165 1170
 Ile Asn Val Val Asp Arg Asp Val Glu Tyr Arg Leu Tyr Ala Asp
 1175 1180 1185
 Ile Ser Ile Ala Lys Pro Glu Lys Ile Ile Lys Leu Ile Arg Thr
 1190 1195 1200
 Ser Asn Ser Asn Asn Ser Leu Gly Gln Ile Ile Val Met Asp Ser
 1205 1210 1215
 Ile Gly Asn Asn Cys Thr Met Asn Phe Gln Asn Asn Asn Gly Gly
 1220 1225 1230
 Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe His Ser Asn Asn Leu Val Ala Ser
 1235 1240 1245
 Ser Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Arg Lys Asn Thr Ser Ser Asn Gly
 1250 1255 1260
 Cys Phe Trp Ser Phe Ile Ser Lys Glu His Gly Trp Gln Glu Asn
 1265 1270 1275
 <210> 57
 <211> 1297
 <212> PRT
 <213> Clostridium botulinum
 <220><221> misc_feature
 <222> (7)..(7)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 57

Met Pro Val Asn Ile Lys Xaa Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Ile Asn Asn

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

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

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

195 200 205
Asn Lys Asp Thr Ser Ile Phe Ser Arg Arg Ala Tyr Phe Ala Asp Pro
210 215 220
Ala Leu Thr Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His Gly Leu Tyr

225 230 235 240
 Gly Ile Lys Ile Ser Asn Leu Pro Ile Thr Pro Asn Thr Lys Glu Phe
 245 250 255
 Phe Met Gln His Ser Asp Pro Val Gln Ala Glu Glu Leu Tyr Thr Phe

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

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

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

 450 455 460
 Asp Ser Phe Ser Lys Asp Leu Ala Lys Ala Glu Thr Ile Ala Tyr Asn
 465 470 475 480

Thr Gln Asn Asn Thr Ile Glu Asn Asn Phe Ser Ile Asp Gln Leu Ile
485 490 495

Leu Asp Asn Asp Leu Ser Ser Gly Ile Asp Leu Pro Asn Glu Asn Thr
500 505 510

Glu Pro Phe Thr Asn Phe Asp Asp Ile Asp Ile Pro Val Tyr Ile Lys
515 520 525

Gln Ser Ala Leu Lys Lys Ile Phe Val Asp Gly Asp Ser Leu Phe Glu
530 535 540

Tyr Leu His Ala Gln Thr Phe Pro Ser Asn Ile Glu Asn Leu Gln Leu
545 550 555 560

Thr Asn Ser Leu Asn Asp Ala Leu Arg Asn Asn Asn Lys Val Tyr Thr
565 570 575

Phe Phe Ser Thr Asn Leu Val Glu Lys Ala Asn Thr Val Val Gly Ala
580 585 590

Ser Leu Phe Val Asn Trp Val Lys Gly Val Ile Asp Asp Phe Thr Ser
595 600 605

Glu Ser Thr Gln Lys Ser Thr Ile Asp Lys Val Ser Asp Val Ser Ile
610 615 620

Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Val Gly Asn Glu Thr Ala
625 630 635 640

Lys Glu Asn Phe Lys Asn Ala Phe Glu Ile Gly Gly Ala Ala Ile Leu
645 650 655

Met Glu Phe Ile Pro Glu Leu Ile Val Pro Ile Val Gly Phe Phe Thr
660 665 670

Leu Glu Ser Tyr Val Gly Asn Lys Gly His Ile Ile Met Thr Ile Ser
675 680 685

Asn Ala Leu Lys Lys Arg Asp Gln Lys Trp Thr Asp Met Tyr Gly Leu
690 695 700

Ile Val Ser Gln Trp Leu Ser Thr Val Asn Thr Gln Phe Tyr Thr Ile
705 710 715 720

Lys Glu Arg Met Tyr Asn Ala Leu Asn Asn Gln Ser Gln Ala Ile Glu

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

 770 775 780
 Ile Ser Tyr Leu Met Asn Arg Met Ile Pro Leu Ala Val Lys Lys Leu
 785 790 795 800
 Lys Asp Phe Asp Asp Asn Leu Lys Arg Asp Leu Leu Glu Tyr Ile Asp
 805 810 815
 Thr Asn Glu Leu Tyr Leu Leu Asp Glu Val Asn Ile Leu Lys Ser Lys
 820 825 830
 Val Asn Arg His Leu Lys Asp Ser Ile Pro Phe Asp Leu Ser Leu Tyr

 835 840 845
 Thr Lys Asp Thr Ile Leu Ile Gln Val Phe Asn Asn Tyr Ile Ser Asn
 850 855 860
 Ile Ser Ser Asn Ala Ile Leu Ser Leu Ser Tyr Arg Gly Gly Arg Leu
 865 870 875 880
 Ile Asp Ser Ser Gly Tyr Gly Ala Thr Met Asn Val Gly Ser Asp Val
 885 890 895
 Ile Phe Asn Asp Ile Gly Asn Gly Gln Phe Lys Leu Asn Asn Ser Glu

 900 905 910
 Asn Ser Asn Ile Thr Ala His Gln Ser Lys Phe Val Val Tyr Asp Ser
 915 920 925
 Met Phe Asp Asn Phe Ser Ile Asn Phe Trp Val Arg Thr Pro Lys Tyr
 930 935 940
 Asn Asn Asn Asp Ile Gln Thr Tyr Leu Gln Asn Glu Tyr Thr Ile Ile
 945 950 955 960
 Ser Cys Ile Lys Asn Asp Ser Gly Trp Lys Val Ser Ile Lys Gly Asn

 965 970 975

Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile Asp Val Asn Ala Lys Ser Lys Ser Ile			
980	985	990	
Phe Phe Glu Tyr Ser Ile Lys Asp Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Lys			
995	1000	1005	
Trp Phe Ser Ile Thr Ile Thr Asn Asp Arg Leu Gly Asn Ala Asn			
1010	1015	1020	
Ile Tyr Ile Asn Gly Ser Leu Lys Lys Ser Glu Lys Ile Leu Asn			
1025	1030	1035	
Leu Asp Arg Ile Asn Ser Ser Asn Asp Ile Asp Phe Lys Leu Ile			
1040	1045	1050	
Asn Cys Thr Asp Thr Thr Lys Phe Val Trp Ile Lys Asp Phe Asn			
1055	1060	1065	
Ile Phe Gly Arg Glu Leu Asn Ala Thr Glu Val Ser Ser Leu Tyr			
1070	1075	1080	
Trp Ile Gln Ser Ser Thr Asn Thr Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn			
1085	1090	1095	
Pro Leu Arg Tyr Asp Thr Gln Tyr Tyr Leu Phe Asn Gln Gly Met			
1100	1105	1110	
Gln Asn Ile Tyr Ile Lys Tyr Phe Ser Lys Ala Ser Met Gly Glu			
1115	1120	1125	
Thr Ala Pro Arg Thr Asn Phe Asn Asn Ala Ala Ile Asn Tyr Gln			
1130	1135	1140	
Asn Leu Tyr Leu Gly Leu Arg Phe Ile Ile Lys Lys Ala Ser Asn			
1145	1150	1155	
Ser Arg Asn Ile Asn Asn Asp Asn Ile Val Arg Glu Gly Asp Tyr			
1160	1165	1170	
Ile Tyr Leu Asn Ile Asp Asn Ile Ser Asp Glu Ser Tyr Arg Val			
1175	1180	1185	
Tyr Val Leu Val Asn Ser Lys Glu Ile Gln Thr Gln Leu Phe Leu			
1190	1195	1200	
Ala Pro Ile Asn Asp Asp Pro Thr Phe Tyr Asp Val Leu Gln Ile			

1205 1210 1215
 Lys Lys Tyr Tyr Glu Lys Thr Thr Tyr Asn Cys Gln Ile Leu Cys
 1220 1225 1230
 Glu Lys Asp Thr Lys Thr Phe Gly Leu Phe Gly Ile Gly Lys Phe
 1235 1240 1245
 Val Lys Asp Tyr Gly Tyr Val Trp Asp Thr Tyr Asp Asn Tyr Phe
 1250 1255 1260
 Cys Ile Ser Gln Trp Tyr Leu Arg Arg Ile Ser Glu Asn Ile Asn

 1265 1270 1275
 Lys Leu Arg Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile Pro Val Asp Glu
 1280 1285 1290
 Gly Trp Thr Glu
 1295
 <210> 58
 <211> 1315
 <212> PRT
 <213> Clostridium tetani
 <400> 58
 Met Pro Ile Thr Ile Asn Asn Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Val Asn Asn
 1 5 10 15
 Asp Thr Ile Ile Met Met Glu Pro Pro Tyr Cys Lys Gly Leu Asp Ile

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

 85 90 95
 Arg Ile Lys Asn Asn Val Ala Gly Glu Ala Leu Leu Asp Lys Ile Ile
 100 105 110

Asn Ala Ile Pro Tyr Leu Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Leu Asp Lys Phe
 115 120 125
 Asp Thr Asn Ser Asn Ser Val Ser Phe Asn Leu Leu Glu Gln Asp Pro
 130 135 140
 Ser Gly Ala Thr Thr Lys Ser Ala Met Leu Thr Asn Leu Ile Ile Phe

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

 210 215 220
 Gln Asp Pro Ala Leu Leu Leu Met His Glu Leu Ile His Val Leu His
 225 230 235 240
 Gly Leu Tyr Gly Met Gln Val Ser Ser His Glu Ile Ile Pro Ser Lys
 245 250 255
 Gln Glu Ile Tyr Met Gln His Thr Tyr Pro Ile Ser Ala Glu Glu Leu
 260 265 270
 Phe Thr Phe Gly Gly Gln Asp Ala Asn Leu Ile Ser Ile Asp Ile Lys

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

 340 345 350
 Ser Ile Met Tyr Gly Phe Thr Glu Ile Glu Leu Gly Lys Lys Phe Asn

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

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

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

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

 595 600 605

Gly Ile Leu Phe Leu Gln Trp Val Arg Asp Ile Ile Asp Asp Phe Thr
610 615 620
Asn Glu Ser Ser Gln Lys Thr Thr Ile Asp Lys Ile Ser Asp Val Ser
625 630 635 640
Thr Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Ala Leu Asn Ile Val Lys Gln Gly
645 650 655
Tyr Glu Gly Asn Phe Ile Gly Ala Leu Glu Thr Thr Gly Val Val Leu
660 665 670
Leu Leu Glu Tyr Ile Pro Glu Ile Thr Leu Pro Val Ile Ala Ala Leu
675 680 685
Ser Ile Ala Glu Ser Ser Thr Gln Lys Glu Lys Ile Ile Lys Thr Ile
690 695 700
Asp Asn Phe Leu Glu Lys Arg Tyr Glu Lys Trp Ile Glu Val Tyr Lys
705 710 715 720
Leu Val Lys Ala Lys Trp Leu Gly Thr Val Asn Thr Gln Phe Gln Lys
725 730 735
Arg Ser Tyr Gln Met Tyr Arg Ser Leu Glu Tyr Gln Val Asp Ala Ile
740 745 750
Lys Lys Ile Ile Asp Tyr Glu Tyr Lys Ile Tyr Ser Gly Pro Asp Lys
755 760 765
Glu Gln Ile Ala Asp Glu Ile Asn Asn Leu Lys Asn Lys Leu Glu Glu
770 775 780
Lys Ala Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile Asn Ile Phe Met Arg Glu Ser
785 790 795 800
Ser Arg Ser Phe Leu Val Asn Gln Met Ile Asn Glu Ala Lys Lys Gln
805 810 815
Leu Leu Glu Phe Asp Thr Gln Ser Lys Asn Ile Leu Met Gln Tyr Ile
820 825 830
Lys Ala Asn Ser Lys Phe Ile Gly Ile Thr Glu Leu Lys Lys Leu Glu
835 840 845
Ser Lys Ile Asn Lys Val Phe Ser Thr Pro Ile Pro Phe Ser Tyr Ser

850 855 860
 Lys Asn Leu Asp Cys Trp Val Asp Asn Glu Glu Asp Ile Asp Val Ile
 865 870 875 880
 Leu Lys Lys Ser Thr Ile Leu Asn Leu Asp Ile Asn Asn Asp Ile Ile
 885 890 895
 Ser Asp Ile Ser Gly Phe Asn Ser Ser Val Ile Thr Tyr Pro Asp Ala
 900 905 910
 Gln Leu Val Pro Gly Ile Asn Gly Lys Ala Ile His Leu Val Asn Asn

 915 920 925
 Glu Ser Ser Glu Val Ile Val His Lys Ala Met Asp Ile Glu Tyr Asn
 930 935 940
 Asp Met Phe Asn Asn Phe Thr Val Ser Phe Trp Leu Arg Val Pro Lys
 945 950 955 960
 Val Ser Ala Ser His Leu Glu Gln Tyr Gly Thr Asn Glu Tyr Ser Ile
 965 970 975
 Ile Ser Ser Met Lys Lys His Ser Leu Ser Ile Gly Ser Gly Trp Ser

 980 985 990
 Val Ser Leu Lys Gly Asn Asn Leu Ile Trp Thr Leu Lys Asp Ser Ala
 995 1000 1005
 Gly Glu Val Arg Gln Ile Thr Phe Arg Asp Leu Pro Asp Lys Phe
 1010 1015 1020
 Asn Ala Tyr Leu Ala Asn Lys Trp Val Phe Ile Thr Ile Thr Asn
 1025 1030 1035
 Asp Arg Leu Ser Ser Ala Asn Leu Tyr Ile Asn Gly Val Leu Met

 1040 1045 1050
 Gly Ser Ala Glu Ile Thr Gly Leu Gly Ala Ile Arg Glu Asp Asn
 1055 1060 1065
 Asn Ile Thr Leu Lys Leu Asp Arg Cys Asn Asn Asn Asn Gln Tyr
 1070 1075 1080
 Val Ser Ile Asp Lys Phe Arg Ile Phe Cys Lys Ala Leu Asn Pro
 1085 1090 1095

Lys Glu Ile Glu Lys Leu Tyr Thr Ser Tyr Leu Ser Ile Thr Phe

1100

1105

1110

Leu Arg Asp Phe Trp Gly Asn Pro Leu Arg Tyr Asp Thr Glu Tyr

1115

1120

1125

Tyr Leu Ile Pro Val Ala Ser Ser Ser Lys Asp Val Gln Leu Lys

1130

1135

1140

Asn Ile Thr Asp Tyr Met Tyr Leu Thr Asn Ala Pro Ser Tyr Thr

1145

1150

1155

Asn Gly Lys Leu Asn Ile Tyr Tyr Arg Arg Leu Tyr Asn Gly Leu

1160

1165

1170

Lys Phe Ile Ile Lys Arg Tyr Thr Pro Asn Asn Glu Ile Asp Ser

1175

1180

1185

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

1190

1195

1200

Asn Asn Glu His Ile Val Gly Tyr Pro Lys Asp Gly Asn Ala Phe

1205

1210

1215

Asn Asn Leu Asp Arg Ile Leu Arg Val Gly Tyr Asn Ala Pro Gly

1220

1225

1230

Ile Pro Leu Tyr Lys Lys Met Glu Ala Val Lys Leu Arg Asp Leu

1235

1240

1245

Lys Thr Tyr Ser Val Gln Leu Lys Leu Tyr Asp Asp Lys Asn Ala

1250

1255

1260

Ser Leu Gly Leu Val Gly Thr His Asn Gly Gln Ile Gly Asn Asp

1265

1270

1275

Pro Asn Arg Asp Ile Leu Ile Ala Ser Asn Trp Tyr Phe Asn His

1280

1285

1290

Leu Lys Asp Lys Ile Leu Gly Cys Asp Trp Tyr Phe Val Pro Thr

1295

1300

1305

Asp Glu Gly Trp Thr Asn Asp

1310

1315

<210> 59

<211> 1306

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 59

Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Ile Asp Gly

1 5 10 15

Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp Lys Ile Asn

20 25 30

Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys Asn Ile Trp

35 40 45

Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn Asp Leu Asn

50 55 60

Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr Asn Pro Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu Lys Leu Leu

100 105 110

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

115 120 125

Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu Asn Asn Asn

130 135 140

Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly Pro Gly Pro

145 150 155 160

Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr Pro Ile Ser

165 170 175

Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro Phe Tyr Leu

180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro Ala Ser Thr

210 215 220
 Leu Met His Glu Leu Val His Val Thr His Asn Leu Tyr Gly Ile Ser
 225 230 235 240
 Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile Glu Thr Ser
 245 250 255
 Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr Phe Gly Gly
 260 265 270
 Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys Ile Ile Glu

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

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

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

Asn Gly Cys Ile Glu Val Glu Asn Lys Asp Leu Phe Leu Ile Ser Asn

465 470 475 480

Lys Asp Ser Leu Asn Asp Ile Asn Leu Ser Glu Glu Lys Ile Lys Pro

485 490 495

Glu Thr Thr Val Phe Phe Lys Asp Lys Leu Pro Pro Gln Asp Ile Thr

500 505 510

Leu Ser Asn Tyr Asp Phe Thr Glu Ala Asn Ser Ile Pro Ser Ile Ser

515 520 525

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

530 535 540

Asn Ser Leu Phe Glu Ile Lys Thr Ile Tyr Val Asp Lys Leu Thr Thr

545 550 555 560

Phe His Phe Leu Glu Ala Gln Asn Ile Asp Glu Ser Ile Asp Ser Ser

565 570 575

Lys Ile Arg Val Glu Leu Thr Asp Ser Val Asp Glu Ala Leu Ser Asn

580 585 590

Pro Asn Lys Val Tyr Ser Pro Phe Lys Asn Met Ser Asn Thr Ile Asn

595 600 605

Ser Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu

610 615 620

Arg Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val

625 630 635 640

Ile Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro

645 650 655

Leu Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg His Gly Asp Phe Val Gly Ala

660 665 670

Ile Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe

675 680 685

Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala

690 695 700

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

705 710 715 720
 Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly

 725 730 735
 Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala
 740 745 750
 Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys Met Asn Met Glu Phe Gln Leu
 755 760 765
 Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala
 770 775 780
 Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn Lys Ser Val Glu Gln Ala Met

 785 790 795 800
 Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr
 805 810 815
 Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu
 820 825 830
 Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile
 835 840 845
 Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg

 850 855 860
 Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu
 865 870 875 880
 Phe Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu
 885 890 895
 Val Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly
 900 905 910
 Thr Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser Asp Ile Glu Leu Ala Asp Gly

 915 920 925
 Arg Glu Asn Lys Ala Ile Lys Ile Lys Gly Ser Glu Asn Ser Thr Ile
 930 935 940
 Lys Ile Ala Met Asn Lys Tyr Leu Arg Phe Ser Ala Thr Asp Asn Phe
 945 950 955 960

Ser Ile Ser Phe Trp Ile Lys His Pro Lys Pro Thr Asn Leu Leu Asn
965 970 975

Asn Gly Ile Glu Tyr Thr Leu Val Glu Asn Phe Asn Gln Arg Gly Trp
980 985 990

Lys Ile Ser Ile Gln Asp Ser Lys Leu Ile Trp Tyr Leu Arg Asp His
995 1000 1005

Asn Asn Ser Ile Lys Ile Val Thr Pro Asp Tyr Ile Ala Phe Asn
1010 1015 1020

Gly Trp Asn Leu Ile Thr Ile Thr Asn Asn Arg Ser Lys Gly Ser
1025 1030 1035

Ile Val Tyr Val Asn Gly Ser Lys Ile Glu Glu Lys Asp Ile Ser
1040 1045 1050

Ser Ile Trp Asn Thr Glu Val Asp Asp Pro Ile Ile Phe Arg Leu
1055 1060 1065

Lys Asn Asn Arg Asp Thr Gln Ala Phe Thr Leu Leu Asp Gln Phe
1070 1075 1080

Ser Ile Tyr Arg Lys Glu Leu Asn Gln Asn Glu Val Val Lys Leu
1085 1090 1095

Tyr Asn Tyr Tyr Phe Asn Ser Asn Tyr Ile Arg Asp Ile Trp Gly
1100 1105 1110

Asn Pro Leu Gln Tyr Asn Lys Lys Tyr Tyr Leu Gln Thr Gln Asp
1115 1120 1125

Lys Pro Gly Lys Gly Leu Ile Arg Glu Tyr Trp Ser Ser Phe Gly
1130 1135 1140

Tyr Asp Tyr Val Ile Leu Ser Asp Ser Lys Thr Ile Thr Phe Pro
1145 1150 1155

Asn Asn Ile Arg Tyr Gly Ala Leu Tyr Asn Gly Ser Lys Val Leu
1160 1165 1170

Ile Lys Asn Ser Lys Lys Leu Asp Gly Leu Val Arg Asn Lys Asp
1175 1180 1185

Phe Ile Gln Leu Glu Ile Asp Gly Tyr Asn Met Gly Ile Ser Ala

1190 1195 1200
Asp Arg Phe Asn Glu Asp Thr Asn Tyr Ile Gly Thr Thr Tyr Gly

1205 1210 1215
Thr Thr His Asp Leu Thr Thr Asp Phe Glu Ile Ile Gln Arg Gln

1220 1225 1230
Glu Lys Tyr Arg Asn Tyr Cys Gln Leu Lys Thr Pro Tyr Asn Ile

1235 1240 1245
Phe His Lys Ser Gly Leu Met Ser Thr Glu Thr Ser Lys Pro Thr

1250 1255 1260
Phe His Asp Tyr Arg Asp Trp Val Tyr Ser Ser Ala Trp Tyr Phe

1265 1270 1275
Gln Asn Tyr Glu Asn Leu Asn Leu Arg Lys His Thr Lys Thr Asn

1280 1285 1290
Trp Tyr Phe Ile Pro Lys Asp Glu Gly Trp Asp Glu Asp

1295 1300 1305
<210> 60

<211> 1296

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 60

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85

90

95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100

105

110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115

120

125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130

135

140

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

145

150

155

160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165

170

175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180

185

190

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

195

200

205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu

210

215

220

Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn

225

230

235

240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu

245

250

255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys

260

265

270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn

275

280

285

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

290

295

300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys

305

310

315

320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu

325

330

335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
370 375 380

Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
420 425 430

Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
435 440 445

Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
450 455 460

Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
465 470 475 480

Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
485 490 495

Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
500 505 510

Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
515 520 525

Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
530 535 540

Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
545 550 555 560

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

Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys

580 585 590
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 595 600 605

 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 610 615 620
 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670

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

 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 740 745 750
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 755 760 765
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 785 790 795 800

 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 805 810 815
 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 820 825 830

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

835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser

850 855 860

Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn

865 870 875 880

Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser

885 890 895

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

900 905 910

Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu

915 920 925

Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser

930 935 940

Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn

945 950 955 960

Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val

965 970 975

Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu

980 985 990

Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser

995 1000 1005

Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg

1010 1015 1020

Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln

1025 1030 1035

Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile

1040 1045 1050

Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp

1055 1060 1065

Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu

1070	1075	1080
Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn	Gln Ser Asn Ser Gly	Ile Leu Lys
1085	1090	1095
Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu	Gln Tyr Asp Lys Pro	Tyr Tyr Met
1100	1105	1110
Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn	Lys Tyr Val Asp Val	Asn Asn Val
1115	1120	1125
Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr	Leu Lys Gly Pro Arg	Gly Ser Val
1130	1135	1140
Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu	Asn Ser Ser Leu Tyr	Arg Gly Thr
1145	1150	1155
Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr	Ala Ser Gly Asn Lys	Asp Asn Ile
1160	1165	1170
Val Arg Asn Asn Asp Arg Val	Tyr Ile Asn Val Val	Val Lys Asn
1175	1180	1185
Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr	Asn Ala Ser Gln Ala	Gly Val Glu
1190	1195	1200
Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu	Ile Pro Asp Val Gly	Asn Leu Ser
1205	1210	1215
Gln Val Val Val Met Lys Ser	Lys Asn Asp Gln Gly	Ile Thr Asn
1220	1225	1230
Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln	Asp Asn Asn Gly Asn	Asp Ile Gly
1235	1240	1245
Phe Ile Gly Phe His Gln Phe	Asn Asn Ile Ala Lys	Leu Val Ala
1250	1255	1260
Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln	Ile Glu Arg Ser Ser	Arg Thr Leu
1265	1270	1275
Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile	Pro Val Asp Asp Gly	Trp Gly Glu
1280	1285	1290
Arg Pro Leu		
1295		

<210> 61

<211> 1304

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of mrBoNT/AB(0)

<400> 61

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
275 280 285

Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
325 330 335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
370 375 380

Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
420 425 430

Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
435 440 445

Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe

450 455 460
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 465 470 475 480
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 485 490 495

 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 500 505 510
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 515 520 525
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 530 535 540
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 545 550 555 560

 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 565 570 575
 Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 580 585 590
 Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 595 600 605
 Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 610 615 620

 Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 675 680 685

 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
 690 695 700

Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 705 710 715 720
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 725 730 735
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 740 745 750

 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
 755 760 765
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 785 790 795 800
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 805 810 815

 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
 820 825 830
 Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
 835 840 845
 Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
 850 855 860
 Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Leu Asn Asn Ile Ile Leu Asn
 865 870 875 880

 Leu Arg Tyr Lys Asp Asn Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Ala
 885 890 895
 Lys Val Glu Val Tyr Asp Gly Val Glu Leu Asn Asp Lys Asn Gln Phe
 900 905 910
 Lys Leu Thr Ser Ser Ala Asn Ser Lys Ile Arg Val Thr Gln Asn Gln
 915 920 925
 Asn Ile Ile Phe Asn Ser Val Phe Leu Asp Phe Ser Val Ser Phe Trp
 930 935 940

 Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn Tyr Ile His

945	950	955	960
Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser Gly Trp Lys			
	965	970	975
Ile Ser Ile Arg Gly Asn Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile Asp Ile Asn			
	980	985	990
Gly Lys Thr Lys Ser Val Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg Glu Asp Ile			
	995	1000	1005
Ser Glu Tyr Ile Asn Arg Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn			
	1010	1015	1020
Leu Asn Asn Ala Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu Ser Asn			
	1025	1030	1035
Thr Asp Ile Lys Asp Ile Arg Glu Val Ile Ala Asn Gly Glu Ile			
	1040	1045	1050
Ile Phe Lys Leu Asp Gly Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe Ile Trp			
	1055	1060	1065
Met Lys Tyr Phe Ser Ile Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln Ser Asn			
	1070	1075	1080
Ile Glu Glu Arg Tyr Lys Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr Leu Lys			
	1085	1090	1095
Asp Phe Trp Gly Asn Pro Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr Met			
	1100	1105	1110
Phe Asn Ala Gly Asn Lys Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys Lys Asp			
	1115	1120	1125
Ser Pro Val Gly Glu Ile Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Asn			
	1130	1135	1140
Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu Lys Phe			
	1145	1150	1155
Ile Ile Arg Arg Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp Asp Ile			
	1160	1165	1170
Val Arg Lys Glu Asp Tyr Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn Leu Asn			
	1175	1180	1185

Gln Glu Trp Arg Val Tyr Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys Glu Glu
1190 1195 1200

Met Lys Leu Phe Leu Ala Pro Ile Tyr Asp Ser Asp Glu Phe Tyr
1205 1210 1215

Asn Thr Ile Gln Ile Lys Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr Tyr Ser
1220 1225 1230

Cys Gln Leu Leu Phe Lys Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp Glu Ile
1235 1240 1245

Gly Leu Ile Gly Ile His Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile Val Phe
1250 1255 1260

Glu Glu Tyr Lys Asp Tyr Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr Leu Lys
1265 1270 1275

Glu Val Lys Arg Lys Pro Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys Asn Trp
1280 1285 1290

Gln Phe Ile Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr Glu
1295 1300

<210> 62

<211> 1296

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of mrBoNT/A(0)

<400> 62

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly
1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro
20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg
35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu
50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr
65 70 75 80

Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu Phe Glu
85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val
100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys
115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr
130 135 140

Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile
145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr
165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe
180 185 190

Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln
210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
275 280 285

Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu

325 330 335
 Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
 340 345 350
 Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
 355 360 365
 Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr

 370 375 380
 Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
 385 390 395 400
 Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
 405 410 415
 Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
 420 425 430
 Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys

 435 440 445
 Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 450 455 460
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
 465 470 475 480
 Ile Thr Ser Asp Thr Asn Ile Glu Ala Ala Glu Glu Asn Ile Ser Leu
 485 490 495
 Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro

 500 505 510
 Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 515 520 525
 Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 530 535 540
 Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 545 550 555 560
 His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu

 565 570 575

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

 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655
 Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670
 Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 675 680 685
 Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu

 690 695 700
 Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
 705 710 715 720
 Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
 725 730 735
 Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
 740 745 750
 Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp

 755 760 765
 Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
 770 775 780
 Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
 785 790 795 800
 Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
 805 810 815
 Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly

820 825 830
 Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
 835 840 845
 Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
 850 855 860
 Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn
 865 870 875 880
 Leu Arg Tyr Glu Ser Lys His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser

 885 890 895
 Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn
 900 905 910
 Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu
 915 920 925
 Lys Lys Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser
 930 935 940
 Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Lys Ile Ser Leu Asn Asn

 945 950 955 960
 Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val
 965 970 975
 Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Lys Glu
 980 985 990
 Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser
 995 1000 1005
 Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg

 1010 1015 1020
 Leu Asn Lys Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln
 1025 1030 1035
 Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Lys Ile
 1040 1045 1050
 Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp
 1055 1060 1065

Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu

1070 1075 1080

Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys

1085 1090 1095

Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met

1100 1105 1110

Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn Val

1115 1120 1125

Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val

1130 1135 1140

Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn

1175 1180 1185

Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Lys Gly Ile Thr Asn

1220 1225 1230

Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly

1235 1240 1245

Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala

1250 1255 1260

Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu

1265 1270 1275

Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp Gly Glu

1280 1285 1290

Arg Pro Leu

1295

<210> 63

<211> 1341

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XB(0) (His-tagged)

<400> 63

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro

1 5 10 15
Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp

20 25 30
Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

35 40 45
Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn

50 55 60
Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80
Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln

85 90 95
Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu

100 105 110
Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser

115 120 125
Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu

130 135 140
Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly

145 150 155 160
Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr

165 170 175
Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro

210 215 220

Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile

245 250 255

Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr

260 265 270

Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys

275 280 285

Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg

290 295 300

Leu Asn Thr Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn

305 310 315 320

Lys Ile Pro Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala

325 330 335

Glu Phe Glu Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser

340 345 350

Asn Leu Ala Gln Arg Phe Ser Ile Leu Val Arg Lys His Tyr Leu Lys

355 360 365

Glu Arg Pro Ile Asp Pro Ile Tyr Val Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ser

370 375 380

Tyr Ser Thr Leu Glu Gly Phe Asn Ile Ser Ser Gln Gly Ser Asn Asp

385 390 395 400

Phe Gln Gly Gln Leu Leu Glu Ser Ser Tyr Phe Glu Lys Ile Glu Ser

405 410 415

Asn Ala Leu Arg Ala Phe Ile Lys Ile Cys His Lys Ala Ile Asp Gly

420 425 430

Arg Ser Leu Tyr Asn Lys Thr Leu Asp Cys Ile Glu Val Glu Asn Lys

435 440 445
Asp Leu Phe Leu Ile Ser Asn Lys Asp Ser Leu Asn Asp Ile Asn Leu

450 455 460
Ser Glu Glu Lys Ile Lys Pro Glu Thr Thr Val Phe Phe Lys Asp Lys
465 470 475 480

Leu Pro Pro Gln Asp Ile Thr Leu Ser Asn Tyr Asp Phe Thr Glu Ala
485 490 495

Asn Ser Ile Pro Ser Ile Ser Gln Gln Asn Ile Leu Glu Arg Asn Glu
500 505 510

Glu Leu Tyr Glu Pro Ile Arg Asn Ser Leu Phe Glu Ile Lys Thr Ile

515 520 525
Tyr Val Asp Lys Leu Thr Thr Phe His Phe Leu Glu Ala Gln Asn Ile

530 535 540
Asp Glu Ser Ile Asp Ser Ser Lys Ile Arg Val Glu Leu Thr Asp Ser

545 550 555 560
Val Asp Glu Ala Leu Ser Asn Pro Asn Lys Val Tyr Ser Pro Phe Lys

565 570 575
Asn Met Ser Asn Thr Ile Asn Ser Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr

580 585 590
Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp

595 600 605
Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val Ile Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala

610 615 620
Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Leu Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg

625 630 635 640
His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu

645 650 655
Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu

660 665 670
Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn

675 680 685

Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile
 690 695 700
 Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg

 705 710 715 720
 Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys
 725 730 735
 Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp
 740 745 750
 Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn
 755 760 765
 Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys

 770 775 780
 Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp
 785 790 795 800
 Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe
 805 810 815
 Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu
 820 825 830
 Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile

 835 840 845
 Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys
 850 855 860
 Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu Val Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly
 865 870 875 880
 Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly Thr Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser
 885 890 895
 Asp Ile Glu Ile Leu Asn Asn Ile Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp

 900 905 910
 Asn Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr
 915 920 925
 Asp Gly Val Glu Leu Asn Asp Lys Asn Gln Phe Lys Leu Thr Ser Ser

930 935 940
 Ala Asn Ser Lys Ile Arg Val Thr Gln Asn Gln Asn Ile Ile Phe Asn
 945 950 955 960
 Ser Val Phe Leu Asp Phe Ser Val Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys

 965 970 975
 Tyr Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn Tyr Ile His Asn Glu Tyr Thr Ile
 980 985 990
 Ile Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly
 995 1000 1005
 Asn Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile Asp Ile Asn Gly Lys Thr Lys
 1010 1015 1020
 Ser Val Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg Glu Asp Ile Ser Glu Tyr

 1025 1030 1035
 Ile Asn Arg Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Leu Asn Asn
 1040 1045 1050
 Ala Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu Ser Asn Thr Asp Ile
 1055 1060 1065
 Lys Asp Ile Arg Glu Val Ile Ala Asn Gly Glu Ile Ile Phe Lys
 1070 1075 1080
 Leu Asp Gly Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe Ile Trp Met Lys Tyr

 1085 1090 1095
 Phe Ser Ile Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln Ser Asn Ile Glu Glu
 1100 1105 1110
 Arg Tyr Lys Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr Leu Lys Asp Phe Trp
 1115 1120 1125
 Gly Asn Pro Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr Met Phe Asn Ala
 1130 1135 1140
 Gly Asn Lys Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys Lys Asp Ser Pro Val

 1145 1150 1155
 Gly Glu Ile Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Asn Ser Lys Tyr
 1160 1165 1170

Ile Asn Tyr Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu Lys Phe Ile Ile Arg
1175 1180 1185

Arg Lys Ser Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp Asp Ile Val Arg Lys
1190 1195 1200

Glu Asp Tyr Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn Leu Asn Gln Glu Trp
1205 1210 1215

Arg Val Tyr Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys Glu Glu Met Lys Leu
1220 1225 1230

Phe Leu Ala Pro Ile Tyr Asp Ser Asp Glu Phe Tyr Asn Thr Ile
1235 1240 1245

Gln Ile Lys Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr Tyr Ser Cys Gln Leu
1250 1255 1260

Leu Phe Lys Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp Glu Ile Gly Leu Ile
1265 1270 1275

Gly Ile His Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile Val Phe Glu Glu Tyr
1280 1285 1290

Lys Asp Tyr Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr Leu Lys Glu Val Lys
1295 1300 1305

Arg Lys Pro Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile
1310 1315 1320

Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr Glu His His His His His His His
1325 1330 1335

His His His
1340

<210> 64

<211> 1331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XB(0)

<400> 64

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro
1 5 10 15

Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp
 20 25 30
 Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

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

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

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

 225 230 235 240
 Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile
 245 250 255
 Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr

260 265 270
 Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys
 275 280 285
 Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg

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

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

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

 485 490 495
 Asn Ser Ile Pro Ser Ile Ser Gln Gln Asn Ile Leu Glu Arg Asn Glu
 500 505 510

Glu Leu Tyr Glu Pro Ile Arg Asn Ser Leu Phe Glu Ile Lys Thr Ile
 515 520 525
 Tyr Val Asp Lys Leu Thr Thr Phe His Phe Leu Glu Ala Gln Asn Ile
 530 535 540
 Asp Glu Ser Ile Asp Ser Ser Lys Ile Arg Val Glu Leu Thr Asp Ser
 545 550 555 560
 Val Asp Glu Ala Leu Ser Asn Pro Asn Lys Val Tyr Ser Pro Phe Lys
 565 570 575
 Asn Met Ser Asn Thr Ile Asn Ser Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr
 580 585 590
 Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp
 595 600 605
 Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val Ile Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala
 610 615 620
 Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Leu Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg
 625 630 635 640
 His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu
 645 650 655
 Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu
 660 665 670
 Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn
 675 680 685
 Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile
 690 695 700
 Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg
 705 710 715 720
 Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys
 725 730 735
 Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp
 740 745 750
 Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn

755 760 765
 Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys
 770 775 780
 Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp
 785 790 795 800
 Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe

 805 810 815
 Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu
 820 825 830
 Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile
 835 840 845
 Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys
 850 855 860
 Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu Val Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly

 865 870 875 880
 Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly Thr Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser
 885 890 895
 Asp Ile Glu Ile Leu Asn Asn Ile Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp
 900 905 910
 Asn Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr
 915 920 925
 Asp Gly Val Glu Leu Asn Asp Lys Asn Gln Phe Lys Leu Thr Ser Ser

 930 935 940
 Ala Asn Ser Lys Ile Arg Val Thr Gln Asn Gln Asn Ile Ile Phe Asn
 945 950 955 960
 Ser Val Phe Leu Asp Phe Ser Val Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys
 965 970 975
 Tyr Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn Tyr Ile His Asn Glu Tyr Thr Ile
 980 985 990
 Ile Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly

 995 1000 1005

Asn Arg	Ile Ile Trp Thr	Leu Ile Asp Ile	Asn Gly	Lys Thr Lys
1010		1015		1020
Ser Val	Phe Phe Glu Tyr	Asn Ile Arg Glu	Asp Ile	Ser Glu Tyr
1025		1030		1035
Ile Asn	Arg Trp Phe Phe	Val Thr Ile Thr	Asn Asn	Leu Asn Asn
1040		1045		1050
Ala Lys	Ile Tyr Ile Asn	Gly Lys Leu Glu	Ser Asn	Thr Asp Ile
1055		1060		1065
Lys Asp	Ile Arg Glu Val	Ile Ala Asn Gly	Glu Ile	Ile Phe Lys
1070		1075		1080
Leu Asp	Gly Asp Ile Asp	Arg Thr Gln Phe	Ile Trp	Met Lys Tyr
1085		1090		1095
Phe Ser	Ile Phe Asn Thr	Glu Leu Ser Gln	Ser Asn	Ile Glu Glu
1100		1105		1110
Arg Tyr	Lys Ile Gln Ser	Tyr Ser Glu Tyr	Leu Lys	Asp Phe Trp
1115		1120		1125
Gly Asn	Pro Leu Met Tyr	Asn Lys Glu Tyr	Tyr Met	Phe Asn Ala
1130		1135		1140
Gly Asn	Lys Asn Ser Tyr	Ile Lys Leu Lys	Lys Asp	Ser Pro Val
1145		1150		1155
Gly Glu	Ile Leu Thr Arg	Ser Lys Tyr Asn	Gln Asn	Ser Lys Tyr
1160		1165		1170
Ile Asn	Tyr Arg Asp Leu	Tyr Ile Gly Glu	Lys Phe	Ile Ile Arg
1175		1180		1185
Arg Lys	Ser Asn Ser Gln	Ser Ile Asn Asp	Asp Ile	Val Arg Lys
1190		1195		1200
Glu Asp	Tyr Ile Tyr Leu	Asp Phe Phe Asn	Leu Asn	Gln Glu Trp
1205		1210		1215
Arg Val	Tyr Thr Tyr Lys	Tyr Phe Lys Lys	Glu Glu	Met Lys Leu
1220		1225		1230
Phe Leu	Ala Pro Ile Tyr	Asp Ser Asp Glu	Phe Tyr	Asn Thr Ile

1235 1240 1245
 Gln Ile Lys Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr Tyr Ser Cys Gln Leu
 1250 1255 1260
 Leu Phe Lys Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp Glu Ile Gly Leu Ile
 1265 1270 1275
 Gly Ile His Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile Val Phe Glu Glu Tyr
 1280 1285 1290
 Lys Asp Tyr Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr Leu Lys Glu Val Lys

1295 1300 1305
 Arg Lys Pro Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile
 1310 1315 1320
 Pro Lys Asp Glu Gly Trp Thr Glu
 1325 1330

<210> 65

<211> 1308

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XB(0) Variant (His-tagged)

<400> 65

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro

1 5 10 15

Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp

20 25 30

Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

35 40 45

Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn

50 55 60

Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln

85 90 95

Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu

100	105	110	
Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser			
115	120	125	
Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu			
130	135	140	
Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly			
145	150	155	160
Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr			
165	170	175	
Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro			
180	185	190	
Phe Tyr Leu Lys Pro Phe Asp Glu Ser Tyr Gly Asn Tyr Arg Ser Leu			
195	200	205	
Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro			
210	215	220	
Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr			
225	230	235	240
Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile			
245	250	255	
Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr			
260	265	270	
Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys			
275	280	285	
Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg			
290	295	300	
Leu Asn Thr Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn			
305	310	315	320
Lys Ile Pro Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala			
325	330	335	
Glu Phe Glu Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser			
340	345	350	

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

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

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

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

 Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp

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

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

 Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys
 725 730 735
 Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp
 740 745 750
 Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn
 755 760 765
 Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys
 770 775 780

 Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp
 785 790 795 800
 Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe
 805 810 815
 Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu
 820 825 830
 Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile
 835 840 845

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

850 855 860

Asn Glu Ile Leu Asn Asn Ile Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Lys Asp Asn

865 870 875 880

Asn Leu Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Gly Ala Lys Val Glu Val Tyr Asp

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

Val Phe Leu Asp Phe Ser Val Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr

930 935 940

Lys Asn Asp Gly Ile Gln Asn Tyr Ile His Asn Glu Tyr Thr Ile Ile

945 950 955 960

Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly Asn

965 970 975

Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile Asp Ile Asn Gly Lys Thr Lys Ser Val

980 985 990

Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg Glu Asp Ile Ser Glu Tyr Ile Asn Arg

995 1000 1005

Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Leu Asn Asn Ala Lys Ile

1010 1015 1020

Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu Ser Asn Thr Asp Ile Lys Asp Ile

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe Ile Trp Met Lys Tyr Phe Ser Ile

1055 1060 1065

Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln Ser Asn Ile Glu Glu Arg Tyr Lys

1070 1075 1080

Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Pro

1085	1090	1095
Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr Met Phe Asn Ala Gly Asn Lys		
1100	1105	1110
Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys Lys Asp Ser Pro Val Gly Glu Ile		
1115	1120	1125
Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Asn Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr		
1130	1135	1140
Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu Lys Phe Ile Ile Arg Arg Lys Ser		
1145	1150	1155
Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp Asp Ile Val Arg Lys Glu Asp Tyr		
1160	1165	1170
Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn Leu Asn Gln Glu Trp Arg Val Tyr		
1175	1180	1185
Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys Glu Glu Met Lys Leu Phe Leu Ala		
1190	1195	1200
Pro Ile Tyr Asp Ser Asp Glu Phe Tyr Asn Thr Ile Gln Ile Lys		
1205	1210	1215
Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr Tyr Ser Cys Gln Leu Leu Phe Lys		
1220	1225	1230
Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp Glu Ile Gly Leu Ile Gly Ile His		
1235	1240	1245
Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile Val Phe Glu Glu Tyr Lys Asp Tyr		
1250	1255	1260
Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr Leu Lys Glu Val Lys Arg Lys Pro		
1265	1270	1275
Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile Pro Lys Asp		
1280	1285	1290
Glu Gly Trp Thr Glu His His His His His His His His His His		
1295	1300	1305
<210> 66		
<211> 1298		

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XB(0) Variant

<400> 66

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro

1 5 10 15

Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp

20 25 30

Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

35 40 45

Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn

50 55 60

Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln

85 90 95

Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu

100 105 110

Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser

115 120 125

Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu

130 135 140

Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly

145 150 155 160

Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr

165 170 175

Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro

210 215 220
 Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr
 225 230 235 240
 Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile
 245 250 255
 Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu
660 665 670
Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn
675 680 685
Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile
690 695 700
Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg

705						710						715						720
Leu	Ala	His	Thr	Tyr	Lys	Ala	Leu	Ser	Arg	Gln	Ala	Asn	Ala	Ile	Lys			
					725						730						735	
Met	Asn	Met	Glu	Phe	Gln	Leu	Ala	Asn	Tyr	Lys	Gly	Asn	Ile	Asp	Asp			
					740						745						750	
Lys	Ala	Lys	Ile	Lys	Asn	Ala	Ile	Ser	Glu	Thr	Glu	Ile	Leu	Leu	Asn			
					755						760						765	
Lys	Ser	Val	Glu	Gln	Ala	Met	Lys	Asn	Thr	Glu	Lys	Phe	Met	Ile	Lys			
					770						775						780	
Leu	Ser	Asn	Ser	Tyr	Leu	Thr	Lys	Glu	Met	Ile	Pro	Lys	Val	Gln	Asp			
					785						790						800	
Asn	Leu	Lys	Asn	Phe	Asp	Leu	Glu	Thr	Lys	Lys	Thr	Leu	Asp	Lys	Phe			
					805						810						815	
Ile	Lys	Glu	Lys	Glu	Asp	Ile	Leu	Gly	Thr	Asn	Leu	Ser	Ser	Ser	Leu			
					820						825						830	
Arg	Arg	Lys	Val	Ser	Ile	Arg	Leu	Asn	Lys	Asn	Ile	Ala	Phe	Asp	Ile			
					835						840						845	
Asn	Asp	Ile	Pro	Phe	Ser	Glu	Phe	Asp	Asp	Leu	Ile	Asn	Gln	Tyr	Lys			
					850						855						860	
Asn	Glu	Ile	Leu	Asn	Asn	Ile	Ile	Leu	Asn	Leu	Arg	Tyr	Lys	Asp	Asn			
					865						870						875	880
Asn	Leu	Ile	Asp	Leu	Ser	Gly	Tyr	Gly	Ala	Lys	Val	Glu	Val	Tyr	Asp			
					885						890						895	
Gly	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Lys	Asn	Gln	Phe	Lys	Leu	Thr	Ser	Ser	Ala			
					900						905						910	
Asn	Ser	Lys	Ile	Arg	Val	Thr	Gln	Asn	Gln	Asn	Ile	Ile	Phe	Asn	Ser			
					915						920						925	
Val	Phe	Leu	Asp	Phe	Ser	Val	Ser	Phe	Trp	Ile	Arg	Ile	Pro	Lys	Tyr			
					930						935						940	
Lys	Asn	Asp	Gly	Ile	Gln	Asn	Tyr	Ile	His	Asn	Glu	Tyr	Thr	Ile	Ile			
					945						950						955	960

Asn Cys Met Lys Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Ile Arg Gly Asn
965 970 975

Arg Ile Ile Trp Thr Leu Ile Asp Ile Asn Gly Lys Thr Lys Ser Val
980 985 990

Phe Phe Glu Tyr Asn Ile Arg Glu Asp Ile Ser Glu Tyr Ile Asn Arg
995 1000 1005

Trp Phe Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Leu Asn Asn Ala Lys Ile
1010 1015 1020

Tyr Ile Asn Gly Lys Leu Glu Ser Asn Thr Asp Ile Lys Asp Ile
1025 1030 1035

Arg Glu Val Ile Ala Asn Gly Glu Ile Ile Phe Lys Leu Asp Gly
1040 1045 1050

Asp Ile Asp Arg Thr Gln Phe Ile Trp Met Lys Tyr Phe Ser Ile
1055 1060 1065

Phe Asn Thr Glu Leu Ser Gln Ser Asn Ile Glu Glu Arg Tyr Lys
1070 1075 1080

Ile Gln Ser Tyr Ser Glu Tyr Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asn Pro
1085 1090 1095

Leu Met Tyr Asn Lys Glu Tyr Tyr Met Phe Asn Ala Gly Asn Lys
1100 1105 1110

Asn Ser Tyr Ile Lys Leu Lys Lys Asp Ser Pro Val Gly Glu Ile
1115 1120 1125

Leu Thr Arg Ser Lys Tyr Asn Gln Asn Ser Lys Tyr Ile Asn Tyr
1130 1135 1140

Arg Asp Leu Tyr Ile Gly Glu Lys Phe Ile Ile Arg Arg Lys Ser
1145 1150 1155

Asn Ser Gln Ser Ile Asn Asp Asp Ile Val Arg Lys Glu Asp Tyr
1160 1165 1170

Ile Tyr Leu Asp Phe Phe Asn Leu Asn Gln Glu Trp Arg Val Tyr
1175 1180 1185

Thr Tyr Lys Tyr Phe Lys Lys Glu Glu Met Lys Leu Phe Leu Ala

1190 1195 1200
Pro Ile Tyr Asp Ser Asp Glu Phe Tyr Asn Thr Ile Gln Ile Lys
1205 1210 1215

Glu Tyr Asp Glu Gln Pro Thr Tyr Ser Cys Gln Leu Leu Phe Lys
1220 1225 1230

Lys Asp Glu Glu Ser Thr Asp Glu Ile Gly Leu Ile Gly Ile His
1235 1240 1245

Arg Phe Tyr Glu Ser Gly Ile Val Phe Glu Glu Tyr Lys Asp Tyr
1250 1255 1260

Phe Cys Ile Ser Lys Trp Tyr Leu Lys Glu Val Lys Arg Lys Pro
1265 1270 1275

Tyr Asn Leu Lys Leu Gly Cys Asn Trp Gln Phe Ile Pro Lys Asp
1280 1285 1290

Glu Gly Trp Thr Glu
1295

<210> 67

<211> 1331

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XA(0)

<400> 67

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro

1 5 10 15

Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp

20 25 30

Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

35 40 45

Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn

50 55 60

Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln

85

90

95

Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu

100

105

110

Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser

115

120

125

Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu

130

135

140

Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly

145

150

155

160

Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr

165

170

175

Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro

180

185

190

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

195

200

205

Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro

210

215

220

Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr

225

230

235

240

Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile

245

250

255

Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr

260

265

270

Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys

275

280

285

Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg

290

295

300

Leu Asn Thr Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn

305

310

315

320

Lys Ile Pro Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala

325

330

335

Glu Phe Glu Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser
340 345 350

Asn Leu Ala Gln Arg Phe Ser Ile Leu Val Arg Lys His Tyr Leu Lys
355 360 365

Glu Arg Pro Ile Asp Pro Ile Tyr Val Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Tyr Ser Thr Leu Glu Gly Phe Asn Ile Ser Ser Gln Gly Ser Asn Asp
385 390 395 400

Phe Gln Gly Gln Leu Leu Glu Ser Ser Tyr Phe Glu Lys Ile Glu Ser
405 410 415

Asn Ala Leu Arg Ala Phe Ile Lys Ile Cys His Lys Ala Ile Asp Gly
420 425 430

Arg Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Leu Tyr Asn Lys Thr Leu
435 440 445

Asp Cys Ile Glu Val Glu Asn Lys Asp Leu Phe Leu Ile Ser Asn Lys
450 455 460

Asp Ser Leu Asn Asp Ile Asn Leu Ser Glu Glu Lys Ile Lys Pro Glu
465 470 475 480

Thr Thr Val Phe Phe Lys Asp Lys Leu Pro Pro Gln Asp Ile Thr Leu
485 490 495

Ser Asn Tyr Asp Phe Thr Glu Ala Asn Ser Ile Pro Ser Ile Ser Gln
500 505 510

Gln Asn Ile Leu Glu Arg Asn Glu Glu Leu Tyr Glu Pro Ile Arg Asn
515 520 525

Ser Leu Phe Glu Ile Lys Thr Ile Tyr Val Asp Lys Leu Thr Thr Phe
530 535 540

His Phe Leu Glu Ala Gln Asn Ile Asp Glu Ser Ile Asp Ser Ser Lys
545 550 555 560

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

Asn Lys Val Tyr Ser Pro Phe Lys Asn Met Ser Asn Thr Ile Asn Ser

580 585 590
 Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg
 595 600 605

 Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val Ile
 610 615 620
 Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Leu
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile
 645 650 655
 Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr
 660 665 670

 Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg
 675 680 685
 Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln
 690 695 700
 Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr
 705 710 715 720
 Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu
 725 730 735

 Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala
 740 745 750
 Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile
 755 760 765
 Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys
 770 775 780
 Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys
 785 790 795 800

 Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu
 805 810 815
 Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu
 820 825 830

Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu
835 840 845

Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe
850 855 860

Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu Val
865 870 875 880

Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly Thr
885 890 895

Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser Asp Ile Glu Ile Ile Asn Thr Ser
900 905 910

Ile Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg
915 920 925

Tyr Ala Ser Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile
930 935 940

Asp Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu
945 950 955 960

Val Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe
965 970 975

Ser Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser
980 985 990

Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly
995 1000 1005

Trp Lys Val Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln
1010 1015 1020

Asp Thr Gln Glu Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln
1025 1030 1035

Met Ile Asn Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr
1040 1045 1050

Ile Thr Asn Asn Arg Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly
1055 1060 1065

Arg Leu Ile Asp Gln Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His

1070	1075	1080
Ala Ser Asn Asn Ile Met Phe	Lys Leu Asp Gly Cys	Arg Asp Thr
1085	1090	1095
His Arg Tyr Ile Trp Ile Lys	Tyr Phe Asn Leu Phe	Asp Lys Glu
1100	1105	1110
Leu Asn Glu Lys Glu Ile Lys	Asp Leu Tyr Asp Asn	Gln Ser Asn
1115	1120	1125
Ser Gly Ile Leu Lys Asp Phe	Trp Gly Asp Tyr Leu	Gln Tyr Asp
1130	1135	1140
Lys Pro Tyr Tyr Met Leu Asn	Leu Tyr Asp Pro Asn	Lys Tyr Val
1145	1150	1155
Asp Val Asn Asn Val Gly Ile	Arg Gly Tyr Met Tyr	Leu Lys Gly
1160	1165	1170
Pro Arg Gly Ser Val Met Thr	Thr Asn Ile Tyr Leu	Asn Ser Ser
1175	1180	1185
Leu Tyr Arg Gly Thr Lys Phe	Ile Ile Lys Lys Tyr	Ala Ser Gly
1190	1195	1200
Asn Lys Asp Asn Ile Val Arg	Asn Asn Asp Arg Val	Tyr Ile Asn
1205	1210	1215
Val Val Val Lys Asn Lys Glu	Tyr Arg Leu Ala Thr	Asn Ala Ser
1220	1225	1230
Gln Ala Gly Val Glu Lys Ile	Leu Ser Ala Leu Glu	Ile Pro Asp
1235	1240	1245
Val Gly Asn Leu Ser Gln Val	Val Val Met Lys Ser	Lys Asn Asp
1250	1255	1260
Gln Gly Ile Thr Asn Lys Cys	Lys Met Asn Leu Gln	Asp Asn Asn
1265	1270	1275
Gly Asn Asp Ile Gly Phe Ile	Gly Phe His Gln Phe	Asn Asn Ile
1280	1285	1290
Ala Lys Leu Val Ala Ser Asn	Trp Tyr Asn Arg Gln	Ile Glu Arg
1295	1300	1305

Ser Ser Arg Thr Leu Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp
1310 1315 1320

Asp Gly Trp Gly Glu Arg Pro Leu
1325 1330

<210> 68

<211> 1298

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XA(0) Variant

<400> 68

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro

1 5 10 15
Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp
20 25 30

Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys
35 40 45

Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn
50 55 60

Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80
Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln
85 90 95

Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu
100 105 110

Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser
115 120 125

Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu

130 135 140
Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly
145 150 155 160

Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr
165 170 175

Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro
180 185 190

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

Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro
210 215 220

Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr
225 230 235 240

Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile
245 250 255

Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr
260 265 270

Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys
275 280 285

Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg
290 295 300

Leu Asn Thr Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn
305 310 315 320

Lys Ile Pro Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala
325 330 335

Glu Phe Glu Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser
340 345 350

Asn Leu Ala Gln Arg Phe Ser Ile Leu Val Arg Lys His Tyr Leu Lys
355 360 365

Glu Arg Pro Ile Asp Pro Ile Tyr Val Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Tyr Ser Thr Leu Glu Gly Phe Asn Ile Ser Ser Gln Gly Ser Asn Asp
385 390 395 400

Phe Gln Gly Gln Leu Leu Glu Ser Ser Tyr Phe Glu Lys Ile Glu Ser
405 410 415

Asn Ala Leu Arg Ala Phe Ile Lys Ile Cys His Lys Ala Ile Asp Gly

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

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

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

 580 585 590
 Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg
 595 600 605
 Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val Ile
 610 615 620
 Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Leu
 625 630 635 640
 Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile

 645 650 655
 Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr
 660 665 670

Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg
675 680 685

Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln
690 695 700

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

705 710 715 720

Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu
725 730 735

Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala
740 745 750

Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile
755 760 765

Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys

770 775 780

Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys
785 790 795 800

Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu
805 810 815

Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu
820 825 830

Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu

835 840 845

Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe
850 855 860

Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys Asn Glu Ile Ile Asn Thr Ser Ile
865 870 875 880

Leu Asn Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr
885 890 895

Ala Ser Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp

900 905 910

Lys Asn Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val

915 920 925
 Ile Leu Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser
 930 935 940
 Thr Ser Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu
 945 950 955 960
 Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp

 965 970 975
 Lys Val Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr
 980 985 990
 Gln Glu Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn
 995 1000 1005
 Ile Ser Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn
 1010 1015 1020
 Asn Arg Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile

 1025 1030 1035
 Asp Gln Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn
 1040 1045 1050
 Asn Ile Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr
 1055 1060 1065
 Ile Trp Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu
 1070 1075 1080
 Lys Glu Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile

 1085 1090 1095
 Leu Lys Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr
 1100 1105 1110
 Tyr Met Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn
 1115 1120 1125
 Asn Val Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly
 1130 1135 1140
 Ser Val Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg

 1145 1150 1155

Gly Thr Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp
1160 1165 1170

Asn Ile Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val
1175 1180 1185

Lys Asn Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly
1190 1195 1200

Val Glu Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn
1205 1210 1215

Leu Ser Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile
1220 1225 1230

Thr Asn Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp
1235 1240 1245

Ile Gly Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu
1250 1255 1260

Val Ala Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg
1265 1270 1275

Thr Leu Gly Cys Ser Trp Glu Phe Ile Pro Val Asp Asp Gly Trp
1280 1285 1290

Gly Glu Arg Pro Leu
1295

<210> 69

<211> 1311

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XD(0)

<400> 69

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro
1 5 10 15

Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp
20 25 30

Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys
35 40 45

Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn
 50 55 60
 Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr
 65 70 75 80
 Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln
 85 90 95
 Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu
 100 105 110
 Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser
 115 120 125
 Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu
 130 135 140
 Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly
 145 150 155 160
 Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr
 165 170 175
 Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro
 180 185 190
 Phe Tyr Leu Lys Pro Phe Asp Glu Ser Tyr Gly Asn Tyr Arg Ser Leu
 195 200 205
 Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro
 210 215 220
 Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr
 225 230 235 240
 Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile
 245 250 255
 Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr
 260 265 270
 Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys
 275 280 285
 Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg

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

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

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

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

 530 535 540

Asp Glu Ser Ile Asp Ser Ser Lys Ile Arg Val Glu Leu Thr Asp Ser
 545 550 555 560
 Val Asp Glu Ala Leu Ser Asn Pro Asn Lys Val Tyr Ser Pro Phe Lys
 565 570 575
 Asn Met Ser Asn Thr Ile Asn Ser Ile Glu Thr Gly Ile Thr Ser Thr
 580 585 590
 Tyr Ile Phe Tyr Gln Trp Leu Arg Ser Ile Val Lys Asp Phe Ser Asp
 595 600 605
 Glu Thr Gly Lys Ile Asp Val Ile Asp Lys Ser Ser Asp Thr Leu Ala
 610 615 620
 Ile Val Pro Tyr Ile Gly Pro Leu Leu Asn Ile Gly Asn Asp Ile Arg
 625 630 635 640
 His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu
 645 650 655
 Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu
 660 665 670
 Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn
 675 680 685
 Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile
 690 695 700
 Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg
 705 710 715 720
 Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys
 725 730 735
 Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp
 740 745 750
 Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn
 755 760 765
 Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys
 770 775 780
 Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp

785 790 795 800
 Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe
 805 810 815
 Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu
 820 825 830
 Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile
 835 840 845
 Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys

 850 855 860
 Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu Val Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly
 865 870 875 880
 Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly Thr Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser
 885 890 895
 Asp Ile Glu Asn Asp Ser Lys Ile Leu Ser Leu Gln Asn Lys Lys Asn
 900 905 910
 Ala Leu Val Asp Thr Ser Gly Tyr Asn Ala Glu Val Arg Val Gly Asp

 915 920 925
 Asn Val Gln Leu Asn Thr Ile Tyr Thr Asn Asp Phe Lys Leu Ser Ser
 930 935 940
 Ser Gly Asp Lys Ile Ile Val Asn Leu Asn Asn Asn Ile Leu Tyr Ser
 945 950 955 960
 Ala Ile Tyr Glu Asn Ser Ser Val Ser Phe Trp Ile Lys Ile Ser Lys
 965 970 975
 Asp Leu Thr Asn Ser His Asn Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Ser Ile Glu

 980 985 990
 Gln Asn Ser Gly Trp Lys Leu Cys Ile Arg Asn Gly Asn Ile Glu Trp
 995 1000 1005
 Ile Leu Gln Asp Val Asn Arg Lys Tyr Lys Ser Leu Ile Phe Asp
 1010 1015 1020
 Tyr Ser Glu Ser Leu Ser His Thr Gly Tyr Thr Asn Lys Trp Phe
 1025 1030 1035

Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Ile Met Gly Tyr Met Lys Leu Tyr

1040 1045 1050

Ile Asn Gly Glu Leu Lys Gln Ser Gln Lys Ile Glu Asp Leu Asp

1055 1060 1065

Glu Val Lys Leu Asp Lys Thr Ile Val Phe Gly Ile Asp Glu Asn

1070 1075 1080

Ile Asp Glu Asn Gln Met Leu Trp Ile Arg Asp Phe Asn Ile Phe

1085 1090 1095

Ser Lys Glu Leu Ser Asn Glu Asp Ile Asn Ile Val Tyr Glu Gly

1100 1105 1110

Gln Ile Leu Arg Asn Val Ile Lys Asp Tyr Trp Gly Asn Pro Leu

1115 1120 1125

Lys Phe Asp Thr Glu Tyr Tyr Ile Ile Asn Asp Asn Tyr Ile Asp

1130 1135 1140

Arg Tyr Ile Ala Pro Glu Ser Asn Val Leu Val Leu Val Gln Tyr

1145 1150 1155

Pro Asp Arg Ser Lys Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Ile Thr Ile Lys

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Asn Ile Ile Leu His Met Leu Tyr Asn Ser Arg Lys Tyr Met Ile

1190 1195 1200

Ile Arg Asp Thr Asp Thr Ile Tyr Ala Thr Gln Gly Gly Glu Cys

1205 1210 1215

Ser Gln Asn Cys Val Tyr Ala Leu Lys Leu Gln Ser Asn Leu Gly

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Asn Lys Tyr Cys Ser Gln Ile Phe Ser Ser Phe Arg Glu Asn Thr

1250 1255 1260

Met Leu Leu Ala Asp Ile Tyr Lys Pro Trp Arg Phe Ser Phe Lys

1265 1270 1275
 Asn Ala Thr Thr Pro Val Ala Val Thr Asn Tyr Glu Thr Lys Leu

1280 1285 1290
 Leu Ser Thr Ser Ser Phe Trp Lys Phe Ile Ser Arg Asp Pro Gly

1295 1300 1305
 Trp Val Glu

1310

<210> 70

<211> 1312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of BoNT/XF(0)

<400> 70

Met Gly Ser Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro
 1 5 10 15
 Ile Asp Gly Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp

20 25 30
 Lys Ile Asn Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys

35 40 45
 Asn Ile Trp Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn

50 55 60
 Asp Leu Asn Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr

65 70 75 80
 Asn Pro Asn Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln

85 90 95
 Gly Val Ile Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu

100 105 110
 Lys Leu Leu Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser

115 120 125
 Asn Gly Ala Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu

130 135 140

Asn Asn Asn Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly

145 150 155 160

Pro Gly Pro Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr

165 170 175

Pro Ile Ser Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro

180 185 190

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

195 200 205

Val Asn Ile Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro

210 215 220

Ala Ser Thr Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr

225 230 235 240

Gly Ile Ser Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile

245 250 255

Glu Thr Ser Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr

260 265 270

Phe Gly Gly Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys

275 280 285

Ile Ile Glu Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg

290 295 300

Leu Asn Thr Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn

305 310 315 320

Lys Ile Pro Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala

325 330 335

Glu Phe Glu Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser

340 345 350

Asn Leu Ala Gln Arg Phe Ser Ile Leu Val Arg Lys His Tyr Leu Lys

355 360 365

Glu Arg Pro Ile Asp Pro Ile Tyr Val Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ser

370 375 380

Tyr Ser Thr Leu Glu Gly Phe Asn Ile Ser Ser Gln Gly Ser Asn Asp

385 390 395 400
 Phe Gln Gly Gln Leu Leu Glu Ser Ser Tyr Phe Glu Lys Ile Glu Ser

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

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

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

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

His Gly Asp Phe Val Gly Ala Ile Glu Leu Ala Gly Ile Thr Ala Leu
 645 650 655
 Leu Glu Tyr Val Pro Glu Phe Thr Ile Pro Ile Leu Val Gly Leu Glu
 660 665 670
 Val Ile Gly Gly Glu Leu Ala Arg Glu Gln Val Glu Ala Ile Val Asn
 675 680 685
 Asn Ala Leu Asp Lys Arg Asp Gln Lys Trp Ala Glu Val Tyr Asn Ile
 690 695 700
 Thr Lys Ala Gln Trp Trp Gly Thr Ile His Leu Gln Ile Asn Thr Arg
 705 710 715 720
 Leu Ala His Thr Tyr Lys Ala Leu Ser Arg Gln Ala Asn Ala Ile Lys
 725 730 735
 Met Asn Met Glu Phe Gln Leu Ala Asn Tyr Lys Gly Asn Ile Asp Asp
 740 745 750
 Lys Ala Lys Ile Lys Asn Ala Ile Ser Glu Thr Glu Ile Leu Leu Asn
 755 760 765
 Lys Ser Val Glu Gln Ala Met Lys Asn Thr Glu Lys Phe Met Ile Lys
 770 775 780
 Leu Ser Asn Ser Tyr Leu Thr Lys Glu Met Ile Pro Lys Val Gln Asp
 785 790 795 800
 Asn Leu Lys Asn Phe Asp Leu Glu Thr Lys Lys Thr Leu Asp Lys Phe
 805 810 815
 Ile Lys Glu Lys Glu Asp Ile Leu Gly Thr Asn Leu Ser Ser Ser Leu
 820 825 830
 Arg Arg Lys Val Ser Ile Arg Leu Asn Lys Asn Ile Ala Phe Asp Ile
 835 840 845
 Asn Asp Ile Pro Phe Ser Glu Phe Asp Asp Leu Ile Asn Gln Tyr Lys
 850 855 860
 Asn Glu Ile Glu Asp Tyr Glu Val Leu Asn Leu Gly Ala Glu Asp Gly
 865 870 875 880
 Lys Ile Lys Asp Leu Ser Gly Thr Thr Ser Asp Ile Asn Ile Gly Ser

885 890 895
 Asp Ile Glu Ile Lys Asp Asn Ser Ile Leu Asp Met Arg Tyr Glu Asn
 900 905 910
 Asn Lys Phe Ile Asp Ile Ser Gly Tyr Gly Ser Asn Ile Ser Ile Asn

 915 920 925
 Gly Asp Val Tyr Ile Tyr Ser Thr Asn Arg Asn Gln Phe Gly Ile Tyr
 930 935 940
 Ser Ser Lys Pro Ser Glu Val Asn Ile Ala Gln Asn Asn Asp Ile Ile
 945 950 955 960
 Tyr Asn Gly Arg Tyr Gln Asn Phe Ser Ile Ser Phe Trp Val Arg Ile
 965 970 975
 Pro Lys Tyr Phe Asn Lys Val Asn Leu Asn Asn Glu Tyr Thr Ile Ile

 980 985 990
 Asp Cys Ile Arg Asn Asn Asn Ser Gly Trp Lys Ile Ser Leu Asn Tyr
 995 1000 1005
 Asn Lys Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Ala Gly Asn Asn Gln
 1010 1015 1020
 Lys Leu Val Phe Asn Tyr Thr Gln Met Ile Ser Ile Ser Asp Tyr
 1025 1030 1035
 Ile Asn Lys Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg Leu Gly

 1040 1045 1050
 Asn Ser Arg Ile Tyr Ile Asn Gly Asn Leu Ile Asp Glu Lys Ser
 1055 1060 1065
 Ile Ser Asn Leu Gly Asp Ile His Val Ser Asp Asn Ile Leu Phe
 1070 1075 1080
 Lys Ile Val Gly Cys Asn Asp Thr Arg Tyr Val Gly Ile Arg Tyr
 1085 1090 1095
 Phe Lys Val Phe Asp Thr Glu Leu Gly Lys Thr Glu Ile Glu Thr

 1100 1105 1110
 Leu Tyr Ser Asp Glu Pro Asp Pro Ser Ile Leu Lys Asp Phe Trp
 1115 1120 1125

Gly Asn Tyr Leu Leu Tyr Asn Lys Arg Tyr Tyr Leu Leu Asn Leu
1130 1135 1140

Leu Arg Thr Asp Lys Ser Ile Thr Gln Asn Ser Asn Phe Leu Asn
1145 1150 1155

Ile Asn Gln Gln Arg Gly Val Tyr Gln Lys Pro Asn Ile Phe Ser
1160 1165 1170

Asn Thr Arg Leu Tyr Thr Gly Val Glu Val Ile Ile Arg Lys Asn
1175 1180 1185

Gly Ser Thr Asp Ile Ser Asn Thr Asp Asn Phe Val Arg Lys Asn
1190 1195 1200

Asp Leu Ala Tyr Ile Asn Val Val Asp Arg Asp Val Glu Tyr Arg
1205 1210 1215

Leu Tyr Ala Asp Ile Ser Ile Ala Lys Pro Glu Lys Ile Ile Lys
1220 1225 1230

Leu Ile Arg Thr Ser Asn Ser Asn Asn Ser Leu Gly Gln Ile Ile
1235 1240 1245

Val Met Asp Ser Ile Gly Asn Asn Cys Thr Met Asn Phe Gln Asn
1250 1255 1260

Asn Asn Gly Gly Asn Ile Gly Leu Leu Gly Phe Lys Ser Asn Asn
1265 1270 1275

Leu Val Ala Ser Ser Trp Tyr Tyr Asn Asn Ile Arg Lys Asn Thr
1280 1285 1290

Ser Ser Asn Gly Cys Phe Trp Ser Phe Ile Ser Lys Glu His Gly
1295 1300 1305

Trp Gln Glu Asn
1310

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 Activation Loop Consensus Sequence

<220><221> SITE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is 1-10 residues of any amino acid

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asp or Glu

<220><221>

> SITE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa is 4-15 residues of any amino acid

<400> 71

Cys Xaa Ile Xaa Gly Arg Xaa Cys

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 Activation Loop

<400> 72

Cys His Lys Ala Ile Asp Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Lys Thr Leu Asp

1 5 10 15

Cys

<210> 73

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 Activation Loop Variant

<400> 73

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

1 5 10 15

Cys

<210> 74

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLC/A(0) (His-tagged)

<400> 74

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln

210 215 220

Leu Ile Tyr Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn

225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu

245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys

260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn

275 280 285

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

290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys

305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu

325 330 335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp

340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn

355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu

405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala

420 425 430

Ser His His His His His His His His

435 440

<210> 75

<211> 882

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLHN/A(0) (His-tagged)

<400> 75

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly

1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro

20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg

35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu

50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val

100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys

115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr

165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Gln

210 215 220

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

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

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

 Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
 420 425 430
 Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
 435 440 445
 Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
 450 455 460
 Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu

465					470								475								480										
Ile	Thr	Ser	Asp	Thr	Asn	Ile	Glu	Ala	Ala	Glu	Glu	Asn	Ile	Ser	Leu																
				485								490								495											
Asp	Leu	Ile	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Leu	Thr	Phe	Asn	Phe	Asp	Asn	Glu	Pro																
				500								505								510											
Glu	Asn	Ile	Ser	Ile	Glu	Asn	Leu	Ser	Ser	Asp	Ile	Ile	Gly	Gln	Leu																
				515								520								525											
Glu	Leu	Met	Pro	Asn	Ile	Glu	Arg	Phe	Pro	Asn	Gly	Lys	Lys	Tyr	Glu																
				530								535								540											
Leu	Asp	Lys	Tyr	Thr	Met	Phe	His	Tyr	Leu	Arg	Ala	Gln	Glu	Phe	Glu																
				545								550								555								560			
His	Gly	Lys	Ser	Arg	Ile	Ala	Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Asn	Glu	Ala	Leu																
				565								570								575											
Leu	Asn	Pro	Ser	Arg	Val	Tyr	Thr	Phe	Phe	Ser	Ser	Asp	Tyr	Val	Lys																
				580								585								590											
Lys	Val	Asn	Lys	Ala	Thr	Glu	Ala	Ala	Met	Phe	Leu	Gly	Trp	Val	Glu																
				595								600								605											
Gln	Leu	Val	Tyr	Asp	Phe	Thr	Asp	Glu	Thr	Ser	Glu	Val	Ser	Thr	Thr																
				610								615								620											
Asp	Lys	Ile	Ala	Asp	Ile	Thr	Ile	Ile	Ile	Pro	Tyr	Ile	Gly	Pro	Ala																
				625								630								635								640			
Leu	Asn	Ile	Gly	Asn	Met	Leu	Tyr	Lys	Asp	Asp	Phe	Val	Gly	Ala	Leu																
				645								650								655											
Ile	Phe	Ser	Gly	Ala	Val	Ile	Leu	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	Glu	Ile	Ala																
				660								665								670											
Ile	Pro	Val	Leu	Gly	Thr	Phe	Ala	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys																
				675								680								685											
Val	Leu	Thr	Val	Gln	Thr	Ile	Asp	Asn	Ala	Leu	Ser	Lys	Arg	Asn	Glu																
				690								695								700											
Lys	Trp	Asp	Glu	Val	Tyr	Lys	Tyr	Ile	Val	Thr	Asn	Trp	Leu	Ala	Lys																
				705								710								715								720			

Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
725 730 735

Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
740 745 750

Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
755 760 765

Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
770 775 780

Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
785 790 795 800

Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
805 810 815

Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
820 825 830

Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
850 855 860

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Ser His His His His His His
865 870 875 880

His His

<210> 76

<211> 438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Polypeptide Sequence of rLC/X(0)

<400> 76

Met Lys Leu Glu Ile Asn Lys Phe Asn Tyr Asn Asp Pro Ile Asp Gly
1 5 10 15

Ile Asn Val Ile Thr Met Arg Pro Pro Arg His Ser Asp Lys Ile Asn

	20	25	30
Lys Gly Lys Gly Pro Phe Lys Ala Phe Gln Val Ile Lys Asn Ile Trp			
	35	40	45
Ile Val Pro Glu Arg Tyr Asn Phe Thr Asn Asn Thr Asn Asp Leu Asn			
	50	55	60
Ile Pro Ser Glu Pro Ile Met Glu Ala Asp Ala Ile Tyr Asn Pro Asn			
65	70	75	80
Tyr Leu Asn Thr Pro Ser Glu Lys Asp Glu Phe Leu Gln Gly Val Ile			
	85	90	95
Lys Val Leu Glu Arg Ile Lys Ser Lys Pro Glu Gly Glu Lys Leu Leu			
	100	105	110
Glu Leu Ile Ser Ser Ser Ile Pro Leu Pro Leu Val Ser Asn Gly Ala			
	115	120	125
Leu Thr Leu Ser Asp Asn Glu Thr Ile Ala Tyr Gln Glu Asn Asn Asn			
	130	135	140
Ile Val Ser Asn Leu Gln Ala Asn Leu Val Ile Tyr Gly Pro Gly Pro			
145	150	155	160
Asp Ile Ala Asn Asn Ala Thr Tyr Gly Leu Tyr Ser Thr Pro Ile Ser			
	165	170	175
Asn Gly Glu Gly Thr Leu Ser Glu Val Ser Phe Ser Pro Phe Tyr Leu			
	180	185	190
Lys Pro Phe Asp Glu Ser Tyr Gly Asn Tyr Arg Ser Leu Val Asn Ile			
	195	200	205
Val Asn Lys Phe Val Lys Arg Glu Phe Ala Pro Asp Pro Ala Ser Thr			
	210	215	220
Leu Met His Gln Leu Val Tyr Val Thr His Asn Leu Tyr Gly Ile Ser			
225	230	235	240
Asn Arg Asn Phe Tyr Tyr Asn Phe Asp Thr Gly Lys Ile Glu Thr Ser			
	245	250	255
Arg Gln Gln Asn Ser Leu Ile Phe Glu Glu Leu Leu Thr Phe Gly Gly			
	260	265	270

Ile Asp Ser Lys Ala Ile Ser Ser Leu Ile Ile Lys Lys Ile Ile Glu
275 280 285

Thr Ala Lys Asn Asn Tyr Thr Thr Leu Ile Ser Glu Arg Leu Asn Thr
290 295 300

Val Thr Val Glu Asn Asp Leu Leu Lys Tyr Ile Lys Asn Lys Ile Pro
305 310 315 320

Val Gln Gly Arg Leu Gly Asn Phe Lys Leu Asp Thr Ala Glu Phe Glu
325 330 335

Lys Lys Leu Asn Thr Ile Leu Phe Val Leu Asn Glu Ser Asn Leu Ala
340 345 350

Gln Arg Phe Ser Ile Leu Val Arg Lys His Tyr Leu Lys Glu Arg Pro
355 360 365

Ile Asp Pro Ile Tyr Val Asn Ile Leu Asp Asp Asn Ser Tyr Ser Thr
370 375 380

Leu Glu Gly Phe Asn Ile Ser Ser Gln Gly Ser Asn Asp Phe Gln Gly
385 390 395 400

Gln Leu Leu Glu Ser Ser Tyr Phe Glu Lys Ile Glu Ser Asn Ala Leu
405 410 415

Arg Ala Phe Ile Lys Ile Ala Pro Arg Asn Gly Leu Leu Tyr Asn Ala
420 425 430

Ile Tyr Arg Asn Ser Lys
435

<210> 77

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> PreScission Protease Site

<400> 77

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 78

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> C1 Activation Loop Variant 2

<400> 78

Cys His Lys Ala Ile Asp Gly Arg Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly

1	5	10	15
Pro	Leu	Tyr	Asn
Lys	Thr	Leu	Asp
Cys			
	20	25	