202304502

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202304502 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：111112192 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 03 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K38/48 (2006.01)* *C07K14/33 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P13/10 (2006.01)*

(30)優先權：2021/03/30 世界智慧財產權組織 PCT/GB2021/050783

(71)申請人：英商艾普森生物製藥有限公司 (英國) IPSEN BIOPHARM LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：凱利雪夫 米克海爾 KALINICHEV, MIKHAIL (GE)；彼爾 辛帝 PERIER, CINDY (FR)；法弗里 克利斯汀 FAVRE, CHRISTINE (FR)；寇內堤 席維 CORNET, SYLVIE (FR)；克魯卜 約翰尼斯 KRUPP, JOHANNES (DE)；伊里亞德 馬克 ELLIOTT, MARK (GB)；梅涅 賈桂琳卡羅林 MAIGNEL, JACQUELINE CAROLINE (FR)；易卜拉希姆 霍丹艾哈邁德 IBRAHIM, HODAN AHMED (NO)

(74)代理人：王彥評；黃政誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：93 項 圖式數：10 共 522 頁

(54)名稱

疼痛及發炎性病症之治療

(57)摘要

本發明係關於一種於治療疼痛或發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。亦提供對應的治療方法及用途。

The present invention is directed to a polypeptide for use in treating pain or an inflammatory disorder, wherein the polypeptide comprises a clostridial neurotoxin light-chain (L-chain), a clostridial neurotoxin translocation domain ($H_N$domain) and/or a clostridial neurotoxin receptor binding domain ($H_C$domain), wherein when the polypeptide comprises a clostridial neurotoxin L-chain, the L-chain is catalytically inactive. Also provided are corresponding methods of treatment and uses.

20230419
專利案號：111112192
20230419
202304502

【發明摘要】

【中文發明名稱】

疼痛及發炎性病症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF PAIN & INFLAMMATORY DISORDERS

【中文】

本發明係關於一種於治療疼痛或發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。亦提供對應的治療方法及用途。

【英文】

The present invention is directed to a polypeptide for use in treating pain or an inflammatory disorder, wherein the polypeptide comprises a clostridial neurotoxin light-chain (L-chain), a clostridial neurotoxin translocation domain (H_N domain) and/or a clostridial neurotoxin receptor binding domain (H_C domain), wherein when the polypeptide comprises a clostridial neurotoxin L-chain, the L-chain is catalytically inactive. Also provided are corresponding methods of treatment and uses.

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

疼痛及發炎性病症之治療

【英文發明名稱】

TREATMENT OF PAIN & INFLAMMATORY DISORDERS

【技術領域】

【0001】本發明係關於使用於療法中的多肽，例如，用於治療疼痛或發炎性病症之多肽之用途。

【先前技術】

【0002】梭狀芽孢桿菌(*Clostridia*)屬中的細菌產生強效且特異性的蛋白質毒素，其可毒害彼等被遞送至之神經元及其它細胞。此種梭狀芽孢桿菌毒素之例包括由破傷風桿菌(*C. tetani*) (TeNT)及肉毒桿菌(*C. botulinum*) (BoNT)血清型 A-G 及 X(參見 WO 2018/009903 A2)所產生的神經毒素、以及由巴氏梭狀芽孢桿菌(*C. baratii*)及酪酸梭狀芽孢桿菌(*C. butyricum*)所產生者。破傷風及肉毒桿菌毒素兩者係藉由抑制受影響之神經元的功能而作用，特別是神經傳導物質的釋放。而肉毒桿菌毒素作用於神經肌肉會合處並在周圍神經系統中抑制膽鹼性傳導(cholinergic transmission)，破傷風毒素則作用於中樞神經系統。

【0003】自然界中，梭狀芽孢桿菌神經毒素係以單鏈多肽的方式被合成，其係藉由蛋白酶切割事件進行轉譯後修飾，而形成藉由雙硫鍵連結在一起的兩條多肽鏈。切割發生於特定切割位(cleavage site)，通常稱為

活化位(activation site)，其位於提供鏈間(inter-chain)雙硫鍵之半胱胺酸殘基之間。此雙鏈形式為此毒素之活性形式。此兩鏈被稱為重鏈(H 鏈)，其具有約 100 kDa 之分子量；及輕鏈(L 鏈)，其具有約 50kDa 之分子量。此 H 鏈包含 N 端轉位組件(translocation component) (H_N 域)及 C 端靶向組件(targeting component) (H_C 域)。此切割位係位於 L 鏈及轉位域組件之間。於 H_C 域結合至其目標神經元且所結合的毒素經由胞內體(endosome)內化至細胞中後，H_N 域將 L 鏈轉位通過胞內體膜並進入胞質液內，且 L 鏈提供一種蛋白酶功能(亦已知為非細胞毒性(non-cytotoxic)蛋白酶)。

【0004】非細胞毒性蛋白酶係藉由將已知為 SNARE 蛋白(例如，SNAP-25、VAMP、或突觸融合蛋白(Syntaxin))之細胞內運輸蛋白進行蛋白酶切割而作用。首字母縮略詞 SNARE 衍生自可溶性 NSF 固著受體(**S**oluble **N**SF **A**ttachment **R**eceptor)一詞，其中 NSF 意指 N-乙基馬來醯亞胺敏感性因子(**N**-ethylmaleimide-**S**ensitive **F**actor)。SNARE 蛋白對於細胞內囊泡融合為不可或缺的，因此對於自細胞經由囊泡運輸之分子分泌為不可或缺的。此蛋白酶功能為鋅依賴型內肽酶活性且展現對 SNARE 蛋白之高受質特異性。因此，一旦被遞送至所欲目標細胞，此非細胞毒性蛋白酶能夠抑制自目標細胞的細胞分泌。梭狀芽孢桿菌神經毒素之 L 鏈蛋白酶係切割 SNARE 蛋白之非細胞毒性蛋白酶。

【0005】鑒於 SNARE 蛋白之普遍存在的性質，梭狀芽孢桿菌神經毒素諸如肉毒桿菌毒素已被成功地運用在廣泛的療法中。

【0006】梭狀芽孢桿菌神經毒素已知有一些最強效的毒素。舉例而言，肉毒桿菌神經毒素視其血清型而定，對於小鼠具有範圍從 0.5 至 5 ng/kg 之半數致死劑量(LD_{50})值。因此，該毒素之使用並非沒有風險。咸信毒素從投予部位擴散並進入周圍組織或全身循環為梭狀芽孢桿菌神經毒素治療之不希望的副作用的原因，於極端情況下可能危及生命。當以高的劑量、濃度及/或注射體積使用梭狀芽孢桿菌神經毒素時，此可為一特別值得關注的問題。對於商業化的 BoNT/A 療法已報導的不良反應，包括衰弱、廣義肌肉無力、複視、上瞼下垂、吞嚥困難、發聲障礙(dysphonia)、構音障礙(dysarthria)、尿失禁、及呼吸困難。吞嚥及呼吸困難可能危及生命，且已報導死亡與毒素效應的擴散有關。

【0007】本發明克服上述問題之一或多者。

【發明內容】

【0008】本發明人等發現非催化活性的(catalytically inactive)梭狀芽孢桿菌神經毒素在治療疼痛為有效的。此發現特別令人驚訝，因為咸信導致 SNARE 蛋白切割的催化活性係潛在於梭狀芽孢桿菌神經毒素療法中必要的作用機制。因此，本發明之多肽避免與傳統的催化活性的(catalytically active)梭狀芽孢桿菌神經毒素療法有關的毒性副作用且有助於較安全的(實質上無毒性的)治

療。有利地，當與傳統的催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素治療比較時，本發明之多肽能以較大的量來投劑。此外，本發明之多肽之減少的毒性使得在整個產品生命週期中易於製造及處理並消除醫師進行為了於受試者避免毒性之複雜的(例如，個人化)投劑方案計算的需求。

【0009】同樣令人驚訝地，本發明人等發現非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素在治療發炎性病症為有效的。

【圖式簡單說明】

【0010】現僅藉由例示的方式，參考下列圖式及實施例描述本發明之具體實施例。

圖 1 顯示投予 BoNT/A 或 BoNT/A(0)的人類神經元細胞中之 SNAP25 切割%。

圖 2 顯示投予 BoNT/A 或 BoNT/A(0)的大鼠神經元細胞中之 SNAP25 切割%。

圖 3(A)顯示藉由尾巴而被懸吊的小鼠之特徵的驚嚇反應。(B)顯示用於趾外展分數(Digit Abduction Score；DAS)分析的評分。

圖 4(A)呈示使用成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(220-250 g)的慢性神經病變性疼痛之慢性壓迫性損傷(chronic constriction injury；CCI)模式之研究的實驗示意圖。指出 BoNT/A(0) (60 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (30 pg/kg 足底(i.pl.)投予)、BoNT/A (60 pg/kg i.pl.投予)、媒液(明膠磷酸鹽緩衝液(Gelatine Phosphate Buffer；GPB)) i.pl.投予-陰性對照)或加巴噴丁

(gabapentin) (100 mg/kg p.o.投予-陽性對照)投予前及投予後之日(D)。投予發生於第 0 日(D0)且 CCI 手術於第-14 日進行。vF 表示於所指示日進行馮弗雷試驗(von Frey test)。(B)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之同側腳掌(即，投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。(C)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之對側腳掌(即，未投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。(D)顯示如(A)中所述投予的大鼠隨著時間推移之體重變化。

圖 5(A)呈示使用成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠中急性奧沙利鉑(oxaliplatin)誘導的神經病變性疼痛的模式之研究的實驗示意圖。於第 0 日(D0)投予奧沙利鉑(10 mg/kg 腹腔內(i.p.)投予)及 BoNT/A(0) (1000 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (50 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (100 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (160 pg/kg i.pl.投予)、或媒液(GPB i.pl.投予-陰性對照)。作為奧沙利鉑處理的另一陰性對照，一大鼠的子集係投予 5%葡萄糖 i.p.及 GBP (i.pl.投予)。於 D3 試驗之前 1h 投予度洛西汀(duloxetine) (100 mg/kg p.o.投予-陽性對照)。顯示投予後日數及小時。PI 表示於所指示日進行腳掌浸液(冷)試驗。(B)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之同側腳掌(即，投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的冷敏感性(經由腳掌浸液試驗測量)。(C)顯示如

(A)中所述投予的動物隨著時間推移之對側腳掌(即，未投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的冷敏感性(經由腳掌浸液試驗測量)。

圖 6(A)呈示使用成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(180-210 g)的慢性奧沙利鉑誘導的神經病變性疼痛模式之研究的實驗示意圖。於第-2 日(D-2)投予奧沙利鉑。於第 0 日(D0)投予 BoNT/A(0) (100 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (100 pg/kg i.pl.投予)、或媒液(GPB i.pl.投予-陰性對照)。於第 3 日投予普瑞巴林(pregabalin) (30 mg/kg p.o.投予-陽性對照)。顯示投予前及投予後之日。vF 及 CP 分別表示於所指示日進行馮弗雷及冷板試驗。(B)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之同側腳掌(即，投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。(C)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之對側腳掌(即，未投予對照組成物、BoNT/A 或 BoNT/A(0)的腳掌)的機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。(D)顯示如(A)中所述投予的動物隨著時間推移之熱敏感性(經由冷板試驗測量)。

圖 7(A)呈示使用成年雄性 Wistar 大鼠(180-210 g)的急性紫外線 B(UV-B)曬傷誘導的發炎性疼痛模式之研究的實驗示意圖。於第 0 日(D0)投予 BoNT/A(0) (100 pg/kg i.pl.投予)、BoNT/A (100 pg/kg i.pl.投予)、或媒液(GPB i.pl.投予-陰性對照)。於 D3 讀出之前 1h 投予吲哚美洒辛(indomethacin) (5 mg/kg p.o.投予-陽性對照)。於第 1 日(D1)將大鼠暴露於 UV-B (500 mJ/cm^2)。vF 表示於所

指示日進行馮弗雷試驗。(B)顯示如(A)中所述投予的動物之機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。

圖 8 顯示投予媒液、催化活性的嵌合 BoNT/XB (0.3 ng/kg，n=10)、催化活性的嵌合 BoNT/XB (30 ng/kg，n=10)、非催化活性的嵌合 BoNT/XB(0) (0.3 ng/kg，n=10)、非催化活性的嵌合 BoNT/XB(0) (30 ng/kg，n=10)、BoNT/A (160 pg/kg，n=10)或吲哚美洒辛(10 mg/kg，n=9)的小鼠之機械敏感性(經由馮弗雷試驗測量)。顯示未處理的動物(基線)、BoNT 或媒液投予後 2 日且完全弗氏佐劑(Complete Freund's adjuvant；CFA)投予之前(第 0 日 CFA，第 2 日)、以及 CFA 投予後 1 日(第 1 日 CFA，第 3 日)的敏感性。**P<0.1，***P<0.01(重複測量二因子變異數分析(two-way ANOVA)後，相對於媒液的鄧奈特氏多重比較(Dunnett's multiple comparison))。

圖 9 顯示膀胱傳入神經(afferent nerve)激發分析中的傳入放電(標準化數據的曲線下面積)，其中膀胱經磷酸鹽緩衝食鹽水(PBS)對照或 3 pM 之下列者所處理：重組 BoNT/A (rBoNT/A)；Dysport(全毒素(holotoxin))；從梭狀芽胞桿菌中單離的非複合 BoNT/A (nBoNT/A)、不含 H_C 域之催化活性的 BoNT/A L 鏈及轉位域(LH_N/A)、非催化活性的 BoNT/A (BoNT/A(0))、或非催化活性的 BoNT/A L 鏈(LC/A(0))。統計學顯著性係在使用單因子變異數分析(1-way ANOVA)後使用塔基多重比較檢定(Turkey's multiple comparison test)來計算：*相對於對

照 P<0.05，****相對於對照 P<0.0001，####相對於除了任何其他非催化活性的分子以外的所有組別 P<0.0001；$$$成對地 P<0.001。

圖 10 顯示於第 12 天在對照大鼠(白色柱)、CYP 動物(淡灰色柱)及以 BoNT/AB(0)處理之 CYP 動物(深灰色柱)中感覺接受性閾值(nociceptive threshold) (**A**)、觸摸痛(allodynia) (**B**)及痛覺過敏(hyperalgesia) (**C**)。非成對司徒頓 t 檢定(Unpaired Student's t test)，相對於對照大鼠，**p<0.001，***p<0.0001；相對於 CYP-食鹽水大鼠，##p<0.001，###p<0.0001。

【實施方式】

【0011】在一態樣中，本發明提供一種於治療疼痛中使用的多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0012】在一態樣中，本發明提供一種於治療膀胱疼痛中使用的多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0013】在一態樣中，本發明提供一種於治療膀胱疼痛症候群中使用的多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該

多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0014】於一相關態樣，提供一種治療疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0015】於一相關態樣，提供一種治療膀胱疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0016】於一相關態樣，提供一種治療膀胱疼痛症候群之方法，該方法包含對於受試者投予多肽(例如，鎮痛性多肽)，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0017】於另一相關態樣，本發明提供一種多肽(例如，鎮痛性多肽)在製造治療疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0018】於另一相關態樣，本發明提供一種多肽(例如，鎮痛性多肽)在製造治療膀胱疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0019】於另一相關態樣，本發明提供一種多肽(例如，鎮痛性多肽)在製造治療膀胱疼痛症候群的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0020】膀胱疼痛較佳為由間質性膀胱炎所引起或與其有關。膀胱疼痛症候群較佳為間質性膀胱炎。

【0021】本發明的多肽可藉由降低或抑制膀胱感覺神經元的活性來治療膀胱疼痛(例如，當與治療前同一受試者的感覺神經元的活性(諸如指定期間的平均活性)相比時)。例如，該多肽可降低或抑制膀胱感覺神經元

的膨脹誘導的活性及/或膀胱感覺神經元的化學誘導的活性。膀胱之感覺神經元較佳為傳入神經。傳入神經可包含一根或多根感覺纖維(例如神經纖維束)。術語「纖維」較佳係指神經元的軸突。這種傳入神經可為感覺膀胱壁中的化學及/或機械刺激(例如，與膀胱填充有關)的傳入神經。較佳地，傳入神經包含骨盆及/或腹下神經的一根或多根纖維。例如，傳入神經可為骨盆神經及/或腹下神經。

【0022】當治療疼痛(例如膀胱疼痛)時，較佳為該多肽包含至少一非催化活性的梭菌神經毒素L鏈。更佳地，當治療疼痛(例如膀胱疼痛)時，該多肽包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)。有利地，當與其中缺乏所述組件之一的多肽相比時，此類多肽在治療疼痛方面更為有效。

【0023】藉由本發明之多肽治療的疼痛(例如膀胱疼痛)可為以下之一種或多種：痛覺過敏(hyperalgesia)、觸摸痛(allodynia)及/或內臟痛。例如，可治療痛覺過敏、觸摸痛及內臟痛之全部。

【0024】本發明之多肽較佳具有鎮痛性。換言之，本發明之多肽較佳為鎮痛性多肽。

【0025】較佳地，本發明之多肽既非促進神經元生長亦非促進神經元修復以治療疼痛。換言之，較佳地，該多肽並非藉由下列任一手段來治療疼痛：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【0026】在一態樣中，本發明提供一種於治療發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0027】於一相關態樣，提供一種治療發炎性病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0028】於另一相關態樣，本發明提供一種多肽在製造治療發炎性病症之醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0029】本發明之多肽可具有抗發炎性。換言之，本發明之多肽可為抗發炎性多肽。

【0030】如本文所述將多肽用於治療發炎性病症，該多肽可包含肉毒桿菌神經毒素血清型 X(BoNT/X) L 鏈、BoNT/X H_N 域、及/或 BoNT/X H_C 域，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。例如，該多肽可為包含非催化活性的 BoNT/X

輕鏈及轉位域、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。如此，在一態樣中，本發明提供一種於治療發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)(較佳為 BoNT/B H_c 域)。亦提供對應的治療方法及用途。

【0031】較佳地，本發明之多肽既非促進神經元生長亦非促進神經元修復以治療發炎性病況。換言之，較佳地，該多肽並未藉由下列任一手段來治療發炎性病況：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【0032】在一態樣中，本發明提供一種於治療下泌尿道病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0033】於一相關態樣，本發明提供一種治療下泌尿道病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0034】於一相關態樣，本發明提供一種多肽在製造治療下泌尿道病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【0035】下泌尿道病症較佳為膀胱病症。

【0036】本發明之多肽可藉由降低或抑制膀胱感覺神經元的活性(例如，當與治療前同一受試者的感覺神經元的活性相比時)治療下泌尿道病症(例如，膀胱病症)。例如，該多肽可降低或抑制膀胱感覺神經元的膨脹誘導的活性及/或膀胱感覺神經元的化學誘導的活性。膀胱之感覺神經元較佳為傳入神經。傳入神經可包含一根或多根感覺纖維(例如神經纖維束)。這種傳入神經可為感覺膀胱壁中的化學及/或機械刺激(例如，與膀胱填充有關)的傳入神經。較佳地，傳入神經包含骨盆及/或腹下神經的一根或多根纖維。例如，傳入神經可為骨盆神經及/或腹下神經。

【0037】藉由抑制膀胱感覺神經元(例如，傳入神經)之活性，該多肽可降低或抑制與下泌尿道病症有關的緊迫感的感覺症狀。緊迫感的感覺症狀通常與膀胱疼痛症候群(例如間質性膀胱炎)、過動性膀胱(overactive bladder)及/或逼尿肌過動(detrusor overactivity)有關。

【0038】因此，下泌尿道病症可為感覺神經元相關病症，例如，傳入神經相關病症，特別是傳入神經相關

膀胱病症。傳入神經相關病症可為傳入神經在其中具有作用的病症，無論該作用是否為致病的。在一些具體實施例中，傳入神經相關病症為由傳入神經過度活躍及/或傳入衝動的中心閾值改變所引起或與其有關的病症。後者可包含對中樞抑制路徑的損傷或傳入神經的致敏化。在此類具體實施例中，諸如神經生長因子(NGF)或腦衍生神經營養因子(brain-derived neurotrophic factor；BDNF)的神經營養因子的濃度(level)可增加並影響感覺神經元。相關症狀可包括排尿反射的活化。腦島(insula)(一種與 PAG(導水管周邊灰質，涉及控制排尿的中樞結構之一)連結的區域)中的傳訊可被改變，激發閾值(firing threshold)不連貫，導致傳入衝動的中心閾值改變及緊迫感的感覺。

【0039】傳入神經相關病症之實例可包括膀胱疼痛症候群(較佳為間質性膀胱炎)、過動性膀胱及逼尿肌過動。

【0040】膀胱疼痛症候群為一種慢性膀胱健康問題，影響美國約 6-1400 萬名患者(即美國成年人口的 5-11%)。國際尿控協會(The International Continence Society；ICS)將膀胱疼痛症候群定義為一種以被認為與膀胱有關的慢性(>6 個月)骨盆腔疼痛、壓力或不適為特徵的病況，並伴隨至少一種其他泌尿症狀，例如持續的排尿衝動或頻尿。頻尿係需要比正常情況更頻繁地排尿。普通人通常每天排尿不超過 7 次，而且晚上起床上廁所的次數亦不超過一次。膀胱疼痛症候群患者可能不

得不日夜頻繁排尿，且隨著頻率變得更加嚴重，這會導致緊迫感。對於一些患者而言，這種排尿的衝動永遠不會消失，即使在剛排尿後。間質性膀胱炎可被定義為更嚴重或更晚期的膀胱疼痛症候群形式，並且能進一步以存在「典型的膀胱鏡檢查及組織學的特徵」為特徵。例如，與非間質性膀胱炎膀胱疼痛症候群患者相比，間質性膀胱炎患者的上皮裸露、潰瘍、膿尿及/或黏膜下發炎的發生率及程度可能更高。間質性膀胱炎可被描述為一種慢性黏膜下發炎性疾病。

【0041】作為背景，尿液係由腎臟的腎元形成並被運輸到膀胱以在經由尿道排出之前進行儲存。這種週期性的填充及排空的過程被稱為排尿。當膀胱填充時，其會伸展，模擬傳入訊號(由傳入神經傳遞)。相反地，傳出訊號分別導致膀胱肌群收縮及尿道括約肌鬆弛。除了機械性受器外，各種心理因素(例如，緊迫、對可接受環境的感覺及情緒狀態)在排尿的時間及環境中起著至關重要的作用。

【0042】ICS將過動性膀胱描述為尿急，通常伴有白天排尿頻率增加及/或夜尿症，有尿失禁(濕性過動性膀胱；OAB-wet)或無尿失禁(乾性過動性膀胱；OAB-dry)，沒有泌尿道感染或其他可檢測到的疾病。

【0043】逼尿肌過動可為特發性逼尿肌過動或神經性逼尿肌過動。該過動可為：(1)階段性的，可能會或可能不會導致尿失禁；或(2)終末性的，其為一種單一的不隨意的逼尿肌收縮，通常會導致膀胱完全排空。

【0044】在臨床相關的神經疾病的情況下，神經性逼尿肌過動可能與不隨意的逼尿肌肌肉收縮有關，這種收縮發生在接近或處於最大膀胱容量時。這些收縮通常無法壓制，導致尿失禁甚至反射性膀胱排空(反射性排尿)。在患有多發性硬化症(MS)及脊髓損傷(SCI)等病況的患者中經常觀察到該病症。因此，根據本發明治療的受試者可患有 SCI 及/或 MS。

【0045】當治療下泌尿道病症時，可藉由本領域已知的任何合適的方法投予該多肽。例如，可藉由注射將該多肽投予至膀胱壁，例如逼尿肌內注射。

【0046】當治療下泌尿道病症(例如膀胱病症)時，較佳為該多肽包含至少一非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈。更佳地，當治療下泌尿道病症(例如，膀胱病症)時，該多肽包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)。有利地，當與其中缺乏所述組件之一的多肽相比時，此類多肽在治療下泌尿道病症方面更為有效。

【0047】較佳地，本發明之多肽既非促進神經元生長亦非促進神經元修復以治療下泌尿道病症。換言之，較佳地，該多肽並不藉由以下任一手段治療下泌尿道疾病：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【0048】術語「促進神經元生長及/或神經元修復」涵蓋神經元生長及/或神經元修復的速率增加。術語

「神經元生長及/或神經元修復」涵蓋受損傷的神經元迴路的重建，因而回復神經元網絡或群體中的活性及/或神經元溝通。因此，本文使用之術語「神經元修復」涵蓋特定神經元之修復以及神經元迴路的修復。該術語亦涵蓋神經元可塑性。本文使用之術語「神經元可塑性」涵蓋軸突出芽、樹突出芽、神經新生(例如，新神經元的產生)、成熟、分化、及/或突觸可塑性(例如，包括突觸強度、活性、解剖學及/或連接度的變化)。術語「促進神經元生長及/或神經元修復」亦涵蓋促進功能性突觸(例如，位於或靠近損傷部位)的建立。本文使用之術語「神經元生長」涵蓋神經元任何部分的生長，包括軸突及/或樹突的生長。該術語涵蓋神經突長度、神經突數目(例如，每個細胞的神經突數目)之增加、及/或自神經元的細胞體或細胞膜突出的長度及/或數目的增加，例如，神經元之軸突生長及/或軸突出芽，例如，於受試者中的神經元。該軸突生長可促進神經元之間的連結及/或化學溝通。

【0049】較佳地，本發明之多肽不促進神經免疫反應以治療疼痛或發炎性病症。較佳地，本發明之多肽不促進神經免疫反應以治療下泌尿道病症。於此上下文中神經免疫反應涵蓋小神經膠質細胞的反應。因此，於一具體實施例，本發明之多肽並未促進小神經膠質細胞的反應以治療疼痛或發炎性病況。因此，在一個具體實施例中，本發明之多肽並不促進小神經膠質細胞的反應以治療下泌尿道病症。

【0050】於一較佳具體實施例，疼痛並非與腦病症有關或由其所引起的疼痛。於另一較佳具體實施例，發炎性病症並非發炎性腦病症。於此上下文所使用的術語「腦病症」可與「腦疾病」互換。於此上下文所使用之「腦病症」涵蓋源自於大腦內部或外部的病症，包括與造成腦組織損傷的身體傷害有關的病症。於此上下文中涵蓋的腦病症之例包括下列之任一者(或多者)：創傷性腦損傷、癌症(例如，腦腫瘤)、感染性疾病(例如，腦炎、腦膜炎、腦膿瘍、及腦炎)、中風、神經退化性病症(例如，阿茲海默症(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、帕金森氏症相關病症、運動神經元疾病(例如，肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、普里昂疾病(prion disease)、杭丁頓氏症(Huntington's disease)、脊髓小腦性失調症(spinocerebellar ataxia)、運動失調症、哈勒沃登-施帕茨病(Hallervorden-Spatz disease)、及額顳葉退化症(frontotemporal lobar degeneration))、腦動脈瘤、多發性硬化症、缺氧性損傷、毒性損傷及代謝性損傷。腦病症可由下列所引起：創傷性腦損傷、癌症、感染性疾病(例如，腦炎、腦膜炎、腦膿瘍、及腦炎)、中風、神經退化性病症(例如，阿茲海默症、帕金森氏症、帕金森氏症相關病症、運動神經元疾病(例如，肌肉萎縮性脊髓側索硬化症)、普里昂疾病、杭丁頓氏症、脊髓小腦性失調症、運動失調症、哈勒沃登-施帕茨病、額顳葉退化症)、腦動脈瘤、多發性硬化症、缺氧性損傷、毒性損傷及/或代謝性損傷。

【0051】活性梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈具有非細胞毒性蛋白酶活性。具體而言，活性梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈具有內肽酶活性且能夠在目標細胞中切割胞吐融合構造的蛋白質。胞吐融合構造的蛋白質較佳為 SNARE 蛋白，如 SNAP-25、突觸小泡蛋白(synaptobrevin)/VAMP、或突觸融合蛋白。

【0052】本文中關於梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈而使用之術語「非催化活性的」意指該 L 鏈實質上無展現非細胞毒性蛋白酶活性，較佳地，本文中關於梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈而使用之術語「非催化活性的」意指該 L 鏈無展現非細胞毒性蛋白酶活性。於一具體實施例，非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈為不切割目標細胞中胞吐融合構造之蛋白質者。術語「實質上無非細胞毒性蛋白酶活性」意指梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈具有少於催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之非細胞毒性蛋白酶活性的 5%，例如少於催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之非細胞毒性蛋白酶活性的 2%、1%或較佳少於 0.1%。非細胞毒性蛋白酶活性可藉由下述而於活體外確定：將試驗梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈與 SNARE 蛋白一起培養，並比較當與於相同條件下由催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈所切割的 SNARE 蛋白的量比較時，由試驗梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈所切割的 SNARE 蛋白的量。可使用常規技術，如 SDS-PAGE 及西方印漬術(Western blotting)以定量所切割的 SNARE 蛋白的量。適合的活體外分析述於 WO 2019/145577 A1，其藉由引用併入本文中。

【0053】基於細胞且為活體內的試驗亦可用於確定包含L鏈及功能性細胞結合與轉位域之梭狀芽孢桿菌神經毒素是否具有非細胞毒性蛋白酶活性。如趾外展分數(DAS)分析、背根神經節(DRG)分析、脊髓神經元(SCN)分析、及小鼠膈神經半側橫膈膜(phrenic nerve hemidiaphragm) (PNHD)分析等分析在本技術領域中為常規分析。用於確定非細胞毒性蛋白酶活性之適合的分析可為述於 Aoki KR, Toxicon 39: 1815-1820; 2001 或 Donald *et al(*2018), Pharmacol Res Perspect, e00446, 1-14之一者，其藉由引用併入本文中。

【0054】非催化活性的 L 鏈可具有不活化該催化活性的一或多個突變。如此，催化活性 L 鏈(例如，如本文所述)可被修飾以導入不活化 L 鏈之催化活性的一或多個突變。例如，非催化活性的 L 鏈可包含活性位殘基的突變。突變可為取代或刪除，然而較佳為取代，尤其是以化學上類似的胺基酸的取代。麩胺酸可被麩醯胺酸取代、組胺酸可被酪胺酸取代、精胺酸可被麩醯胺酸取代、及/或酪胺酸可被苯丙胺酸取代。或者，任何殘基可被丙胺酸取代。

【0055】非催化活性的BoNT/A L鏈可包含在H223、E224、H227、E262、R363、及/或 Y366 的突變，較佳為至少在E224及H227。較佳地，非催化活性的BoNT/A L鏈可包含在E224以麩醯胺酸之取代(E224Q)及在H227以酪胺酸之取代(H227Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 60之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 60 比對而

確定。由於 SEQ ID NO: 60 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。例如，於 SEQ ID NO: 60 包括甲硫胺酸的情形，位置編號將如上定義(例如，His223 將為 SEQ ID NO: 60 之 His223)。或者，於該甲硫胺酸不存在於 SEQ ID NO: 60 的情形，胺基酸殘基編號應以-1 修改(例如，His223 將為 SEQ ID NO: 60 之 His222)。當本文所述的其它多肽序列的位置 1 的甲硫胺酸存在/不存在時，適用類似的考量，且所屬技術領域中具有通常知識者將使用本技術領域常規技術而容易決定正確的胺基酸殘基編號。

【0056】非催化活性的 BoNT/B L 鏈在 E231 及/或 H234 可包含突變，較佳為 E231 及 H234。較佳地，非催化活性的 BoNT/B L 鏈包含在 E231 以麩醯胺酸之取代(E231Q)及在 H234 以酪胺酸之取代(H234Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 52 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 52 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0057】非催化活性的 BoNT/C L 鏈可包含在 H229、E230 及/或 H233 的突變，較佳為 H229、E230 及 H233。較佳地，非催化活性的 BoNT/C L 鏈包含在 H229 以甘胺酸之取代(H229G)、在 E230 以蘇胺酸之取代(E230T)、及在 H233 以天冬醯胺酸之取代(H233N)。位置編號對應

SEQ ID NO: 53 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 53 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 53 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0058】非催化活性的 BoNT/D L 鏈可包含在 H229、E230、H233 及/或 H236 的突變，較佳為至少在 E230 及 H236。較佳地，非催化活性的 BoNT/D L 鏈包含至少在 E230 以麩醯胺酸之取代(E230Q)及在 H236 以酪胺酸之取代(H236Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 54 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 54 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 54 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0059】非催化活性的 BoNT/E L 鏈可包含在 E213 及/或 H216 的突變，較佳為在 E213 及 H216。較佳地，非催化活性的 BoNT/E L 鏈包含在 E213 以麩醯胺酸之取代(E213Q)及在 H216 以酪胺酸之取代(H216Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 55 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 55 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 55 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0060】非催化活性的 BoNT/F L 鏈可包含在 E228 及/或 H231 的突變，較佳為在 E228 及 H231。較佳地，非催化活性的 BoNT/F L 鏈包含在 E228 以麩醯胺酸之取代(E228Q)及在 H231 以酪胺酸之取代(H231Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 56 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 56 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 56 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0061】非催化活性的 BoNT/G L 鏈可包含在 E231 及/或 H234 的突變，較佳為在 E231 及 H234。較佳地，非催化活性的 BoNT/G L 鏈包含在 E231 以麩醯胺酸之取代(E231Q)及在 H234 以酪胺酸之取代(H234Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 57 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 57 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 57 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0062】非催化活性的 BoNT/X L 鏈可包含在 E228 及/或 H231 的突變，較佳為在 E228 及 H231。較佳地，非催化活性的 BoNT/X L 鏈包含在 E228 以麩醯胺酸之取代(E228Q)及在 H231 以酪胺酸之取代(H231Y)。位置編號對應 SEQ ID NO: 59 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 59 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 59 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸

殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0063】非催化活性的 TeNT L 鏈可包含在 E234、R372、及/或 Y375 的突變，較佳為在至少 R372 及 Y375(例如，在 E234、R372、及 Y375)。較佳地，非催化活性的 TeNT L 鏈包含在 R372 以麩醯胺酸或丙胺酸之取代(R372Q 或 R372A)，更佳為以丙胺酸；及在 Y375 以苯丙胺酸之取代(Y375F)。位置編號對應 SEQ ID NO: 58 之胺基酸位置且可藉由將多肽與 SEQ ID NO: 58 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 58 之位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在為非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。

【0064】本發明之多肽可包含全長梭狀芽孢桿菌神經毒素(其但書為 L 鏈為非催化活性的)或不具有非細胞毒性蛋白酶活性之梭狀芽孢桿菌神經毒素之片段(例如，H_N 域及/或 H_C 域)。換言之，本發明之多肽不具有非細胞毒性蛋白酶活性。然而，參見本文標題為「包含催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈並缺乏功能性 H_{CC} 域或 H_C 域的多肽」的章節，其涉及本發明的備選多肽，其中 L 鏈確實具有催化活性(但其中該多肽缺乏功能性 H_{CC} 域或 H_C 域，因此而與少的毒性/無毒性有關[例如，少的非細胞毒性活性/無非細胞毒性活性])。

【0065】術語「梭狀芽孢桿菌神經毒素」涵蓋由肉毒桿菌(肉毒桿菌神經毒素血清型 A、B、C_1、D、E、

F、G、及 X)、破傷風桿菌(破傷風神經毒素)、酪酸梭狀芽孢桿菌(肉毒桿菌神經毒素血清型 E)、及巴氏梭狀芽孢桿菌(肉毒桿菌神經毒素血清型 F)所產生的毒素。BoNT/A 參考序列如 SEQ ID NO: 51 所示。BoNT/B 參考序列如 SEQ ID NO: 52 所示。BoNT/C 參考序列如 SEQ ID NO: 53 所示。BoNT/D 參考序列如 SEQ ID NO: 54 所示。BoNT/E 參考序列如 SEQ ID NO: 55 所示。BoNT/F 參考序列如 SEQ ID NO: 56 所示。BoNT/G 參考序列如 SEQ ID NO: 57 所示。TeNT 參考序列如 SEQ ID NO: 58 所示。BoNT/X 參考序列如 SEQ ID NO: 59 所示。術語「梭狀芽孢桿菌神經毒素」亦可涵蓋新發現的由非梭狀芽孢桿菌微生物所表現的肉毒桿菌神經毒素蛋白家族成員，諸如：腸球菌(Enterococcus)編碼的毒素，其與 BoNT/X 具有最接近的序列同一性；稻魏斯氏菌(*Weissella oryzae*)編碼的毒素，稱為 BoNT/Wo (NCBI Ref Seq：WP_027699549.1)，其於 W89-W90 切割 VAMP2；糞腸球菌(*Enterococcus faecium*)編碼的毒素(GenBank：OTO22244.1)，其切割 VAMP2 及 SNAP25；及皮氏金黃桿菌(*Chryseobacterium pipero*)編碼的毒素(NCBI Ref.Seq：WP_034687872.1)。

【0066】如此，梭狀芽孢桿菌神經毒素可選自 BoNT/A、BoNT/B、BoNT/C、BoNT/D、BoNT/E、BoNT/F、BoNT/G、BoNT/X、及 TeNT(破傷風神經毒素)。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素為肉毒桿菌神經毒素，如選自下列之肉毒桿菌神經毒素：BoNT/A、

BoNT/B、BoNT/C、BoNT/D、BoNT/E、BoNT/F、BoNT/G、及BoNT/X。例如，梭狀芽孢桿菌神經毒素H_N域可為源自BoNT A、B、C_1、D、E、F、G、X或TeNT之H_N域。類似地，L鏈可為源自BoNT A、B、C_1、D、E、F、G、X或TeNT之L鏈，其但書為該L鏈為非催化活性的(例如，已被修飾使其為非催化活性的)。更佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素為BoNT/A。

【0067】如上所討論，(全長)梭狀芽孢桿菌神經毒素由兩多肽鏈形成：具有約100 kDa之分子量之重鏈(H鏈)、及具有約50 kDa之分子量之輕鏈(L鏈)。H鏈包含C端靶向組件(受體結合域或H_C域)及N端轉位組件(H_N域)。肉毒桿菌神經毒素(BoNT)係由肉毒桿菌以大蛋白質複合物的形式所產生，由BoNT本身與一些輔助蛋白複合而組成。目前有八種不同類型的肉毒桿菌神經毒素，即：肉毒桿菌神經毒素血清型A、B、C1、D、E、F、G、及X，其全部均共有類似的結構及作用模式。可基於藉由特異性中和抗血清的不活化來區分不同的BoNT血清型，此種藉由血清型的分類與胺基酸層級的序列同一性百分比相關。指定血清型之BoNT蛋白係基於胺基酸序列同一性百分比而被進一步分成不同亞型。

【0068】傳統的(催化活性的)BoNT在胃腸道中吸收，且在進入全身循環後，結合至膽鹼性神經末梢的突觸前膜(presynaptic membrane)並阻止彼等的神經傳導物質乙醯膽鹼的釋放。BoNT/B、BoNT/D、BoNT/F及BoNT/G切割突觸小泡蛋白/囊泡相關膜蛋白(vesicle-

associated membrane protein；VAMP)；BoNT/C1、BoNT/A 及 BoNT/E 切割 25 kDa 之突觸小體相關蛋白(synaptosomal-associated protein) (SNAP-25)；及 BoNT/C1 切割突觸融合蛋白。BoNT/X 已被發現切割 SNAP-25、VAMP1、VAMP2、VAMP3、VAMP4、VAMP5、Ykt6、及突觸融合蛋白 1。破傷風毒素係由破傷風桿菌以單一血清型產生。酪酸梭狀芽孢桿菌產生 BoNT/E，而巴氏梭狀芽孢桿菌產生 BoNT/F。

【0069】於一具體實施例，本發明之多肽可由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、或 49；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。於一具體實施例，本發明之多肽可由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼：1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、或 49；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。較佳地，本發明之多肽可由包含下列 SEQ ID NO 之任一者之核苷酸序列所編碼：1、7、9、11、13、15、17、21、25、29、33、37、41、43、45、47、或 49。

【0070】於一具體實施例，本發明之多肽可包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性的多

肽序列：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或76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。於一具體實施例，本發明之多肽可包含與下列SEQ ID NO之任一者具有至少80%、90%、95%或98%序列同一性的多肽序列：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或76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。較佳地，本發明之多肽可包含下列SEQ ID NO之任一者的多肽序列：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或76。

【0071】於一具體實施例，本發明之多肽可包含與下列SEQ ID NO之任一者具有至少70%序列同一性的多肽序列的片段：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或70；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。於一具體實施例，本發明之多肽可包含與下列

SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列的片段：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 或 70；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。較佳地，本發明之多肽可包含一包含下列 SEQ ID NO 之任一者的多肽序列的片段：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 或 70；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。該片段可為該 SEQ ID No 之非催化活性的 L 鏈、H_N 域或 H_C 域。

【0072】較佳地，本發明之多肽包含(或由其組成)：非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈。在此上下文中提及非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素亦涵蓋梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之片段。梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之≤400、≤350、≤300、≤250、≤200、≤150、≤100 或≤50 個胺基酸殘基。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之片段具有梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之至少 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150 或 200 個胺基酸殘基。例如，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈之 20-400、50-300 或 100-200 個胺基酸殘基。然而，較佳為提及非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素係指全長非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈。

【0073】L鏈參考序列之例包括：

A型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-448

B型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-440

C1型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-441

D型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-445

E型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-422

F型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-439

G型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基1-441

破傷風神經毒素：胺基酸殘基1-457

【0074】對於最近鑑定的BoNT/X，已報告L鏈對應於其胺基酸1-439，其中L鏈邊界可能變化約25個胺基酸(例如1-414或1-464)。

【0075】上述識別的參考序列應被視為指引，因為根據亞血清型可能發生輕微的變化。舉例而言，US 2007/0166332(於此藉由引用完整併入)引用些微不同的梭狀芽孢桿菌序列：

A型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-K448

B型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-K441

C1型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-K449

D型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-R445

E型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-R422

F型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-K439

G型肉毒桿菌神經毒素：胺基酸殘基M1-K446

破傷風神經毒素：胺基酸殘基M1-A457

【0076】於此描述適合的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈。

【0077】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈(或多肽)可包含：

(i)BoNT/A L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)BoNT/B L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)BoNT/C1 L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)BoNT/D L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)BoNT/E L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)BoNT/F L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)BoNT/G L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)BoNT/X L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)TeNT L 鏈，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

該非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈(或多肽)可實質上由上述任一種組成，較佳為由上述任一種組成，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0078】在一具體實施例中，多肽包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0079】在一具體實施例中，多肽包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的。

【0080】該多肽可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0081】該多肽可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的。

【0082】該多肽可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0083】該多肽可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的。

【0084】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈可包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列：6、24、32、40、74 或 76；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列：6、24、32、40、74 或 76；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈包含(更佳為由其組成)：一包含 SEQ ID NO: 6、24、32 或 40 之任一者的多肽序列，其已被修飾以使該 L 鏈為非催化活性的，例如 SEQ ID NO: 74 或 76。

【0085】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈可為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：5、23、31 或 39；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：5、23、31 或 39；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈係由包含下列之 SEQ ID NO 之任一者之核苷酸序列所編碼：5、23、31 或 39；其已被修飾以使所編碼的 L 鏈為非催化活性的。

【0086】鑒於治療疼痛的功效不需要輕鏈的催化活性，可相信不包含 L 鏈(或僅包含 L 鏈的片段)的多肽可治療疼痛。基於類似的理由，可相信不包含 L 鏈(或僅包含 L 鏈的片段)的多肽可治療發炎性病況。因此，於一具體實施例，該多肽可包含梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)。於一具體實施例，本發明之多肽不包含梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)兩者。

【0087】於一具體實施例，本發明之多肽包含(或由其組成)：梭狀芽孢桿菌神經毒素重鏈(H 鏈)。該 H 鏈包含梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及受體結合域(H_C 域)。在此上下文中提及梭狀芽孢桿菌神經毒素 H 鏈亦涵蓋梭狀芽孢桿菌神經毒素 H 鏈之片段。梭狀芽孢桿菌神經毒素 H 鏈之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素 H 鏈之≤800、≤700、≤600、≤500、≤400、≤350、≤300、≤250、≤200、≤150、≤100 或≤50 個胺基酸殘基。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經 H 鏈之片段具有梭狀芽孢桿菌神經毒素 H 鏈之至少 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150 或 200 個胺基酸殘基。例如，梭狀芽孢桿菌神經 H 鏈之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經 H 鏈之 20-800、30-600、40-400、50-300 或 100-200 個胺基酸殘基。然而，較佳為提及 H 鏈係指全長 H 鏈。

【0088】於一具體實施例，本發明之多肽包含(或由其組成)：梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)。在此

上下文中提及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域亦涵蓋轉位域之片段。梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之≤400、≤350、≤300、≤250、≤200、≤150、≤100 或≤50 個胺基酸殘基。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之片段具有梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之至少 20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150 或 200 個胺基酸殘基。例如，梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域之 20-400、50-300 或 100-200 個胺基酸殘基。然而，較佳為提及轉位域係指全長轉位域。

【0089】轉位域為梭狀芽孢桿菌神經毒素之 H 鏈的片段，約相當於 H 鏈胺基末端的一半、或者與完整 H 鏈中該片段相對應的域。於一具體實施例，H 鏈之 H_C 功能可藉由刪除 H_C 胺基酸序列(在 DNA 合成層級或在藉由核酸酶或蛋白酶處理的合成後層級)而去除。或者，H_C 功能可藉由化學或生物處理而不活化。如此，於一些具體實施例，H 鏈可為不能結合至天然梭狀芽孢桿菌神經毒素(即全毒素)所結合的目標細胞上的結合位。

【0090】適合的(參考)轉位域之例包括：

A 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(449-871)

B 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(441-858)

C 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(442-866)

D 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(446-862)

E 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(423-845)

F 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(440-864)

G 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(442-863)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(458-879)

【0091】上述識別的參考序列應被視為指引，因為根據亞血清型可能發生輕微的變化。舉例而言，US 2007/0166332(於此藉由引用該文而併入)引用些微不同的梭狀芽孢桿菌序列：

A 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(A449-K871)

B 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(A442-S858)

C 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(T450-N866)

D 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(D446-N862)

E 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(K423-K845)

F 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(A440-K864)

G 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(S447-S863)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(S458-V879)

【0092】於本發明的上下文中，包含轉位域的多種梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_N 區域可用於本發明的態樣。源自梭狀芽孢桿菌神經毒素之重鏈的 H_N 區域為約 410-430 個胺基酸長且包含轉位域。研究已顯示源自梭狀芽孢桿菌神經毒素重鏈的 H_N 區域的完整長度對於轉位域的轉位活性並非必要。如此，此具體實施例的態樣可包括梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_N 區域，其包含具有例如下列長度之轉位域：至少 350 個胺基酸、至少 375 個胺基酸、至少 400 個胺基酸、及至少 425 個胺基酸。此具體實施例的其它態樣可包括梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_N 區

域，其包含具有例如下列長度之轉位域：最多 350 個胺基酸、最多 375 個胺基酸、最多 400 個胺基酸、及最多 425 個胺基酸。

【0093】有關肉毒桿菌及破傷風桿菌中毒素產生的遺傳基礎的更多詳細內容，參見 Henderson *et al* (1997) in *The Clostridia: Molecular Biology and Pathogenesis, Academic press*。

【0094】術語 H_N 涵蓋天然存在的神經毒素 H_N 部分、以及具有於自然界中不存在的胺基酸序列及/或合成的胺基酸殘基之經修飾的 H_N 部分。於一具體實施例，該經修飾的 H_N 部分仍展現上述轉位功能。

【0095】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域可包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 449-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 441-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 442-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 446-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 423-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 440-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 442-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 415-917、440-892 或 465-867 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 458-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0096】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 449-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 441-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 442-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 446-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 423-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 440-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 442-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 415-917、440-892 或 465-867 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 458-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0097】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 449-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 441-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 442-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 446-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 423-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 440-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 442-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 415-917、440-892 或 465-867 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 458-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0098】於一具體實施例，本發明之多肽包含(或由其組成)：梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)。於此上下文中提及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C)亦涵蓋梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C)之片

段。梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之≤350、≤300、≤250、≤200、≤150、≤100或≤50個胺基酸殘基。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之片段具有梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之至少20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、150或200個胺基酸殘基。例如，梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之片段可具有梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)之20-350、50-300或100-200個胺基酸殘基。然而，較佳為提及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)係指全長梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)。

【0099】梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)參考序列之例包括：

BoNT/A-N872-L1296

BoNT/B-E859-E1291

BoNT/C1-N867-E1291

BoNT/D-S863-E1276

BoNT/E-R846-K1252

BoNT/F-K865-E1274

BoNT/G-N864-E1297

TeNT-I880-D1315

【0100】對於最近鑑定的BoNT/X，已報告Hc域對應於其胺基酸893-1306，其中該域邊界可能變化約25個胺基酸(例如868-1306或918-1306)。

【0101】梭狀芽孢桿菌神經毒素H鏈(例如，H_C域部分)可進一步包含轉位促進域(或其片段可為轉位促進域片段)。該域促進將L鏈遞送至目標細胞的胞質液中，並且例如已描述於WO 08/008803及WO 08/008805中，其各自藉由引用併入本文。

【0102】舉例而言，轉位促進域可包含梭狀芽孢桿菌神經毒素H_{CN}域或其片段或變異體。更詳細而言，梭狀芽孢桿菌神經毒素H_{CN}轉位促進域可具有至少200個胺基酸、至少225個胺基酸、至少250個胺基酸、至少275個胺基酸之長度。於此方面，梭狀芽孢桿菌神經毒素H_{CN}轉位促進域較佳具有最多200個胺基酸、最多225個胺基酸、最多250個胺基酸、或最多275個胺基酸之長度。特定(參考)例包括：

A型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(872-1110)

B型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(859-1097)

C型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(867-1111)

D型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(863-1098)

E型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(846-1085)

F型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(865-1105)

G型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(864-1105)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(880-1127)

【0103】上述序列位置根據血清型/亞型可能有些許變化，適合的(參考)梭狀芽孢桿菌神經毒素H_{CN}域的另外例子包括：

A 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(874-1110)

B 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(861-1097)

C 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(869-1111)

D 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(865-1098)

E 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(848-1085)

F 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(867-1105)

G 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(866-1105)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(882-1127)

【0104】於此描述適合的梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域。

【0105】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域可包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 872-1296 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 859-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 867-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 863-1276 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 846-1251 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 865-1277 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 864-1297 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 868-1306、893-1306 或 918-1306 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 880-1315 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0106】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 872-1296 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 859-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 867-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 863-1276 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 846-1251 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 865-1277 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 864-1297 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 868-1306、893-1306 或 918-1306 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 880-1315 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0107】本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 872-1296 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 859-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 867-1291 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 863-1276 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 846-1251 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 865-1277 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 864-1297 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 868-1306、893-1306 或 918-1306 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 880-1315 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0108】梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域可包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列：8、22、30、38、42、44、46、48 或 50。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域包含與下列 SEQ

ID NO之任一者具有至少80%、90%、95%或98%序列同一性的多肽序列：8、22、30、38、42、44、46、48或50。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域包含(更佳為由其組成)：一包含 SEQ ID NO: 8、22、30、38、42、44、46、48或50之任一者的多肽序列。

【0109】梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域可為由與下列SEQ ID NO之任一者具有至少70%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：7、21、29、37、41、43、45、47或49。於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或98%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：7、21、29、37、41、43、45、47 或 49。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域係由包含下列之 SEQ ID NO之任一者之核苷酸序列所編碼：7、21、29、37、41、43、45、47或49。

【0110】任何上述促進域可與任何適用於本發明的前述轉位域肽組合。如此，舉例而言，非梭狀芽孢桿菌促進域可與非梭狀芽孢桿菌轉位域肽組合或與梭狀芽孢桿菌轉位域肽組合。或者，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_{CN} 轉位促進域可與非梭狀芽孢桿菌轉位域肽組合。或者，梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_{CN} 促進域可與梭狀芽孢桿菌轉位域肽組合，其例包括：

A型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(449-1110)

B型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(442-1097)

C型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(450-1111)

D 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(446-1098)

E 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(423-1085)

F 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(440-1105)

G 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(447-1105)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(458-1127)

【0111】於一些具體實施例，本發明之肽可缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_C 域。於一具體實施例，該多肽較佳缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素全毒素之 C 端最後 50 個胺基酸。於另一具體實施例，該多肽較佳缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素全毒素之 C 端最後 100 個胺基酸殘基，較佳為最後 150 個，更佳為最後 200 個，特佳為最後 250 個，且最佳為最後 300 個。或者，H_C 結合活性可藉由誘變而被消除/降低-舉例而言，為了方便而提及 BoNT/A，神經節苷脂結合袋(ganglioside binding pocket)中的一個或兩個胺基酸殘基突變(W1266 突變為 L 及 Y1267 突變為 F)之修飾造成 H_C 區域失去其受體結合功能。可對非血清型 A 型梭狀芽孢桿菌肽組件進行同功的突變，例如，基於具突變的 B 型肉毒桿菌(W1262 突變為 L 及 Y1263 突變為 F)或 E 型肉毒桿菌(W1224 突變為 L 及 Y1225 突變為 F)之構築體。活性位的其它突變達成 H_C 受體結合活性的相同消除，例如 A 型肉毒桿菌毒素中的 Y1267S 及其它梭狀芽孢桿菌神經毒素中對應的高度保留的殘基。此突變及其它突變的詳細內容描述於 Rummel et al (2004) (Molecular Microbiol. 51:631-634)，其藉由引用而併入於此。

【0112】天然梭狀芽孢桿菌神經毒素之 H_C 肽包含約 400-440 個胺基酸殘基，且由兩個功能不同的域組成，每個域約 25kDa，即 N 端區域(通常稱為 H_{CN} 肽或域)及 C 端區域(通常稱為 H_{CC} 肽或域)。此事實藉由下列公開文獻確認，其各者藉由引用完整併入本文：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；及 Rummel A (2004) Mol. Microbiol. 51(3), 631-643。此外，已有文獻充分證明 C 端區域(H_{CC})，其構成 C 端 160-200 個胺基酸殘基，負責梭狀芽孢桿菌神經毒素與其天然細胞受體之結合，即與神經肌肉會合處的神經末梢之結合-此事實亦藉由上述公開文獻證實。如此，本說明書全文中，提及缺乏功能性重鏈 H_C 肽(或域)的梭狀芽孢桿菌重鏈，使得該重鏈無法與天然梭狀芽孢桿菌神經毒素結合的細胞表面受體結合，意指該梭狀芽孢桿菌重鏈僅缺乏功能性 H_{CC} 肽。換言之，H_{CC} 肽區域可被部分或全部刪除，或者經其它方式修飾(例如通過常規化學或蛋白水解處理)以降低其對神經肌肉會合處的神經末梢的天然結合能力。

【0113】如此，於一具體實施例，本發明之梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_N 肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之 C

端肽部分(H_{CC})的部分，因此缺乏天然梭狀芽孢桿菌神經毒素之 H_C 結合功能。舉例而言，於一具體實施例，C端延長的梭狀芽孢桿菌 H_N 肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素重鏈之 C 端 40 個胺基酸殘基、或 C 端 60 個胺基酸殘基、或 C 端 80 個胺基酸殘基、或 C 端 100 個胺基酸殘基、或 C 端 120 個胺基酸殘基、或 C 端 140 個胺基酸殘基、或 C 端 150 個胺基酸殘基、或 C 端 160 個胺基酸殘基。於另一具體實施例，本發明之梭狀芽孢桿菌 H_N 肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之完整 C 端肽部分(H_{CC})，因此缺乏天然梭狀芽孢桿菌神經毒素之 H_C 結合功能。舉例而言，於一具體實施例，梭狀芽孢桿菌 H_N 肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素重鏈之 C 端 165 個胺基酸殘基、或 C 端 170 個胺基酸殘基、或 C 端 175 個胺基酸殘基、或 C 端 180 個胺基酸殘基、或 C 端 185 個胺基酸殘基、或 C 端 190 個胺基酸殘基、或 C 端 195 個胺基酸殘基。舉另外例而言，本發明之梭狀芽孢桿菌 H_N 肽缺乏選自由下列所組成的群組之梭狀芽孢桿菌 H_{CC} 參考序列：

A 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1111-L1296)

B 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1098-E1291)

C 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1112-E1291)

D 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1099-E1276)

E 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1086-K1252)

F 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1106-E1274)

G 型肉毒桿菌神經毒素-胺基酸殘基(Y1106-E1297)

破傷風神經毒素-胺基酸殘基(Y1128-D1315)。

【0114】上述識別的參考序列應被視為指引，因為根據亞血清型可能發生輕微的變化。

【0115】於其它具體實施例，H_C 域之片段可包含如本文所述的 H_{CC} 肽。

【0116】本發明之多肽可包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)。例如，多肽可包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N)。

【0117】於此描述適合的包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域的多肽。該多肽可稱為 LH_N。此類多肽可包含：

(i)BoNT/A L 鏈及 BoNT/A H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)BoNT/B L 鏈及 BoNT/B H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)BoNT/C1 L 鏈及 BoNT/C1 H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)BoNT/D L 鏈及 BoNT/D H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)BoNT/E L 鏈及 BoNT/E H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)BoNT/F L 鏈及 BoNT/F H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)BoNT/G L 鏈及 BoNT/G H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)BoNT/X L 鏈及 BoNT/X H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)TeNT L 鏈及 TeNT H_N 域，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

該多肽可實質上由上述中任一者組成，較佳為由上述中任一者組成。

【0118】在一具體實施例中，多肽包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0119】該多肽可包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51之殘基1-871，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52之殘基1-858，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53之殘基1-866，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54之殘基1-862，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55之殘基1-845，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56之殘基1-864，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57之殘基1-863，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59之殘基1-867、1-892或1-917，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58之殘基1-879，其已被進一步修飾以使該L鏈為非催化活性的。

【0120】包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈及轉位域的多肽可包含與下列SEQ ID NO之任一者具有至少70%序列同一性的多肽序列：4、20、28、36或75；其但書為該L鏈為非催化活性的(例如，該L鏈已藉由修飾而不活化)。於一包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈及轉位

域的多肽中，包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列：4、20、28、36 或 75；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。較佳地，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域的多肽，其包含(更佳係由其所組成)：一包含 SEQ ID NO: 4、20、28、36 或 75 之任一者的多肽序列，其已被修飾以使 L 鏈為非催化活性的，如 SEQ ID NO: 75。

【0121】包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域(或由彼等所組成)的多肽可為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：3、19、27 或 35；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。於一具體實施例，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域(或由彼等所組成)的多肽為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：3、19、27 或 35；其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。較佳地，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域(或由彼等所組成)的多肽係由包含下列之 SEQ ID NO 之任一者之核苷酸序列所編碼：3、19、27 或 35；其已被修飾以使所編碼的 L 鏈為非催化活性的。

【0122】較佳地，該多肽包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)、及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)。

【0123】於一具體實施例，本發明之多肽不包含梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc)或至少不包含梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域之 C 端部分(Hcc)。如此，於一具體實施例，本發明之多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域之 C 端部分(Hcc)。有利地，此種多肽缺乏內源性梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合能力，因此於投予該多肽的受試者中可展現較少的脫靶效應(off-target effects)。

【0124】本發明之多肽可實質上由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成。例如，多肽可實質上由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N)所組成。

【0125】在一具體實施例中，多肽實質上一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0126】該多肽可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的。

【0127】較佳地，該多肽實質上由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)、及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成。

【0128】此上下文使用的術語「實質上由...所組成」意指多肽不包含另外的例如當被投予至受試者時賦予該多肽額外功能性的一或多個胺基酸殘基。換言之，「實質上由」非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)「所組成」的多肽可包含另外的一或多個胺基酸殘基(對於彼等之非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域))，但該一或多個另外的胺基酸殘基例如當被投予至受試者時不賦予多肽額外的功能性。額外的功能性可包括酵素活性、結合活性及/或任何不拘的生理學活性。

【0129】本發明之多肽可由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成。例如，多肽可由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N)所組成。

【0130】在一具體實施例中，多肽可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%或 98%)序列同一性，其但書為該 L 鏈為非催化活性的(例如，該 L 鏈已藉由修飾而不活化)。

【0131】該多肽可一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(ii)SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iii)SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(iv)SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(v)SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vi)SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(vii)SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；

(viii)SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的；或

(ix)SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879，其已被進一步修飾以使該 L 鏈為非催化活性的。

【0132】較佳地，該多肽由非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)、及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)所組成。

【0133】於一具體實施例，除了任何梭狀芽孢桿菌神經毒素序列之外，多肽亦可包含非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列，只要該非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列不擾亂多肽實現其治療效果(例如治療疼痛)的能力。較佳地，該非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列並非具有催化活性者，例如，酵素活性。於一具體實施例，本發明之多肽不包含催化活性域(例如，非梭狀芽孢桿菌催化活性域)。於一具體實施例，該非梭狀芽孢桿菌序列並非結合至細胞受體者。換言之，於一具體實施例，該非梭狀芽孢桿菌序列並非細胞受體之配體。細胞受體可為蛋白質的細胞受體，如膜主體蛋白。細胞受體之例可見於 IUPHAR Guide to Pharmacology Database, version 2019.4, available at https://www. guidetopharmacology. org/download.jsp#db_reports。

非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列可包括有助於純化的標籤，如 His 標籤。於一具體實施例，本發明之多肽不包含標識或用於添加標識的位點，如分選酶(sortase)接受或供給位。

【0134】於一較佳具體實施例，除了非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、H_N 域及/或 H_C 域之外，本發明之多肽不包含治療或診斷劑(例如，核酸、蛋白質、肽或小分子治療或診斷劑)。例如，於一具體實施例，該多肽可不包含共價或非共價聯結的治療或診斷劑。如此，本發明之多肽較佳係不作為另外的治療或診斷劑的遞送媒介物而作用。

【0135】本發明之多肽可包含(或由其組成)：經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素或其衍生物、或經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素片段或衍生片段，包括但不限於下述者，其但書為存在的任何 L 鏈均為非催化活性的。經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素或衍生物(或經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素片段或衍生片段)可含有與梭狀芽孢桿菌神經毒素(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)之天然的(未經修飾的)形式相比而經修飾的一或多個胺基酸；或可含有不存在於梭狀芽孢桿菌神經毒素(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)之天然的(未經修飾的)形式中的一或多個插入的胺基酸。舉例而言，相對於天然(未經修飾的)梭狀芽孢桿菌神經毒素序列(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)，經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)可於一或多個域具有經修飾的胺基

酸序列。此種修飾可修飾毒素(或毒素片段)的功能方面。如此，於一具體實施例，本發明之多肽為或包含經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素、或經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素衍生物、或梭狀芽孢桿菌神經毒素衍生物、或經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素片段或衍生片段(例如，非催化活性的 L 鏈、H_N 域及/或 H_C 域)，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。

【0136】本發明之多肽可包含(或由其組成)：經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段(例如，H_C 域)，其於重鏈之胺基酸序列具有一或多個修飾(如經修飾的 H_C 域)，其中該經修飾的重鏈係以高於或低於天然(未經修飾的)梭狀芽孢桿菌神經毒素或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段的親和性而結合至目標神經細胞，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。於 H_C 域的此種修飾可包括修飾 H_C 域的神經節苷脂結合位中的殘基或蛋白質(SV2 或突觸結合蛋白(synaptotagmin))結合位中的殘基，其改變與目標神經細胞的神經節苷脂受體及/或該蛋白質受體的結合。此等經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素之例被描述於 WO 2006/027207 及 WO 2006/114308 中，藉由引用將兩者全文併入本文。

【0137】經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)可為包含一或多個修飾者，當與缺乏該一或多個修飾的等效未經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素(或梭狀芽孢桿菌神經毒素片段)相比時，該修飾提高梭狀芽孢桿菌神經毒素之等電點，其但書為任何存

在的 L 鏈為非催化活性的。適合的經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素(其但書為任何存在的 L 鏈已被修飾為非催化活性的)被描述於下文及 WO 2015/004461 A1 及 WO 2016/110662 A1，其藉由引用併入本文。示例的序列包括本文所述 SEQ ID NO: 42 及 62。

【0138】於一具體實施例，本發明之多肽可包含經修飾的 BoNT/A 或其片段(例如，BoNT/A H_C 域或其片段)。經修飾的 BoNT/A 或其片段可為包含位於選自下列之一或多個胺基酸殘基的修飾者：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、及 THR 1277。

【0139】當與 SEQ ID NO: 2 所示的非催化活性的 BoNT/A 相比時，該修飾可為一修飾，其中胺基酸殘基編號係藉由與 SEQ ID NO: 2 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 2(以及對應本文所述經修飾的 BoNT/A 多肽或其片段的 SEQ ID NO)之位於位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在係非必需的，當確定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。例如，於 SEQ ID NO: 2 包括甲硫胺酸的情形，位置編號將如上定義(例如，ASN 886 將為 SEQ ID NO: 2 之 ASN

886)。或者，於該甲硫胺酸不存在於 SEQ ID NO: 2 的情形，胺基酸殘基編號應以-1 修改(例如，ASN 886 將為 SEQ ID NO: 2 之 ASN 885)。當本文所述的其它多肽序列的位置 1 的甲硫胺酸存在/不存在時，適用類似的考量，且所屬技術領域中具有通常知識者將使用本技術領域常規技術而容易決定正確的胺基酸殘基編號。

【0140】可使用本文所述的用於確定序列同源性及/或序列同一性%的任何方法來進行本文所述的用於確定胺基酸殘基編號的比對。

【0141】上面指出用於修飾的胺基酸殘基係表面暴露的胺基酸殘基。

【0142】經修飾的 BoNT/A 或其片段可包含位於選自下列的一或多個胺基酸殘基的修飾：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 及 THR 1277。

【0143】當使用於經修飾的 BoNT/A 或其片段的上下文時，術語「一或多個胺基酸殘基」較佳意指所指胺基酸殘基之至少 2、3、4、5、6 或 7 個。如此，經修飾的 BoNT/A 或其片段可包含至少 2、3、4、5、6 或 7(較佳為 7)個位於所指胺基酸殘基的修飾。經修飾的 BoNT/A 或其片段可包含 1-30、3-20、或 5-10 個胺基酸修飾。更佳地，當使用於經修飾的 BoNT/A 或其片段的上下文時，術語「一或多個胺基酸殘基」意指所有之所指胺基酸殘基。

【0144】較佳地，除了位於所指胺基酸殘基的一或多個胺基酸修飾之外，當與 SEQ ID NO: 2 相比時，經修飾的 BoNT/A 或其片段不含有任何進一步的胺基酸修飾。

【0145】該修飾可選自：

i. 以鹼性胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基；

ii. 以不帶電的胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基；

iii. 以鹼性胺基酸殘基取代不帶電的表面暴露的胺基酸殘基；

iv. 鹼性胺基酸殘基之插入；及

v. 酸性表面暴露的胺基酸殘基之刪除。

【0146】如上所指之修飾造成經修飾的 BoNT/A 或其片段當與對應的未經修飾的 BoNT/A 或其片段比較時，具有增加的正表面電荷及提高的等電點。

【0147】等電點(pI)為指定蛋白質之特性。如本技術領域中所熟知，蛋白質係由特定的胺基酸(當於蛋白質中時亦稱為胺基酸殘基)序列製得。二十種標準組之各胺基酸具有不同的側鏈(或 R 基團)，意指在蛋白質中各胺基酸殘基顯示不同的化學性質，諸如電荷及疏水性。此等性質可受周遭化學環境的影響，諸如溫度及 pH。蛋白質之整體化學特性將取決於此等各種因子的總和。

【0148】某些胺基酸殘基(如下詳述)具有可顯示取決於周圍 pH 的電荷之可離子化側鏈。在指定的 pH 下，

此種側鏈是否帶電荷取決於相關的可離子化部分的pKa，其中 pKa 為來自共軛鹼之特定質子的酸解離常數(Ka)之負對數。

【0149】例如，酸性殘基諸如天冬胺酸及麩胺酸，具有 pKa 值約為 4.1(精確 pKa 值可取決於溫度、離子強度及可離子化基團的微環境)之側鏈羧酸基。如此，此等側鏈於 pH 7.4(通常稱為「生理 pH」)呈現負電荷。於低 pH 值，此等側鏈將變成被質子化並喪失其電荷。

【0150】相反地，鹼性殘基諸如離胺酸及精胺酸，具有 pKa 值約為 10-12 之含氮側鏈基團。因此，此等側鏈於 pH 7.4 呈現正電荷。於高 pH 值，此等側鏈將變成被去質子化並喪失其電荷。

【0151】因此蛋白質分子之整體(淨)電荷取決於存在於蛋白質中的酸性及鹼性殘基之數目(及其表面暴露程度)及周遭 pH。改變周遭 pH 會改變蛋白質之整體電荷。因此，對於每一種蛋白質有一指定 pH，在該 pH 下其正及負電荷的數目相等且此蛋白質顯示無總淨電荷。此點已知為等電點(pI)。等電點為蛋白質生物化學中的一標準概念，其為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知。

【0152】因此等電點(pI)被定義為蛋白質顯示淨電荷為零之 pH 值。pI 的提高意指蛋白質顯示淨電荷為零需要較高 pH 值。如此，pI 的提高代表於指定 pH 下，蛋白質之淨正電荷增加。相反地，pI 的降低意指蛋白質顯示淨電荷為零需要較低 pH 值。如此，pI 的降低代表於指定 pH 下，蛋白質之淨正電荷減少。

【0153】在本技術領域中測定蛋白質之 pI 的方法為已知，且為所屬技術領域中具有通常知識者所熟悉。舉例而言，蛋白質之 pI 可由存在於蛋白質中之各胺基酸之平均 pKa 值來計算(「計算的 pI」)。此種計算可使用本技術領域中已知的電腦程式進行，如來自 ExPASy 的 Compute pI/MW Tool (https://web.expasy.org/ compute_pi/)，其為依據本發明計算 pI 的較佳方法。不同分子之間的 pI 值之比較應使用相同計算技術/程式進行。

【0154】在適當情況下，蛋白質之計算的 pI 可使用等電聚焦之技術而實驗性地確認(「觀察的 pI」)。此技術使用電泳來將蛋白質依據其 pI 而分離。等電聚焦一般使用具有固定化 pH 梯度的凝膠來進行。當施加電場時，蛋白質移動通過 pH 梯度直到其到達其具零淨電荷的 pH，此點即為蛋白質的 pI。藉由等電聚焦所提供的結果一般於性質上為相對低的解析，因此本發明人等咸信藉由計算的 pI(如上述)所提供的結果更為適用。

【0155】除非另有陳述，本說明全文中「pI」意指「計算的 pI」。

【0156】蛋白質之 pI 可藉由改變顯露於其表面上的鹼性及/或酸性基團的數目而被提高或降低。此可藉由修飾此蛋白質之一或多個胺基酸而達成。例如，藉由減少酸性殘基的數目或藉由增加鹼性殘基的數目而可提供 pI 的提高。

【0157】本發明之經修飾的 BoNT/A 或其片段可具有高於非催化活性的 BoNT/A(例如，SEQ ID NO: 2)或其片

段之至少 0.2、0.4、0.5 或 1 pI 單位的 pI 值。較佳地，經修飾的 BoNT/A 或其片段可具有至少 6.6 之 pI，例如，至少 6.8。

【0158】下表列出 20 種標準胺基酸之性質：

胺基酸			**側鏈**
天冬胺酸	Asp	D	帶電(酸性)
麩胺酸	Glu	E	帶電(酸性)
精胺酸	Arg	R	帶電(鹼性)
離胺酸	Lys	K	帶電(鹼性)
組胺酸	His	H	不帶電(極性)
天冬醯胺酸	Asn	N	不帶電(極性)
麩醯胺酸	Gln	Q	不帶電(極性)
絲胺酸	Ser	S	不帶電(極性)
蘇胺酸	Thr	T	不帶電(極性)
酪胺酸	Tyr	Y	不帶電(極性)
甲硫胺酸	Met	M	不帶電(極性)
色胺酸	Trp	W	不帶電(極性)
半胱胺酸	Cys	C	不帶電(極性)
丙胺酸	Ala	A	不帶電(疏水性)
甘胺酸	Gly	G	不帶電(疏水性)
纈胺酸	Val	V	不帶電(疏水性)
白胺酸	Leu	L	不帶電(疏水性)
異白胺酸	Ile	I	不帶電(疏水性)
脯胺酸	Pro	P	不帶電(疏水性)
苯丙胺酸	Phe	F	不帶電(疏水性)

【0159】下列胺基酸被視為帶電的胺基酸：天冬胺酸(負的)、麩胺酸(負的)、精胺酸(正的)、及離胺酸(正的)。

【0160】於 pH 7.4，天冬胺酸(pKa 3.1)及麩胺酸(pKa 4.1)之側鏈具有負電荷，而精胺酸(pKa 12.5)及離胺酸(pKa 10.8)之側鏈具有正電荷。天冬胺酸及麩胺酸被稱為酸性胺基酸殘基。精胺酸及離胺酸被稱為鹼性胺基酸殘基。

【0161】下列胺基酸被視為不帶電的極性(意指其可參與氫鍵結)胺基酸：天冬醯胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、及色胺酸。

【0162】下列胺基酸被視為不帶電的疏水性胺基酸：丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、及甘胺酸。

【0163】於胺基酸插入，額外的胺基酸殘基(並非通常存在者)被併入 BoNT/A 多肽序列或其片段，如此，增加於該序列中的胺基酸殘基的總數。於胺基酸刪除，胺基酸殘基係自梭狀芽孢桿菌毒素胺基酸序列被移除，如此，減少於該序列中的胺基酸殘基的總數。

【0164】較佳地，修飾為一取代，其於經修飾的 BoNT/A 或其片段中有利地維持相同數目的胺基酸殘基。於胺基酸取代，形成 BoNT/A 多肽序列或其片段之部分的胺基酸殘基被以不同胺基酸殘基置換。置換胺基酸殘基可為如上述之 20 種標準胺基酸之一者。或者，於胺基酸取代中該置換胺基酸可為非標準胺基酸(非上述 20 種標準組部分之胺基酸)。舉例而言，置換胺基酸可為鹼性非標準胺基酸，例如，L-鳥胺酸、L-2-胺基-3-

胍基丙酸、或者離胺酸、精胺酸及鳥胺酸之 D-異構物)。導入非標準胺基酸至蛋白質之方法為本技術領域已知，並且包括使用大腸桿菌營養缺陷型的表現宿主之重組蛋白質合成。

【0165】於一具體實施例，取代係選自：以鹼性胺基酸殘基取代酸性胺基酸殘基、以不帶電的胺基酸殘基取代酸性胺基酸殘基、及以鹼性胺基酸殘基取代不帶電的胺基酸殘基。於一具體實施例，其中取代為以不帶電的胺基酸殘基取代酸性胺基酸殘基，該酸性胺基酸殘基係以其對應的不帶電的醯胺胺基酸殘基置換(即，天冬胺酸係以天冬醯胺酸置換、及麩胺酸係以麩醯胺酸置換)。

【0166】較佳地，鹼性胺基酸殘基為離胺酸殘基或精胺酸殘基。換言之，該取代係以離胺酸或精胺酸取代。最佳地，修飾為以離胺酸取代。

【0167】較佳地，於本發明使用之經修飾的 BoNT/A 或其片段包含位於梭狀芽孢桿菌毒素 H_{CN} 域的 4 至 40 個胺基酸修飾。該經修飾的 BoNT/A 或其片段較佳亦具有至少 6.6 之 pI。該經修飾的 BoNT/A 較佳包含選自下列之至少 4 個胺基酸的修飾：ASN 886、ASN 930、ASN 954、SER 955、GLN 991、ASN 1025、ASN 1026、及 ASN 1052；其中該修飾包含以離胺酸殘基或精胺酸殘基來取代胺基酸。例如，該經修飾的 BoNT/A 或其片段可包含選自下列之至少 5 個胺基酸的修飾：ASN 886、ASN 930、ASN 954、SER 955、GLN 991、ASN 1025、

ASN 1026、ASN 1052、及 GLN 1229；其中該修飾包含以離胺酸殘基或精胺酸殘基來取代胺基酸。

【0168】藉由胺基酸殘基之取代、插入或刪除來修飾蛋白質的方法為本技術領域已知。舉例而言，藉由編碼多肽之 DNA 序列(例如，編碼未經修飾的 BoNT/A 或其片段)之修飾可導入胺基酸修飾。此可使用標準分子選殖技術而達成，例如：藉由定點誘變(site-directed mutagenesis)，其中使用聚合酶酵素，使用編碼所欲胺基酸之短股 DNA(寡核苷酸)來置換原始編碼序列；或藉由以各種酵素(例如，連接酶及限制性核酸內切酶)來插入/刪除部分之基因。或者，可化學合成經修飾的基因序列。

【0169】於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含：與 SEQ ID NO: 42 具有至少 70%序列同一性之多肽序列及/或由與 SEQ ID NO: 41 具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼的多肽序列。於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 42 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含如 SEQ ID NO: 42 所示的多肽序列。於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含由與 SEQ ID NO: 41 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的核苷酸序列所編碼的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含由如 SEQ ID NO: 41 所示的核苷酸序列所編碼的多肽序列。

【0170】於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 62 具有至少 70%序列同一性之多肽序列。於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 62 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含(更佳為由其所組成)：如 SEQ ID NO: 62 所示的多肽序列。

【0171】SEQ ID NO: 42 為經修飾的 BoNT/A 片段之一例且 SEQ ID NO: 62 為非催化活性的經修飾的 BoNT/A 多肽之一例。此種經修飾的 BoNT/A 多肽及片段對於本發明的使用為特佳。如 SEQ ID NO: 42 及 62 所示的多肽，當與野生型 BoNT/A 相比時，具有一些胺基酸修飾(例如，取代)，其提高該多肽的等電點。不希望受限於理論，咸信增加的淨正電荷促進該多肽與陰離子性細胞外組件之間的靜電交互作用，因而促進該多肽與細胞表面之間的結合，如此增加在投予部位的保留及/或作用持續期間。如此，設想使用 SEQ ID NO: 42 及 62 的治療，與等效的缺乏該修飾的多肽相比將為經改善的。

【0172】於一具體實施例，包含與 SEQ ID NO: 42 或 62 具有至少 70%序列同一性之多肽序列及/或包含由與 SEQ ID NO: 41 具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼的多肽序列之多肽，其包含在下列之一或多個位置之取代(較佳為二個以上、三個以上、四個以上、五個以上或六個以上，更佳為全部)：位置 930、955、991、1026、1052、1229、及 886。

【0173】較佳地，包含與 SEQ ID NO: 42 或 62 具有至少 70%序列同一性之多肽序列及/或包含由與 SEQ ID NO: 41 具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼的多肽序列之多肽，其包含位於 930、955、991、1026、1052、1229、及 886 之一或多個位置的離胺酸或精胺酸(更佳為離胺酸)。於一具體實施例，該多肽包含位於 930、955、991、1026、1052、1229、及 886 之至少二、三、四、五、六或所有位置之離胺酸或精胺酸(更佳為離胺酸)。最佳地，該多肽包含位於 930、955、991、1026、1052、1229、及 886 之所有位置之離胺酸或精胺酸(最佳為離胺酸)。

【0174】於一具體實施例，於本發明中使用的梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_C 域為經修飾的 BoNT/A H_C 域，其包含選自 Y1117、F1252、H1253 及 L1278 的一或多個胺基酸殘基之修飾。例如，經修飾的 BoNT/A H_C 域可包含一或多個(較佳為二或多個)之下列修飾：Y1117V、F1252Y、H1253K、及 L1278F 或 L1278H。

【0175】於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含下列修飾：Y1117V 及 H1253K；或 Y1117V、F1252Y、H1253K、及 L1278F；或 Y1117V、F1252Y、H1253K、及 L1278H。

【0176】較佳地，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含下列修飾：Y1117V 及 H1253K；或 Y1117V、F1252Y、H1253K、及 L1278H。

【0177】當與如 SEQ ID NO: 2 所示的非催化活性的 BoNT/A 相比時，該修飾可為一修飾，其中胺基酸殘基編號係藉由與 SEQ ID NO: 2 比對而確定。由於 SEQ ID NO: 2 之位於位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在係非必需的，當確定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。例如，於 SEQ ID NO: 2 包括甲硫胺酸的情形，位置編號將如上定義(例如，Y1117 將與 SEQ ID NO: 2 之 Y1117 比對)。或者，於該甲硫胺酸不存在於 SEQ ID NO: 2 的情形，胺基酸殘基編號應以-1 修改(例如，Y1117 將與 SEQ ID NO: 2 之 Y1116 比對)。當本文所述的其它多肽序列的位置 1 的甲硫胺酸存在/不存在時，適用類似的考量，且所屬技術領域中具有通常知識者將使用本技術領域常規技術而容易決定正確的胺基酸殘基編號。

【0178】經修飾的 BoNT/A H_C 域可包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列：46、48 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列：46、48 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 99%或 99.9%序列同一性的多肽序列：46、48 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。較佳地，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含

(更佳為由其組成)：一包含 SEQ ID NO: 46、48 或 50 之任一者的多肽序列。

【0179】經修飾的 BoNT/A H_C 域可包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列：46 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列：46 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 99%或 99.9%序列同一性的多肽序列：46 或 50；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。較佳地，經修飾的 BoNT/A H_C 域包含(更佳為由其組成)：一包含 SEQ ID NO: 46 或 50 之任一者的多肽序列。

【0180】經修飾的 BoNT/A H_C 域可為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：45、47 或 49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：45、47 或 49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 99%或 99.9%序列同一性的核苷酸序列所編碼者：45、47 或

49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。較佳地，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由下列之 SEQ ID NO 之任一者所編碼者：45、47 或 49。

【0181】經修飾的 BoNT/A H_C 域可為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：45 或 49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼者：45 或 49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。於一具體實施例，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 99%或 99.9%序列同一性的核苷酸序列所編碼者：45 或 49；其但書為經修飾的 BoNT/A H_C 域包含如上述之修飾。較佳地，經修飾的 BoNT/A H_C 域為由下列之 SEQ ID NO 之任一者所編碼者：45 或 49。

【0182】本發明之多肽可包含(或由其所組成)：雜合(hybrid)或嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素(或者雜合或嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素之片段)，其但書為 L 鏈為非催化活性的(當存在時)。雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素包含源自一梭狀芽孢桿菌神經毒素或其亞型之輕鏈之至少一部分、及源自另一梭狀芽孢桿菌神經毒素或梭狀芽孢桿菌神經毒素亞型之重鏈之至少一部分。於一具體實施例，雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素可含有源自一梭狀芽孢桿菌神經毒素亞型之輕鏈之完整輕鏈、及源自另一梭狀

芽孢桿菌神經毒素亞型之重鏈，其但書為 L 鏈為非催化活性的(當存在時)。於另一具體實施例，嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可含有一梭狀芽孢桿菌神經毒素亞型之重鏈之一部分(例如，結合域)、與源自另一梭狀芽孢桿菌神經毒素亞型之重鏈之另一部分。類似地或替代地，治療元素可包含源自不同梭狀芽孢桿菌神經毒素之輕鏈部分，其但書為 L 鏈為非催化活性的(當存在時)。此種雜合或嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可用作例如遞送此種梭狀芽孢桿菌神經毒素之治療益處至下列受試者的手段：對指定梭狀芽孢桿菌神經毒素亞型具有免疫抗性的受試者、對指定梭狀芽孢桿菌神經毒素重鏈結合域可能具有低於平均濃度之受體的受試者、或可能具有膜或囊泡毒素受質(例如，SNAP-25、VAMP 及突觸融合蛋白)之蛋白酶抗性變異體之受試者。雜合及嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素敘述於 US 8,071,110，其之公開藉由引用其全文而併入本文中。如此，於一具體實施例，本發明之多肽為或包含雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素或嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素，其但書為 L 鏈為非催化活性的。

【0183】於一特佳具體實施例，本發明之多肽可為嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素，其包含(較佳為由彼等組成)：非催化活性的 BoNT/A 輕鏈及轉位域(LH_N 域)、以及 BoNT/B 受體結合域(H_C 域)或其一部分。適合的嵌合及/或雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素可為 WO 2017/191315 A1 所教示者，其藉由引用被併入本文，其但書為 L 鏈為非催化活性的(例如，已藉由修飾而不活化)。此種較佳序列包括 SEQ ID NO: 44 及 61。

【0184】非催化活性的 BoNT/A LH_N 域可被共價連結至 BoNT/B H_C 域。於本文該嵌合 BoNT/A 亦稱為「BoNT/AB」或「BoNT/AB 嵌合體」。

【0185】LH_N 域之 C 端胺基酸殘基可對應於 BoNT/A 之分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋(3$_{10}$ helix)的第一胺基酸殘基，且 H_C 域之 N 端胺基酸殘基可對應於 BoNT/B 之分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的第二胺基酸殘基。

【0186】本文中提及「BoNT/A 之分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的第一胺基酸殘基」意指分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的 N 端殘基。

【0187】本文中提及「BoNT/B 之分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的第二胺基酸殘基」意指分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的 N 端殘基後的胺基酸殘基。

【0188】「3_{10} 螺旋」與 α-螺旋、β-褶板及反轉，皆為於蛋白質及多肽中發現的一種二級結構的類型。3_{10} 螺旋中胺基酸以右手螺旋結構的方式排列，其中每個完整轉折(turn)係由三個殘基、以及分離其之間的分子內氫鍵的十個原子所完成。螺旋中各胺基酸對應 120°轉折(即，螺旋於每一轉折具有三個殘基)，及伴隨螺旋軸之 2.0Å (=0.2nm)的位移(translation)，且於藉由作成氫鍵所形成的環中具有 10 個原子。最重要地，胺基酸之 N-H 基團與在前的三個胺基酸之 C=O 基團形成氫鍵；此重複的 i+3→i 氫鍵定義了 3_{10} 螺旋。3_{10} 螺旋係所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的結構生物學中的標準概念。

【0189】此 3_{10} 螺旋係對應於形成真正螺旋的四個殘基、及兩個各自在此等四個殘基端上的帽(cap)(或過渡的)殘基。於本文中使用的術語「分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋」係由彼等 6 個殘基所組成。

【0190】透過進行結構分析及序列比對，鑑定分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋。此 3_{10} 螺旋於其 N 端(即，於 LH_N 域之 C 端部分)被 α-螺旋環繞且於其 C 端(即，位於 H_C 域之 N 端部分)被 β-股環繞。3_{10} 螺旋之第一(N 端)殘基(帽或過渡殘基)亦對應於此 α-螺旋之 C 端殘基。

【0191】分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋可被例如由公開可取得之肉毒桿菌神經毒素的結晶結構所確定，分別例如肉毒桿菌神經毒素 A1 之 3BTA(http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=3BTA)及肉毒桿菌神經毒素 B1 之 1EPW (http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1EPW)。

【0192】公開可使用的電腦模擬塑模及比對工具亦可用於確定在其它神經毒素中分開 LH_N 及 H_C 域的 3_{10} 螺旋的位置，例如同源性塑模伺服器 LOOPP (Learning, Observing and Outputting Protein Patterns，http://loopp.org)、PHYRE (Protein Homology/analogY Recognition Engine，http://www.sbg.bio.ic.ac.uk/phyre2/)及 Rosetta (https://www.rosettacommons.org/)、蛋白質疊加(protein superposition)伺服器 SuperPose (http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/)、比對程式 Clustal Omega (http://www.clustal.org/omega/)、及列於 Internet Resources

for Molecular and Cell Biologists (http://molbiol-tools.ca/)之許多其它工具/伺服器。尤其圍繞「H_N/H_{CN}」接合之區域係結構上高度保留，使其成為疊加不同血清型的理想區域。

【0193】例如，可使用下列方法學以確定於其它神經毒素中之此 3_{10} 螺旋的序列：

1.使用結構同源性塑模工具 LOOP (http://loopp.org)以獲得基於 BoNT/A1 結晶結構(3BTA.pdb)之其它 BoNT 血清型的預測結構；

2.編輯如此獲得的結構(pdb)檔案以包括僅 H_{CN} 域之 N 端及其之前的約 80 個殘基(其為 H_N 域之部分)，因而保有結構上高度保留的「H_N/H_{CN}」區域；

3. 使用蛋白質疊加伺服器 SuperPose (http://wishart.biology.ualberta.ca/superpose/) 以疊加各血清型於 3BTA.pdb 結構；

4.檢驗疊加的 pdb 檔案以定位位於 BoNT/A1 之 HC 域起始的 3_{10} 螺旋，然後鑑定於其它血清型中對應的殘基；

5.以 Clustal Omega 比對其它 BoNT 血清型序列，以檢查對應的殘基是否正確。

【0194】藉由此方法確定的LH_N、H_C及3_{10}螺旋域之例呈示於下：

神經毒素	登錄號 (小數點後加上序列版本)	LH_N	H_C	3_{10}螺旋
非催化活性的 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 (亦稱為 Q3LRX9.1)	1-872	873-1292	^{872}NIVNTS^{877}
BoNT/A4	EU341307.1 (亦稱為 Q3LRX8.1)	1-872	873-1296	^{872}NITNAS^{877}
BoNT/A5	EU679004.1 (亦稱為 C1IPK2.1)	1-872	873-1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A6	FJ981696.1	1-872	873-1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A7	JQ954969.1 (亦稱為 K4LN57.1)	1-872	873-1296	^{872}NIINTS^{877}
BoNT/A8	KM233166.1	1-872	873-1297	^{872}NITNTS^{877}
BoNT/B1 (亦稱為 SEQ ID NO: 52)	B1INP5.1	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B2	AB084152.1 (亦稱為 Q8GR96.1)	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B3	EF028400.1 (亦稱為 A2I2S2.1)	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B4	EF051570.1 (亦稱為 A2I2W0.1)	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B5	EF033130.1 (亦稱為 A2I2U6.1)	1-859	860-1291	^{859}DILNNI^{864}
BoNT/B6	AB302852.1 (亦稱為 A8R089.1)	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B7	JQ354985.1 (亦稱為 H9CNK9.1)	1-859	860-1291	^{859}EILNNI^{864}
BoNT/B8	JQ964806.1 (亦稱為 I6Z8G9.1)	1-859	860-1292	^{859}EILNNI^{864}

【0195】使用結構分析及序列比對，發現分開LH_N及H_C域的3_{10}螺旋後的β-股係於所有肉毒桿菌及破傷風神經毒素中被保留的結構，且起始於當自分開LH_N及H_C域的3_{10}螺旋的第一殘基算起時之第8殘基(例如，於BoNT/A1之殘基879)。

【0196】BoNT/AB嵌合體可包含源自BoNT/A的LH_N域(具有非催化活性的L鏈)共價連結至源自BoNT/B的H_C域，

- 其中 LH_N 域之 C 端胺基酸殘基對應於：相對於位於 BoNT/A 之 H_C 域的起始(N 端)的 β-股而言為 N 端第八胺基酸殘基，且
- 其中 H_C 域之 N 端胺基酸殘基對應於：相對於位於 BoNT/B 之 H_C 域的起始(N 端)的 β-股而言為 N 端第七胺基酸殘基。

【0197】BoNT/AB 嵌合體可包含源自 BoNT/A 的 LH_N 域(具有非催化活性的 L 鏈)共價連結至源自 BoNT/B 的 H_C 域，

- 其中 LH_N 域之 C 端胺基酸殘基對應於：位於 BoNT/A 之 LH_N 域端(C 端)之 α-螺旋的 C 端胺基酸殘基，且
- 其中 H_C 域之 N 端胺基酸殘基對應於：相對於位於 BoNT/B 之 LH_N 域端(C 端)之 α-螺旋的 C 端胺基酸殘基而言為緊鄰 C 端的胺基酸殘基。

【0198】BoNT/AB 嵌合體之設計過程的原理係試圖確保不會危及二級結構，因而使對三級結構的任何改變最小化。不希望受理論束縛，假設藉由不破壞 BoNT/AB 嵌合體中 3_{10} 螺旋之四個中央胺基酸殘基，確保嵌合神經毒素的最佳構形。

【0199】源自 BoNT/A 的非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 2 或 61 之胺基酸殘基 1 至 872 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/A 的非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 2 或 61 之胺基酸殘基 1 至 872 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序

列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/A 的非催化活性的 LH_N 域對應 SEQ ID NO: 2 或 61 之胺基酸殘基 1 至 872。

【0200】源自 BoNT/B 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/B 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/B 的 H_C 域對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291。

【0201】較佳地，非催化活性的 LH_N 域對應 BoNT/A (SEQ ID NO: 2 或 61)之胺基酸殘基 1 至 872 且 H_C 域對應 BoNT/B (SEQ ID NO: 52)之胺基酸殘基 860 至 1291。

【0202】較佳地，BoNT/B H_C 域進一步於 H_{CC} 次域中包含至少一個胺基酸殘基取代、添加、或刪除，當與天然 BoNT/B 序列比較時，其具有增加 BoNT/B 神經毒素對人類 Syt II 結合親和性的效果。於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除已被揭示於 WO 2013/180799 及 WO 2016/154534(藉由引用將兩者皆併入本文)。

【0203】於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除包括選自由下列所組成的群組之取代突變：V1118M；Y1183M；E1191M；E1191I；E1191Q；E1191T；S1199Y；S1199F；S1199L；S1201V；E1191C、E1191V、E1191L、E1191Y、S1199W、

S1199E、S1199H、W1178Y、W1178Q、W1178A、W1178S、Y1183C、Y1183P及其組合。

【0204】於BoNT/B H_{CC}次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除進一步包括選自由下列所組成的群組的兩個取代突變的組合：E1191M及S1199L、E1191M及S1199Y、E1191M及S1199F、E1191Q及S1199L、E1191Q及S1199Y、E1191Q及S1199F、E1191M及S1199W、E1191M及W1178Q、E1191C及S1199W、E1191C及S1199Y、E1191C及W1178Q、E1191Q及S1199W、E1191V及S1199W、E1191V及S1199Y、或E1191V及W1178Q。

【0205】於BoNT/B H_{CC}次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除亦包括三個取代突變之組合，其為E1191M、S1199W及W1178Q。

【0206】較佳地，於BoNT/B H_{CC}次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除包括兩個取代突變之組合，其為E1191M及S1199Y。

【0207】當與SEQ ID NO: 52所示的未經修飾的BoNT/B比較時，該修飾可為一種修飾，其中胺基酸殘基編號係藉由與SEQ ID NO: 52比對而確定。由於SEQ ID NO: 52之位於位置1的甲硫胺酸殘基的存在係非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。例如，於SEQ ID NO: 52包括甲硫胺酸的情形，位置編號將如上定義(例如，E1191將為SEQ ID NO: 52之

E1191)。或者，於該甲硫胺酸不存在於 SEQ ID NO: 52 的情形，胺基酸殘基編號應以-1 修改(例如，E1191 將為 SEQ ID NO: 52 之 E1190)。當本文所述的其它多肽序列的位置 1 的甲硫胺酸存在/不存在時，適用類似的考量，且所屬技術領域中具有通常知識者將使用本技術領域常規技術而容易決定正確的胺基酸殘基編號。

【0208】於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 61 具有至少 70%序列同一性之多肽序列。於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 61 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含(更佳為由其所組成)：如 SEQ ID NO: 61 所示的多肽序列。

【0209】於本發明中使用的嵌合及/或雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素可包含 BoNT/A 多肽之一部分及 BoNT/B 多肽之一部分，其例包括本文所述之多肽，如 SEQ ID NO: 44。

【0210】於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含：與 SEQ ID NO: 44 具有至少 70%序列同一性之多肽序列及/或由與 SEQ ID NO: 43 具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼的多肽序列。於一具體實施例，依據本發明之使用的多肽包含與 SEQ ID NO: 44 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含如 SEQ ID NO: 44 所示的多肽序列。於一具體實施例，依據本發明

之使用的多肽包含由與 SEQ ID NO: 43 具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的核苷酸序列所編碼的多肽序列。較佳地，依據本發明之使用的多肽包含由如 SEQ ID NO: 43 所示的核苷酸序列所編碼的多肽序列。

【0211】適合的嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可包括 BoNT/FA，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。如此，本發明之多肽可包含 BoNT/FA 或其片段，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。BoNT/FA 之非催化活性的形式於本文中描述為 SEQ ID NO: 26 及 34。BoNT/FA 之適合的片段亦於本文中描述為 SEQ ID NO: 28、30、及 32。

【0212】於另一較佳具體實施例，本發明之多肽可為嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素，其包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素之受體結合域(H_C 域)或其部分。適合的嵌合及/或雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素可為 WO 2020/065336 A1 所教示者，其藉由引用被併入本文，其但書為 L 鏈為非催化活性的(例如，已藉由修飾而不活化)。此種較佳序列包括本文所述的 SEQ ID NO: 63-70。

【0213】嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)、以及：

(i)BoNT/A 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(ii)BoNT/B 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(iii)BoNT/C 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(iv)BoNT/D 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(v)BoNT/E 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(vi)BoNT/F 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(vii)BoNT/G 受體結合域(H_C 域)或其一部分；或

(viii)TeNT 受體結合域(H_C 域)或其一部分。

【0214】於一具體實施例，源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素域之受體結合域(H_C 域)或其部分可為與突觸結合蛋白 I 及/或 II (Syt I/II)結合者。

【0215】較佳地，嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)、以及 BoNT/B 受體結合域(H_C 域)或其一部分。

【0216】包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)或其一部分之多肽，其可包含與 SEQ ID NO: 63-70 之任一者具有至少 70%序列同一性之多肽序列。於一具體實施例，包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)或其一部分之多肽，其包含與 SEQ ID NO: 63-70 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之多肽序列。較佳地，包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)或其一部分之多肽，其包含(更佳為由其組成)：SEQ ID NO: 63-70 之任一者。彼等多肽中，SEQ ID NO: 63-66 為最佳。

【0217】包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域(LH_N 域)以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)或其一部分之多肽，其可包含下列 N 端胺基酸序列 MGS。於 SEQ ID NO: 63-66 含有該 N 端胺基酸序列的情形，該序列為非必需的。於一具體實施例，SEQ ID NO: 63-66 缺乏如 MGS 所示的 N 端胺基酸序列。於一具體實施例，SEQ ID NO: 63-66 包含如 MGS 所示的 N 端胺基酸序列。

【0218】源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 1 至 899 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 1 至 899 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 1 至 899。

【0219】源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 4 至 899 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 4 至 899 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 63 之胺基酸殘基 4 至 899。

【0220】源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 1 至 866 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/X 之非催

化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 1 至 866 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 1 至 866。

【0221】源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 4 至 866 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 4 至 866 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/X 之非催化活性的 LH_N 域可對應 SEQ ID NO: 65 之胺基酸殘基 4 至 866。

【0222】源自 BoNT/B 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/B 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/B 的 H_C 域對應 SEQ ID NO: 52 之胺基酸殘基 860 至 1291。

【0223】較佳地，BoNT/B H_C 域進一步於 H_{CC} 次域中包含至少一個胺基酸殘基取代、添加、或刪除，當與天然 BoNT/B 序列比較時，其具有增加 BoNT/B 神經毒素對人類 Syt II 結合親和性的效果。於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除已被揭示於 WO 2013/180799 及 WO 2016/154534(藉由引用將兩者皆併入本文)。

【0224】於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除包括選自由下列所組成的群組之取代突變：V1118M；Y1183M；E1191M；E1191I；E1191Q；E1191T；S1199Y；S1199F；S1199L；S1201V；E1191C、E1191V、E1191L、E1191Y、S1199W、S1199E、S1199H、W1178Y、W1178Q、W1178A、W1178S、Y1183C、Y1183P 及其組合。

【0225】於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除進一步包括選自由下列所組成的群組的兩個取代突變的組合：E1191M 及 S1199L、E1191M 及 S1199Y、E1191M 及 S1199F、E1191Q 及 S1199L、E1191Q 及 S1199Y、E1191Q 及 S1199F、E1191M 及 S1199W、E1191M 及 W1178Q、E1191C 及 S1199W、E1191C 及 S1199Y、E1191C 及 W1178Q、E1191Q 及 S1199W、E1191V 及 S1199W、E1191V 及 S1199Y、或 E1191V 及 W1178Q。

【0226】於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除亦包括三個取代突變之組合，其為 E1191M、S1199W 及 W1178Q。

【0227】較佳地，於 BoNT/B H_{CC} 次域中適合的胺基酸殘基取代、添加或刪除包括兩個取代突變之組合，其為 E1191M 及 S1199Y。

【0228】當與 SEQ ID NO: 52 所示的未經修飾的 BoNT/B 比較時，該修飾可為一種修飾，其中胺基酸殘基編號係藉由與 SEQ ID NO: 52 比對而確定。由於 SEQ

ID NO: 52 之位於位置 1 的甲硫胺酸殘基的存在係非必需的，當決定胺基酸殘基編號時，所屬技術領域中具有通常知識者將考量甲硫胺酸殘基的存在/不存在。例如，於 SEQ ID NO: 52 包括甲硫胺酸的情形，位置編號將如上定義(例如，E1191 將為 SEQ ID NO: 52 之 E1191)。或者，於該甲硫胺酸不存在於 SEQ ID NO: 52 的情形，胺基酸殘基編號應以-1 修改(例如，E1191 將為 SEQ ID NO: 52 之 E1190)。當本文所述的其它多肽序列的位置 1 的甲硫胺酸存在/不存在時，適用類似的考量，且所屬技術領域中具有通常知識者將使用本技術領域常規技術而容易決定正確的胺基酸殘基編號。

【0229】源自 BoNT/A 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 60 之胺基酸殘基 873 至 1296 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/A 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 60 之胺基酸殘基 873 至 1296 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/B 的 H_C 域對應 SEQ ID NO: 60 之胺基酸殘基 873 至 1296。

【0230】於一具體實施例，於多肽係用於治療發炎性病症的情形，使用的多肽不包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈、BoNT/X 轉位域(H_N 域)、及 BoNT/A 受體結合域(H_C 域)。如此，於一具體實施例，於多肽係用於治療發炎性病症的情形，該多肽可包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈、BoNT/X 轉位域(H_N 域)及：(i) BoNT/B 受體結合域(H_C 域)；(ii) BoNT/D 受體結合域(H_C 域)；或(iii) BoNT/F 受體結合(H_C 域)。

【0231】類似地，於一具體實施例，於多肽係用於治療疼痛的情形，使用的多肽不包含非催化活性的BoNT/X L鏈、BoNT/X轉位域(H_N域)、及BoNT/A受體結合域(H_C域)。如此，於一具體實施例，於多肽係用於治療疼痛的情形，該多肽可包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈、BoNT/X 轉位域(H_N 域)及：(i) BoNT/B 受體結合域(H_C 域)；(ii) BoNT/D 受體結合域(H_C 域)；或(iii) BoNT/F 受體結合(H_C域)。

【0232】源自 BoNT/D 的 H_C域可對應 SEQ ID NO: 54 之胺基酸殘基 865 至 1276 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/D 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 54 之胺基酸殘基 865 至 1276 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/D 的 H_C域對應 SEQ ID NO: 54 之胺基酸殘基 865 至 1276。

【0233】源自 BoNT/F 的 H_C域可對應 SEQ ID NO: 56 之胺基酸殘基 866 至 1278 或者與其具有至少 70%序列同一性的多肽序列。源自 BoNT/F 的 H_C 域可對應 SEQ ID NO: 56 之胺基酸殘基 866 至 1278 或者與其具有至少 80%、90%或 95%序列同一性的多肽序列。較佳地，源自 BoNT/F 的 H_C域對應 SEQ ID NO: 56 之胺基酸殘基 866 至 1278，其具有在位置 1241 之組胺酸至離胺酸的取代(H1241K)。

【0234】較佳地，嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素可包含(較佳為由彼等組成)：非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及

轉位域(LH_N域)、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C域)或其一部分、及 Cys-$(Xaa)_a$-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-$(Yaa)_b$-Cys (SEQ ID NO: 71)，其中 a=1-10 及 b=4-15。SEQ ID NO: 71 為基於 BoNT/C1 活化圈的活化圈共通序列(consensus sequence)。

【0235】然而，本發明之任一多肽可包含 Cys-$(Xaa)_a$-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-$(Yaa)_b$-Cys (SEQ ID NO: 71)，其中 a=1-10 及 b=4-15。該活化圈可適當地置換存在於本文所述多肽中的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及/或轉位域(H_N域)中存在的任何活化圈序列。

【0236】當在 SEQ ID NO: 71 的上下文中使用時，Xaa 或 Yaa 可為任何胺基酸。位置 Xaa 及 Yaa 的胺基酸數分別由字母「a」及「b」表示。於一具體實施例，「a」及「b」可為允許蛋白酶切割活化圈並產生活性雙鏈梭狀芽孢桿菌神經毒素的任何整數。於一具體實施例，「a」為至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。於一具體實施例，「b」為至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15。於一具體實施例，「a」為≤12、≤11、≤10、≤9、≤8、≤7、≤6、≤5 或≤4。於一具體實施例，「b」為≤20、≤19、≤18、≤17、≤16、≤15、≤14、≤13、≤12、≤11、≤10 或≤9。

【0237】於一具體實施例，「a」為 1-12，例如 1-10。較佳地，「a」為 1-7，如 2-4。更佳地，「a」為 3。於一具體實施例，「b」為 1-20，例如 4-15。較佳地，「b」為 6-10。更佳地，「b」為 8。

【0238】無意將 Xaa 或 Yaa 限制為僅一種類型的胺基酸。如此，存在於位置 Xaa 的一或多個殘基可獨立地選自標準胺基酸：天冬胺酸、麩胺酸、精胺酸、離胺酸、組胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、半胱胺酸、丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、及苯丙胺酸。存在於位置 Yaa 的一或多個殘基可獨立地選自標準胺基酸：天冬胺酸、麩胺酸、精胺酸、離胺酸、組胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、甲硫胺酸、色胺酸、半胱胺酸、丙胺酸、甘胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、及苯丙胺酸。較佳地，在位置 Yaa 的胺基酸(更佳為緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Arg 殘基 C 端者)不為脯胺酸。

【0239】替代地/附加地，存在於位置 Xaa 或 Yaa 之一或多個殘基可獨立地選自非標準胺基酸(非上述 20 種標準組部分之胺基酸)。舉例而言，非標準胺基酸可包括 4-羥基脯胺酸、6-N-甲基離胺酸、2-胺基異丁酸、異纈胺酸、α-甲基絲胺酸、反-3-甲基脯胺酸、2,4-甲橋脯胺酸(2,4-methano-proline)、順-4-羥基脯胺酸、反-4-羥基脯胺酸、N-甲基甘胺酸、別蘇胺酸、甲基蘇胺酸、羥乙基半胱胺酸、羥乙基升半胱胺酸(hydroxyethylhomo-cysteine)、硝基麩醯胺酸、升麩醯胺酸(homoglutamine)、2-哌啶甲酸(pipecolic acid)、三級白胺酸、正纈胺酸、2-氮雜苯丙胺酸、3-氮雜苯丙胺酸、4-氮雜苯丙胺酸、L-鳥胺酸、L-2-胺基-3-胍基丙酸、或

者離胺酸、精胺酸及/或鳥胺酸之 D-異構物、及 4-氟苯丙胺酸。導入非標準胺基酸至蛋白質之方法為本技術領域已知，並且包括使用大腸桿菌營養缺陷型的表現宿主之重組蛋白質合成。

【0240】包含於 SEQ ID NO: 71 之序列 Ile-Asp/Glu-Gly-Arg 係指在 WO 2020/065336 A1 中令人驚訝地被發現的被腸激酶(以及因子 Xa)識別的位點。該文獻描述用於切割 Ile-Asp/Glu-Gly-Arg 因而產生雙鏈多肽之適合的方法。較佳地，該序列為 Ile-Asp-Gly-Arg，例如，Cys-$(Xaa)_a$-Ile-Asp-Gly-Arg-$(Yaa)_b$-Cys。咸信腸激酶及因子 Xa 水解緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Arg 的 C 端的肽鍵(即，Arg 及 Yaa 之間的肽鍵)。

【0241】於一具體實施例，位於緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Ile 的 N 端的 Xaa 的胺基酸殘基為一不帶電的疏水性胺基酸，較佳為丙胺酸。於一些具體實施例，「a」為至少 2，且 Xaa 包含至少一 C 端不帶電的極性胺基酸及一緊鄰其 N 端之帶電的鹼性胺基酸。該帶電的鹼性胺基酸較佳為離胺酸。如此，於「a」為至少 2 的具體實施例的情形，Xaa 可至少包含 Lys-Ala，其中 Ala 緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Ile 的 N 端。

【0242】於一具體實施例，Xaa 包含序列 HKA 或由其所組成。

【0243】於一具體實施例，位於緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Arg 的 C 端的 Yaa 的胺基酸殘基為一不帶電的極性胺基酸，較佳為絲胺酸。於一些具體實施例，「b」為至

少 2，且 Yaa 包含至少一 N 端不帶電的極性胺基酸及一緊鄰其 C 端之不帶電的疏水性胺基酸。該不帶電的疏水性胺基酸較佳為白胺酸。如此，於「b」為至少 2 的具體實施例的情形，Yaa 可至少包含 Ser-Leu，其中 Ser 緊鄰 SEQ ID NO: 71 之 Arg 的 C 端。

【0244】於一具體實施例，Yaa 包含序列 SLYNKTLDC 或由其所組成。

【0245】於一些具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 72 具有至少 70%序列同一性之活化圈。於一具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 72 具有至少 80%、85%或 90%序列同一性之活化圈。較佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 72 具有至少 95%序列同一性之活化圈。更佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 72 具有至少 99%序列同一性之活化圈。

【0246】於一特佳具體實施例，本文之多肽包含活化圈，該活化圈包含 SEQ ID NO: 72，更佳地係由 SEQ ID NO: 72 所組成。

【0247】該活化圈亦可為 SEQ ID NO: 72 之變異體，如 SEQ ID NO: 73 或與其具有至少 70%序列同一性的序列。SEQ ID NO: 73 為 SEQ ID NO: 72 之變異體，其中腸激酶識別位 IDGR 已突變為 IEGR。於一具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 73 具有至少 70%序列同一性之活化圈。於一具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 73 具有至少 80%、85%或 90%序列同一性之活化圈。較佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 73 具

有至少 95%序列同一性之活化圈。更佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 73 具有至少 99%序列同一性之活化圈。

【0248】於一特佳具體實施例，本文之多肽包含活化圈，該活化圈包含 SEQ ID NO: 73，更佳地係由 SEQ ID NO: 73 所組成。

【0249】於一具體實施例，描述於本文的活化圈(例如，SEQ ID NO: 71、72 或 73)可修飾成包括額外或替代的蛋白酶位。例如，如 SEQ ID NO: 77 所示的蛋白酶位。此種經修飾的活化圈之例係如 SEQ ID NO: 78 所示。如此，於一具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 70%序列同一性之活化圈。於一具體實施例，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 80%、85%或 90%序列同一性之活化圈。較佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 95%序列同一性之活化圈。更佳地，本文之多肽包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 99%序列同一性之活化圈。於一特佳具體實施例，本文之多肽包含活化圈，該活化圈包含 SEQ ID NO: 78，更佳地係由 SEQ ID NO: 78 所組成。

【0250】於一具體實施例，本發明之多肽可包含(或由其所組成)：重定靶向的(retargeted)梭狀芽孢桿菌神經毒素，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。於一重定靶向的梭狀芽孢桿菌神經毒素，梭狀芽孢桿菌神經毒素被修飾以包括已知為靶向部分(Targeting Moiety；TM)的外源性配體。選擇 TM 以提供所欲目標

細胞之結合特異性，且作為重定靶向的過程的一部分，梭狀芽孢桿菌神經毒素之天然結合部分(例如，H_C 域、或 H_{CC} 域)可被移除。重定靶向的技術被描述於例如：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；及 WO 1999/58571；其所有藉由引述被完整併入本文中。如此，於一具體實施例，本發明之多肽為重定靶向的梭狀芽孢桿菌神經毒素，其但書為任何存在的 L 鏈為非催化活性的。本發明之多肽可缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_C 域且亦缺乏任何功能上等效的 TM。

【0251】於本文所述的多肽具有純化用標籤(例如，His 標籤)及/或連結子(linker)的具體實施例的情形，該標籤及/或連結子為非必需的。

【0252】本發明之多肽可不含天然存在的梭狀芽孢桿菌神經毒素複合物中存在的複合蛋白(complexing protein)。

【0253】使用重組核酸技術可生產本發明之多肽。如此，於一具體實施例，多肽(如上述)為重組多肽。

【0254】於一具體實施例，提供包含編碼多肽的核酸序列的核酸(例如，DNA)。於一具體實施例，核酸序列被製備為包含啟動子及終止子的 DNA 載體的一部分。核酸序列可選自本文描述的任何核酸序列。

【0255】於一較佳具體實施例，載體具有選自下列的啟動子：

啟動子	誘導劑	典型誘導條件
Tac(雜合)	IPTG	0.2 mM (0.05-2.0mM)
AraBAD	L-阿拉伯糖	0.2% (0.002-0.4%)
T7-lac 操縱子	IPTG	0.2 mM (0.05-2.0mM)

【0256】於另一較佳具體實施例，載體具有選自下列的啟動子：

啟動子	誘導劑	典型誘導條件
Tac(雜合)	IPTG	0.2 mM (0.05-2.0mM)
AraBAD	L-阿拉伯糖	0.2% (0.002-0.4%)
T7-lac 操縱子	IPTG	0.2 mM (0.05-2.0mM)
T5-lac 操縱子	IPTG	0.2 mM (0.05-2.0mM)

【0257】可使用本技術領域已知的任何適合方法來製備核酸分子。如此，可使用化學合成技術來製備核酸分子。或者，可使用分子生物技術來製備本發明之核酸分子。

【0258】本發明之 DNA 構築體較佳係以電腦模擬設計，然後藉由常規 DNA 合成技術合成。

【0259】依據所使用的最終宿主細胞(例如，大腸桿菌)表現系統，上述核酸序列資訊係為了密碼子偏好而被選擇性地修飾。

【0260】術語「核苷酸序列」及「核酸」在本文中同義地使用。較佳地，核苷酸序列為 DNA 序列。

【0261】本發明之多肽(及特別是其任一梭狀芽孢桿菌神經毒素部分)可呈單鏈或雙鏈形式存在。然而，較佳為多肽以雙鏈形式存在，其中非催化活性的 L 鏈經由雙硫鍵與 H 鏈(或其組件，例如 H_N 域)連結。

【0262】本發明提供一種生產具有非催化活性的輕鏈及重鏈的單鏈多肽之方法，該方法包含：於表現宿主中表現本文所述核酸；使宿主細胞溶解以提供含有單鏈多肽的宿主細胞均質物；及單離單鏈多肽。在一態樣中，本發明提供一種蛋白水解加工本文所述多肽之方法，該方法包含使多肽與蛋白酶接觸，該蛋白酶水解該多肽之活化圈的肽鍵，因而轉化(單鏈)多肽成對應的雙鏈多肽(例如，其中該非催化活性的輕鏈及重鏈藉由雙硫鍵而連結在一起)。

【0263】因此，本發明提供藉由本發明之方法可獲得的雙鏈多肽。

【0264】本文所使用的「受試者」可為哺乳類動物，諸如人類或其它哺乳類動物。較佳地，「受試者」意指人類受試者。

【0265】本文使用的術語「病症」亦涵蓋「疾病」。於一具體實施例，該病症為疾病。

【0266】本文所使用的術語「治療」或「處理」涵蓋預防性處理(例如，預防病症[例如，疼痛]的發作)以及矯正治療(corrective treatment)(對已經罹患病症[例

如，疼痛]的受試者的治療)。較佳地，本文所使用的「治療」或「處理」意指矯正治療。

【0267】本文所使用的術語「治療」或「處理」係指病症(例如，疼痛)及/或其症狀。在治療下泌尿道病症的上下文中，較佳為本發明之多肽治療該下泌尿道病症的症狀，例如疼痛及/或排尿衝動(亦稱為排尿緊迫感)。較佳地，本發明之多肽至少治療與下泌尿道疾病有關的疼痛。

【0268】因此，本發明之多肽可以治療有效量或預防有效量來投予至受試者。較佳地，本發明之多肽係以治療有效量來投予至受試者。

【0269】「治療有效量」係當單獨或組合另一劑投予至受試者以治療該病症(例如，疼痛)(或其症狀)時，足以實現此病症或其症狀的此種治療之任何多肽量。

【0270】「預防有效量」係當單獨或組合另一劑投予至受試者時，抑制或延緩病症(例如，疼痛)(或其症狀)之發作或復發之任何多肽量。於一些具體實施例，預防有效量完全防止病症(例如，疼痛)的發作或復發。「抑制」發作意指減少病症發作(例如，病症為疼痛的情形)(或其症狀)的可能性、或完全防止發作。

【0271】在一些具體實施例中，可在疼痛發生(例如，經由有害性傷害[如 UV 或化學傷害]或創傷性傷害[諸如手術])前對受試者投予本發明之多肽。例如，可在疼痛發生前至少 1 小時、6 小時、12 小時或 24 小時投予本發明之多肽。

【0272】可以任何適合的方式調配本發明之多肽以投予至受試者，例如作為醫藥組成物之一部分。如此，於一態樣中，本發明提供一種醫藥組成物，其包含本發明之多肽及醫藥上可接受的載劑、賦形劑、佐劑、推進劑及/或鹽。

【0273】本發明之多肽可調配用於口服、非經口、連續輸注、吸入或局部投予。適合注射的組成物可為溶液、懸浮液或乳劑、或者乾粉(其在使用前溶解或懸浮在適合的媒液中)的形式。

【0274】在多肽被局部遞送的情況下，該多肽可被調配成霜劑(例如，用於局部投予)或用於皮下注射。

【0275】局部遞送手段可包括氣霧劑(aerosol)或其它噴霧劑(例如，噴霧器(nebuliser))。就此方面而言，多肽的氣霧劑調配物能夠遞送至肺及/或其它鼻及/或支氣管或氣道通道。

【0276】本發明之多肽可藉由鞘內腔或硬膜外注射於涉及受影響器官的神經支配的脊髓節段部位(level of the spinal segment)的脊柱中而投予至受試者。

【0277】投予途徑可經由腹腔鏡及/或局部注射。於一具體實施例，本發明之多肽被投予在被治療部位或附近，較佳為在被治療部位。例如，多肽可鞘內腔或脊椎內投予。於一具體實施例，本發明之多肽的投予途徑可為神經周圍的、神經內的、脊椎內的及/或鞘內腔的。

【0278】於一具體實施例，本發明之多肽可神經周圍投予。於一具體實施例，多肽可皮內、皮下或肌內投予。較佳地，本發明之多肽係皮內投予。

【0279】投予本發明多肽的劑量範圍為產生所欲治療及/或預防作用者。應了解所需劑量範圍取決於梭狀芽孢桿菌神經毒素或組成物之確切性質、投予之途徑、調配物之性質、受試者年齡、受試者病況的性質、範圍或嚴重度、禁忌(若有時)、以及主治醫師的判斷。可使用用以最佳化之標準經驗慣例來調整此等劑量程度的變動。

【0280】於一具體實施例，多肽之劑量為均一劑量(flat dose)。均一劑量可在 50 pg 至 250 μg 之範圍，較佳為 100 pg 至 100 μg。於一具體實施例，均一劑量可為至少 50 pg、100 pg、500 pg、1ng、50ng、100ng、500ng、1 μg 或 50 μg。該劑量可為單一均一劑量。

【0281】於一較佳具體實施例，多肽可以大於 250 μg 的量投劑。於一具體實施例，本發明之多肽可以大於 500 μg、1 mg、10 mg、100 mg、500 mg、1 g 或 5 g 的量投劑。於一具體實施例，本發明之多肽可以等於或少於 10 g、5 g、1 g、500 mg、100 mg、10 mg 或 1 mg 的量投劑。較佳地，本發明之多肽係以 251 μg 至 10 g、251 μg 至 5 g、251 μg 至 1 g、251 μg 至 500 mg、251 μg 至 100 mg、251 μg 至 10 mg、或 251 μg 至 1000 μg 的量投劑，例如，251 μg 至 500 μg。於一具體實施例，本發明之多肽係以 500 μg 至 5 g 之量投劑，例如，1 mg 至 1 g 或 1 g 至 3 g。此係藉由本發明之多肽的無毒性質(例如，實質上無毒)而成為可能。

【0282】一般利用多肽及無熱原無菌媒液而製備液體劑型。梭狀芽孢桿菌神經毒素，取決於使用的媒液及濃度，可被溶解或懸浮於媒液中。於製備溶液時，多肽可被溶解於媒液中，若需要，藉由添加氯化鈉使溶液為等張的，且於填充到適合的無菌小瓶或安瓿中並密封之前，藉由使用無菌技術通過無菌過濾器進行過濾而滅菌。或者，若溶液安定性為適當的，則其密封容器中的溶液可藉由高壓蒸氣滅菌來滅菌。有利地，如緩衝劑、助溶劑、安定劑、防腐劑或殺菌劑、懸浮劑或乳化劑及/或局部麻醉劑之添加劑可被溶解於媒液中。

【0283】使用前溶解或懸浮於適合的媒液中之乾粉可藉由使用無菌技術於無菌區中將經預滅菌的成分填充至無菌容器來製備。或者，可使用無菌技術於無菌區中將成分溶解於適合的容器。然後將產物冷凍乾燥並將容器無菌密封。

【0284】適合本文所述投予途徑之非經口懸浮液，除了將無菌成分懸浮於無菌媒液而替代溶解，且滅菌無法藉由過濾而完成以外，係以實質上相同的方式被製備。成分可在無菌狀態下被單離，或者其可在單離後藉由例如γ射線照射而滅菌。

【0285】有利地，於組成物中包括懸浮劑，例如聚乙烯吡咯啶酮，以促進成分的均勻分布。

【0286】依據本發明之投予可利用多種遞送技術，包括微粒包囊(microparticle encapsulation)、或高壓氣溶膠衝擊(high-pressure aerosol impingement)。

【0287】本發明之多肽較佳為被反覆投予(例如，多至5、10、15或20次)作為治療方案的一部分。反覆投予意指投予至少2次，例如，至少5、10、15或20次。如此，於一具體實施例，本發明之多肽可被投予二次以上以治療受試者(例如，治療受試者中的疼痛)。此對於通常需要持續治療的慢性病況(如慢性疼痛)的治療特別適當。於一具體實施例，本發明之多肽可每週、每月二次、每月、每兩個月、每六個月或每年投予，較佳為至少每年兩次或每年一次。於一具體實施例，本發明之多肽係於10年、5年、2年或1年期間投予兩次以上。較佳地，本發明之多肽係於1年期間投予兩次以上。治療可持續至少6個月、1年、2年、3年、5年、10年、15年、20年、25年或30年。

【0288】較佳為該多肽不與除了非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈、H_N域及/或H_C域以外之另外的治療或診斷劑(例如，核酸、蛋白質、肽或小分子治療或診斷劑)一起投予。例如，於一具體實施例，該多肽不與另外的鎮痛劑及/或消炎劑一起投予。於一具體實施例，本發明之多肽不與共價聯結的治療劑一起投予。於一具體實施例，本發明之多肽不與非共價聯結的治療劑一起投予。

【0289】本文所述多肽可用於治療罹患一或多種疼痛類型的受試者。疼痛可為慢性或急性疼痛。疼痛可為選自下列疼痛之四種類別之一或多種：感覺接受性疼痛(nociceptive pain)；神經病變性疼痛(neuropathic

pain)；混合性疼痛；及未知來源的疼痛。感覺接受性疼痛可由已知對痛覺受器(疼痛受體)的有害刺激所引起，且可能為體感性的(somatic)或內臟性的。神經病變性疼痛可為由神經系統中的原發性病灶或功能障礙所引發或引起的疼痛。混合性疼痛可為感覺接受性疼痛與神經病變性疼痛的組合。

【0290】藉由本發明治療之疼痛(例如，慢性疼痛)之例包括神經病變性疼痛、發炎性疼痛、頭痛、體感性疼痛(somatic pain)、內臟痛、轉移痛(referred pain)、觸摸痛、混合性疼痛、及術後疼痛。

【0291】本文使用的術語「疼痛」意指任何不舒服的感覺體驗，通常與身體病症有關。身體病症對臨床醫師而言可能為顯而易見的，也可能不是。疼痛有兩種類型：慢性及急性。「急性疼痛」為持續期間短而突然發作的疼痛。一種類型的急性疼痛，為例如由於諸如割傷或燒傷所引起的對皮膚或其他淺層組織的損傷而感覺到的皮膚疼痛。皮膚痛覺受器即終止於皮膚下方，由於神經末梢的高度集中，會產生明確的局部持續時間短的疼痛。「慢性疼痛」為非急性疼痛的疼痛。

【0292】本發明之多肽可用於治療由以下任何神經病變性疼痛病況所引起或與其有關的疼痛。「神經病變性疼痛」意指來自周圍神經系統、中樞神經系統或兩者的異常感覺輸入，從而導致不適。神經病變性疼痛之症狀可涉及持續性、自發性的疼痛，以及觸摸痛(對通常不會疼痛的刺激的一種疼痛反應)、痛覺過敏(對通常僅

引起輕度不適的疼痛的刺激(如針刺)的一種加重反應)、或痛覺過度(hyperpathia)(短暫的不適感變成長期的劇烈疼痛)。神經病變性疼痛可由下列任一者引起：

1.創傷性傷害，例如，神經壓迫性損傷(例如，神經擠壓、神經拉伸、神經陷套(nerve entrapment)或不完全的神經橫切)；脊髓損傷(例如，脊髓半切)；肢體截肢；挫傷；發炎(例如，脊髓發炎)；或手術程序。

2.缺血性事件，包括例如中風及心臟病發作。

3.感染性試劑。

4.暴露於毒性試劑，包括例如藥物、酒精、重金屬(例如，鉛、砷、汞)、工業試劑(例如，溶劑、來自膠水的發煙)或氧化亞氮。

5.疾病，包括例如發炎性病症、新生性腫瘤、後天性免疫不全症侯群(AIDS)、萊姆病(Lymes disease)、麻瘋、代謝性疾病、周圍神經病症、類神經瘤、單神經病變或多發性神經病變。

【0293】神經病變性疼痛的類型包括下列：

1.神經痛

神經痛為一種沿著一條或多條特定神經的路徑散發的疼痛，通常在神經結構上沒有任何明顯的病理變化。神經痛的原因係各式各樣。化學刺激、發炎、創傷(包括手術)、受附近結構(例如腫瘤)壓迫、及感染皆可能導致神經痛。然而，在許多情況下，原因為未知或無法確定的。神經痛在老年人中最常見，但其可能發生在任何年齡。神經痛包括但不限於三叉神經痛(trigeminal

neuralgia)、帶狀疱疹後神經痛、疱疹後神經痛、舌咽神經痛、坐骨神經痛及非典型性面部疼痛。

【0294】神經痛為一種或多種神經分布中的疼痛。例如三叉神經痛、非典型性面部疼痛、及疱疹後神經痛(由帶狀疱疹或疱疹引起)。受影響的神經負責感應從下巴到前額的面部區域的觸摸、溫度及壓力。該病症通常會導致劇烈疼痛的短暫發作，通常持續不到兩分鐘，且僅發生在面部的一側。可用多種方式來描述該疼痛，例如「穿刺」、「尖銳」、「像閃電」、「灼燒」甚至「癢」。在 TN 的非典型形式中，疼痛也可能表現為嚴重或僅酸痛並持續較長時間。與 TN 有關的疼痛被認為係可能經歷的最劇烈的疼痛之一。

【0295】如吃飯、說話、洗臉、任何輕觸或感覺之簡單刺激皆可觸發發作(甚至微風輕拂的感覺)。該發作可成群發生或單獨發作。

【0296】症狀包括：任何位置的尖銳的刺痛或持續的灼痛，通常在身體表面上或附近，位於每次發作的同一位置；沿著特定神經的路徑的疼痛；疼痛導致之受影響的身體部位的功能受損、或伴隨的運動神經損傷導致之肌肉虛弱；皮膚敏感性或受影響皮膚區域的麻木感增加(感覺類似於局部麻醉劑(例如奴佛卡因(Novocaine))注射)；以及任何觸摸或壓力被解釋為疼痛。移動亦可能疼痛。

【0297】三叉神經痛為神經痛的最常見形式。其影響面部的主要感覺神經：三叉神經(「三叉」字面意指

「三個來源」，指神經分為3個分支)。此種情況涉及於面部一側，沿著該側的三叉神經所提供的區域之突然且短暫發作的劇烈疼痛。此種疼痛發作可能嚴重到足以引起面目猙獰，其在傳統上被稱為疼痛性抽搐(tic douloureux)。有時，三叉神經痛的原因係血管或小腫瘤壓在神經上。如多發性硬化症(一種影響大腦及脊髓的發炎性疾病)、某些形式的關節炎、及糖尿病(高血糖)之病症亦可能引起三叉神經痛，但並非總是能夠確定原因。在此種情況下，某些動作(例如咀嚼、說話、吞嚥或觸摸臉部區域)可能會觸發劇烈疼痛的痙攣。

【0298】相關但相當不常見的神經痛會影響使喉嚨產生感覺的舌咽神經。此種神經痛的症狀為位於喉嚨之短暫的、類似休克的疼痛發作。

【0299】如由水痘帶狀疱疹病毒(疱疹病毒的一種類型)所引起的帶狀疱疹之感染後可能會發生神經痛。帶狀疱疹皮疹治癒後，此種神經痛會產生持續的灼痛。移動或接觸患部會使疼痛加重。並非所有被診斷為帶狀疱疹者都會繼續經歷疱疹後神經痛，其可能比帶狀疱疹更疼痛。該疼痛及敏感性可能持續數月甚至數年。疼痛通常表現為對任何觸摸(尤其是輕觸)無法忍受的敏感性。疱疹後神經痛並不局限於面部；其可發生在身體的任何地方，但通常發生在帶狀疱疹皮疹的位置。由於患病期間的疼痛及社會隔離，抑鬱症並不少見。

【0300】疱疹後神經痛可能會在原始疱疹感染徵象消失後很長一段時間使人衰弱。能引起神經痛的其他傳染病為梅毒及萊姆病。

【0301】糖尿病為神經痛的另一常見原因。此非常普遍的醫學問題在成年期間幾乎每 20 位美國人中即影響 1 位。糖尿病會損害提供神經循環的細小動脈，從而導致神經纖維功能障礙，有時甚至會導致神經喪失。糖尿病幾乎可產生任何神經痛，包括三叉神經痛、腕隧道症候群(手及腕部疼痛及麻木)及感覺異常性股痛(大腿的麻木及疼痛，由於股外側皮神經(lateral femoral cutaneous nerve)受損所致)。嚴格控制血糖可防止糖尿病神經損傷，並可加速確實患有神經痛的受試者的恢復。

【0302】可能與神經痛有關的其它醫學病況為慢性腎功能不全及紫質症--一種遺傳性疾病，在此種疾病中，人體無法自行除去體內正常血液分解後產生的某些物質。某些藥物亦可能導致此問題。

【0303】

2.傳入神經阻滯(deafferentation)

傳入神經阻滯表示來自身體的一部分的感覺輸入的喪失，並且可由周圍的感覺纖維或來自中樞神經系統的神經的中斷所引起。傳入神經阻滯疼痛症候群包括但不限於腦或脊髓損傷、中風後疼痛、幻痛、截癱、臂神經叢撕脫傷、腰部神經根病變。

【0304】

3.複雜性局部疼痛症候群(Complex regional pain syndromes；CRPSs)

CRPS 係一種由交感神經持續性疼痛(sympathetically-maintained pain)引起的慢性疼痛症候群，呈現兩種形式。CRPS 1 目前替代術語「反射性交感神經失養症症候群」。其為一種慢性神經病症，最常發生於輕度或重度傷害後的手臂或腿部。CRPS 1 與下列有關：嚴重疼痛；指甲、骨頭及皮膚的變化；及增加患肢對觸碰的敏感性。CRPS 2 代替術語灼熱痛(causalgia)，由確定的神經損傷所引起。CRPS包括但不限於第 I 型 CRPS(反射性交感神經失養症)及第 II 型 CRPS(灼熱痛)。

【0305】

4.神經病變

神經病變為神經的功能或病理變化，臨床上以感覺或運動神經元異常為特徵。

【0306】中樞神經病變為中樞神經系統的功能或病理變化。

【0307】周圍神經病變為一種或多種周圍神經的功能或病理變化。周圍神經將訊息從中樞神經系統(大腦及脊髓)傳遞到肌肉及其它器官，且從皮膚、關節及其它器官傳遞回大腦。當此等神經無法在大腦及脊髓之間傳遞訊息時，會發生周圍神經病變，從而造成疼痛、感覺喪失或無法控制肌肉。在某些情況下，控制血管、小腸及其它器官的神經衰竭會導致血壓異常、消化問題、及其它基本身體處理過程的喪失。神經病變的風險因子包括糖尿病、大量飲酒、以及暴露於某些化學藥品及藥

物。有些人有神經病變的遺傳傾向性。長期施加於神經的壓力係發展成神經損傷的另一種風險。長時間不動(如長時間的手術程序或長期生病)或者石膏、夾板、支架、拐杖或其它裝置壓迫神經可能會造成壓力損傷。多發性神經病變意味著一個廣泛的過程，通常會平均地影響身體的兩側。症狀取決於受影響的神經類型。神經的三種主要類型為感覺神經、運動神經及自主神經。神經病變可影響三種類型神經的任何一種、或組合、或全部。症狀亦取決於病況係影響整個身體或僅影響一條神經(由於受傷)。慢性發炎性多發性神經病變的原因係異常的免疫反應。特異性抗原、免疫過程及觸發因子為可變的，且於許多情況下係未知的。其之發生可能與其它病況有關，例如 HIV、發炎性腸病、紅斑性狼瘡、慢性活動性肝炎、及血球異常。

【0308】周圍神經病變可能涉及單個神經或神經群的功能或病理變化(單神經病變)或影響多條神經的功能或病理變化(多發性神經病變)。

【0309】周圍神經病變可包括下列：

遺傳性病症

夏馬杜三氏病(Charcot-Marie-Tooth disease)

弗裏德賴希運動失調症(Friedreich's ataxia)

全身性或代謝性病症

糖尿病(糖尿病神經病變)

營養缺乏症(尤其是維生素 B12)

過量飲酒(酒精性神經病變)

尿毒症(由於腎衰竭)

癌症

傳染性或發炎性病況

AIDS

肝炎

克羅拉多壁蝨熱(Colorado tick fever)

白喉

格巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)

未發展 AIDS 的 HIV 感染

麻瘋

萊姆病

結節性多動脈炎

類風濕性關節炎

類肉瘤病

休格倫氏症候群(Sjogren syndrome)

梅毒

全身性紅斑性狼瘡

類澱粉蛋白

暴露於毒性化合物

吸食膠或其它毒性化合物

氧化亞氮

工業試劑--尤其是溶劑

重金屬(鉛、砷、汞等)

藥物繼發性神經病變，如鎮痛性腎病

其它原因

缺血(氧氣減少/血流減少)

長時間暴露於低溫下

【0310】

a.多發性神經病變

多發性神經病變為一種周圍神經病變，涉及由多條周圍神經的損傷或破壞所引起的區域的運動或感覺喪失。多發性神經病變性疼痛，包括但不限於脊髓灰質炎後症候群(post-polio syndrome)、乳房切除術後症候群(postmastectomy syndrome)、糖尿病神經病變、酒精神經病變、類澱粉蛋白、毒素、AIDS、甲狀腺功能低下症、尿毒症、維生素缺乏症、化療誘導的疼痛、2',3'-二去氧胞苷(ddC)治療、格巴二氏症候群或法布瑞氏病(Fabry's disease)。

【0311】

b.單神經病變

單神經病變為一種周圍神經病變，涉及由單一周圍神經或神經群的損傷或破壞所引起的區域的運動或感覺喪失。單神經病變最常由受傷或創傷造成的局部區域的損傷所引起，儘管全身性病症偶爾亦可能引起獨立的神經損傷(如多發性單神經炎(mononeuritis multiplex))。常見的原因係直接的創傷、長時間對神經的壓力以及由於附近身體結構腫脹或受傷造成的神經壓迫。損傷包括破壞神經或部分神經細胞(軸突)的髓鞘(覆蓋物)。此種損傷減緩或阻止衝動通過神經的傳導。單神經病變可涉

及身體的任何部分。單神經病變性疼痛，包括但不限於坐骨神經功能障礙、常見的腓神經功能障礙、橈神經功能障礙、尺骨神經功能障礙、顱部單神經病變 VI、顱部單神經病變 VII、顱部單神經病變 III(壓迫型)、顱部單神經病變 III(糖尿病型)、腋神經功能障礙、腕隧道症候群、股神經功能障礙、脛神經功能障礙、貝爾氏麻痺症(Bell's palsy)、胸廓出口症候群(thoracic outlet syndrome)、腕隧道症候群及第六(外展)神經麻痺。

【0312】

c.全身性周圍神經病變

全身性周圍神經病變為對稱的，通常由於各種全身性疾病及疾病過程全面影響周圍神經系統而引起。彼等被進一步細分為數個類別：

i.遠端軸突病變(distal axonopathy)係神經元某些代謝或毒性紊亂的結果。彼等可能由諸如糖尿病、腎衰竭的代謝性疾病、如營養不良的缺乏症候群及酒精中毒、或者毒素或藥物的作用所引起。遠端軸突病變(亦稱為逆行性神經病變(dying back neuropathy))為周圍神經病變的一種類型，由周圍神經系統(PNS)神經元的某些代謝或毒性紊亂所引起。其為神經對代謝或毒性紊亂的最常見反應，因此可能由諸如糖尿病、腎衰竭之代謝性疾病、諸如營養不良之缺乏症候群及酒精中毒、或者毒素或藥物的作用所引起。遠端軸突病變的最常見原因為糖尿病，且最常見的遠端軸突病變為糖尿病神經病變。

【0313】

ii.髓鞘白質病(myelinopathy)係由於對髓磷脂的原發性攻擊，導致衝動傳導的急性衰竭。最常見的原因為急性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變(AIDP；亦稱為格巴二氏症候群)，儘管其它原因包括慢性發炎性脫髓鞘性症候群(CIDP)、遺傳性代謝病症(例如，腦白質失養症(leukodystrophy))或毒素。髓鞘白質病係由於髓磷脂或髓鞘化的許旺氏細胞的原發性破壞而導致，該軸突完好無損，但會導致衝動傳導的急性衰竭。此種脫髓鞘作用減緩或完全阻止電脈衝通過神經的傳導。最常見的原因為急性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變(AIDP，更常稱為格巴二氏症候群)，儘管其它原因包括慢性發炎性脫髓鞘性多發性神經病變(CIDP)、遺傳性代謝病症(例如，腦白質失養症或夏馬杜三氏病)或毒素。

【0314】

iii.神經病變為周圍神經系統(PNS)神經元破壞的結果。彼等可能由運動神經元疾病、感覺神經病變(例如帶狀疱疹)、毒素或自主神經功能障礙所引起。神經毒素可能會引起神經病變，如化療藥劑長春新鹼(vincristine)。神經病變係由於損害周圍神經系統(PNS)的神經元而導致的功能障礙，造成周圍神經病變。其可能由運動神經元疾病、感覺神經病變(例如帶狀疱疹)、毒性物質或自主神經功能障礙所引起。罹患神經病變的人可能會以不同的方式呈現，取決於原因、其影響神經細胞的方式、以及最受影響的神經細胞的類型。

【0315】

iv.局部陷套神經病變(Focal entrapment neuropathy)(例如，腕隧道症候群)。

【0316】於疼痛為神經病變性疼痛的情形，於一具體實施例中，使用的多肽不包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈、BoNT/X 轉位域(H_N 域)及/或 BoNT/X 受體結合域(H_C 域)。於一具體實施例，於疼痛為神經病變性疼痛的情形，使用的多肽不包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈及轉位域(H_N 域)，可選擇組合源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的 H_C 域(例如，源自 BoNT/B 的 H_C 域)。較佳地，於疼痛為神經病變性疼痛的情形，使用的多肽不包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈及轉位域(H_N 域)、及 BoNT/B H_C 域。

【0317】本發明之多肽可用於治療由以下任何發炎性病況所引起或與其有關的疼痛。類似地，本發明之多肽可用於治療下列發炎性病況之一或多種。

【0318】

A.關節炎性病症

關節炎性病症包括例如：類風濕性關節炎；幼年類風濕性關節炎(juvenile rheumatoid arthritis)；全身性紅斑性狼瘡(SLE)；痛風性關節炎；硬皮症；骨關節炎；牛皮癬性關節炎；關節黏連性脊椎炎；萊特氏症候群(Reiter's syndrome)(反應性關節炎)；成人史迪爾氏病(adult Still's disease)；病毒感染引起的關節炎；細菌感染引起的關節炎，例如淋菌性關節炎及非淋菌性細菌性關節炎(敗血性關節炎)；三級萊姆病；結核性關節炎；及真菌感染引起的關節炎，例如，芽生菌病。

【0319】

B.自體免疫疾病

自體免疫疾病包括例如：格巴二氏症候群、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、惡性貧血、愛迪生氏病(Addison's disease)、第I型糖尿病、全身性紅斑性狼瘡、皮肌炎、休格倫氏症候群、紅斑性狼瘡、多發性硬化症、重症肌無力症、萊特氏症候群及格雷氏病(Grave's disease)。

【0320】

C.結締組織病症

結締組織病症包括例如脊椎關節炎、皮肌炎、及纖維肌痛(fibromyalgia)。

【0321】

D.傷害

由傷害引起的發炎(包括例如組織或關節的擠壓、穿刺、拉伸)可能會引起慢性發炎性疼痛。

【0322】

E.感染

由感染引起的發炎(包括例如結核病或間質性角膜炎)可引起慢性發炎性疼痛。

【0323】

F.神經炎

神經炎為影響神經或神經群的發炎過程。症狀取決於所涉及的神經，但可能包括疼痛、感覺異常、輕癱或感覺遲鈍(麻木)。

例子包括：

a.臂神經炎

b.眼球後神經病變(retrobulbar neuropathy)，一種發炎過程，影響緊接眼球後面的視神經部分。

c.視神經病變，一種影響視神經的發炎過程，導致患眼的視力突然下降。視神經炎的原因為未知的。視神經(連接眼睛及大腦的神經)的突然發炎，導致髓鞘的腫脹及破壞。發炎有時可能為病毒感染的結果，或可能由自體免疫疾病(如多發性硬化症)所引起。風險因子與可能的原因有關。

d.前庭神經炎，一種引起發炎過程的病毒感染，影響前庭神經。

【0324】

G.關節發炎

關節的發炎，例如由黏液囊炎或肌腱炎所引起，可能會引起慢性發炎性疼痛。

【0325】

H.曬傷及/或紫外線誘導的傷害

【0326】本發明之多肽可用於治療由以下任何頭痛病況所引起或與其有關的疼痛。頭痛(醫學上稱為頭痛(cephalgia))為一種頭部之輕度至嚴重的疼痛病況；有時脖子或上背部疼痛也可被解釋為頭痛。其可能表示潛在的局部或全身性疾病，或者本身就是一種病症。

【0327】

A.肌肉/肌源性頭痛

肌肉/肌源性頭痛似乎與面部及頸部肌肉的緊繃或緊張有關；彼等可能會擴散到前額。緊張性頭痛(tension headache)為肌源性頭痛的最常見形式。

【0328】緊張性頭痛係涉及頭部、頭皮或頸部的疼痛或不適的病況，通常與此等區域的肌肉緊繃有關。頸部及頭皮肌肉的收縮會導致緊張性頭痛。此種肌肉收縮的原因之一係對壓力、抑鬱或焦慮的反應。任何導致頭部長時間保持一位置不動的活動都會引起頭痛。此類活動包括打字或使用電腦、用手進行精細操作以及使用顯微鏡。在寒冷室內睡覺或頸部處於異常姿勢而睡覺也可能觸發此種類型的頭痛。緊張型頭痛包括但不限於發作性緊張性頭痛及慢性緊張性頭痛。

【0329】

B.血管性頭痛

血管性頭痛最常見的類型是偏頭痛。其它類型的血管性頭痛包括叢集性頭痛(會引起劇烈疼痛的反復發作)及高血壓導致的頭痛。

【0330】

1.偏頭痛

偏頭痛為一種異質性病症，通常涉及反復發作的頭痛。偏頭痛因其會伴有其他症狀而與其它頭痛有所不同，其他症狀例如噁心、嘔吐或對光敏感。在大多數人中，僅在頭部的一側感覺到抽痛。在具有不同潛在病理生理及遺傳機制的受試者亞組中，可看到臨床特徵，例

如先兆症狀(aura symptom)的類型、前徵的存在或相關症狀，例如眩暈。偏頭痛包括但不限於無先兆偏頭痛(普通偏頭痛)、有先兆偏頭痛(典型偏頭痛)、經期偏頭痛、偏頭痛等位發作(migraine equivalent)(無頭痛型偏頭痛(acephalic headache))、複雜性偏頭痛、腹型偏頭痛及混合性緊張性偏頭痛。

【0331】

2.叢集性頭痛

叢集性頭痛會影響頭部的一側(單側)，並且可能與眼睛流淚及鼻塞有關。其成簇地發生，數週內每天在同一時間重複發生，然後緩和。

【0332】

D.高血壓頭痛

【0333】

E.牽引及發炎性頭痛

牽引及發炎性頭痛通常為其它病症的症狀，範圍從中風到鼻竇感染。

【0334】

F.荷爾蒙頭痛

【0335】

G.反彈性頭痛

當過度頻繁服用藥物以緩解頭痛時，就會發生反彈性頭痛，也稱為藥物過度使用性頭痛。反彈性頭痛經常每天發生，並且可能非常疼痛。

【0336】

H.慢性鼻竇炎頭痛

鼻竇炎為副鼻竇的發炎，無論是細菌性、真菌性、病毒性、過敏性或自體免疫。慢性鼻竇炎為普通感冒最常見的併發症之一。症狀包括：鼻塞；面部疼痛；頭痛；發燒；全身不適；濃稠的綠色或黃色分泌物；彎腰時面部「脹滿感」的感覺加重。在少數情況下，慢性上頜竇炎也可由牙科感染中細菌的傳播而引起。慢性增生性嗜酸性球性鼻竇炎為慢性鼻竇炎的一種非感染性形式。

【0337】

I.器質性頭痛(organic headache)

【0338】

J.癲癇發作性頭痛(Ictal headache)

癲癇發作性頭痛係與癲癇發作有關的頭痛。

【0339】本發明之多肽可用於治療由以下任何體感性疼痛病況所引起或與其有關的疼痛。體感性疼痛源自韌帶、肌腱、骨骼、血管、甚至神經本身。其係以體感性痛覺受器檢測。此等區域缺乏疼痛受體，會產生比皮膚疼痛持續時間更長的缺乏局部性的鈍痛；例如包括扭傷及骨折。其它示例包括以下者。

【0340】

A.過度肌張力

過度肌張力可能由扭傷或拉傷所引起。

【0341】

B.反覆性動作病症(repetitive motion disorder)

反覆性動作病症可由過度使用手、腕、肘、肩膀、頸、背部、臀部、膝蓋、腳、腿或腳踝而引起。

【0342】

C.肌肉病症

引起體感性疼痛的肌肉病症包括例如多發性肌炎、皮肌炎、狼瘡、纖維肌痛、風濕性多發性肌痛(polymyalgia rheumatica)、及橫紋肌溶解。

【0343】

D.肌痛(myalgia)

肌痛為肌肉疼痛，且為許多疾病及病症的症狀。肌痛的最常見原因係過度使用或過度拉伸肌肉或肌肉群。沒有創傷史的肌痛通常係由病毒感染所引起。長期肌痛可能表示代謝性肌病、某些營養缺乏症或慢性疲勞症候群。

【0344】

E.感染

感染可引起體感性疼痛。此類感染的例子包括例如肌肉膿瘍、旋毛蟲病、流感、萊姆病、瘧疾、落磯山斑疹熱、禽流感、普通感冒、社區型肺炎(community-acquired pneumonia)、腦膜炎、猴痘、嚴重急性呼吸道症候群、毒性休克症候群、旋毛蟲病、傷寒、及上呼吸道感染。

【0345】

F.藥物

藥物可引起體感性疼痛。此類藥物包括例如：古柯鹼(cocaine)、用於降低膽固醇的斯他汀(statin)(例如阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)及洛伐他汀(ovastatin))、以及用於降低血壓的 ACE 抑制劑(例如依那拉普利(enalapril)及卡托普利(captopril))。

【0346】本發明之多肽可用於治療由以下任何內臟痛病況所引起或與其有關的疼痛。內臟痛源自身體的內臟或器官。內臟的痛覺受器位於人體器官及內腔中。此等區域痛覺受器的更大程度的缺乏會產生通常比體感性疼痛更疼痛，並且持續時間更長的疼痛。內臟痛很難定位，對內臟組織的幾種損傷會表現出「轉移的」疼痛，其中感覺被定位在與損傷部位完全無關的區域。內臟痛的例子包括下列者。

【0347】

A.功能性內臟痛

功能性內臟痛包括例如：腸躁症候群及慢性功能性腹痛(CFAP)、功能性便秘及功能性消化不良、非心臟胸痛(NCCP)及慢性腹痛。

【0348】

B.慢性胃腸道發炎

慢性胃腸道發炎包括例如胃炎、發炎性腸病，例如克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、顯微鏡結腸炎(microscopic colitis)、憩室炎及胃腸炎；間質性膀胱炎；腸缺血；膽囊炎；闌尾炎；胃食道逆流；潰瘍、腎結石、泌尿道感染、胰臟炎及疝氣。

【0349】

C.自體免疫疼痛

自體免疫疼痛包括例如類肉瘤病及血管炎。

【0350】

D.器質性內臟痛

器質性內臟痛包括例如由腸道的創傷性、發炎性或退化性病灶所引起的疼痛，或者由影響感覺神經支配的腫瘤所產生的疼痛。

【0351】

E.治療誘導的內臟痛

治療誘導的內臟痛包括例如伴隨化療的疼痛或伴隨放射治療的疼痛。

【0352】本發明之多肽可用於治療由以下任何轉移痛病況所引起或與其有關的疼痛。

【0353】轉移痛源自位於與疼痛刺激部位不同的區域的疼痛。通常，當神經在其起源處或附近受壓迫或受損時，會產生轉移痛。在此種情況下，即使損傷起源於其它地方，通常會在神經服務的區域感覺到疼痛感。一個常見的例子發生在椎間盤突出，其中源自脊髓的神經根被相鄰的椎間盤材料壓迫。儘管疼痛可能源於受損的椎間盤本身，但在受壓迫神經所服務的區域(例如，大腿、膝蓋或腳)也會感覺到疼痛。減輕神經根的壓力可減緩該轉移痛，前提為未發生永久性神經損傷。心肌缺血(流向部分心肌組織的血流減少)可能為轉移痛最著名的例子；此種感覺可能以受束縛的感覺出現在上胸部或以疼痛出現在左肩、手臂甚至手。

【0354】本發明之多肽可用於治療術後疼痛。

【0355】術後(例如，手術後)疼痛係由手術程序引起的不舒服的感覺。術後疼痛可由切口、程序本身、傷口的閉合以及程序期間施加的任何力對組織造成的損傷所引起。手術後的疼痛(例如，術後疼痛)亦可能源自伴隨於手術的因子。例如，受試者可能由於受試者在手術台上的安置方式而遭受背部疼痛，或者可能由於胸部區域的切口而遭受胸痛。全身麻醉後也可能發生喉嚨痛，因為插入呼吸管會引起刺激。然而，最常見的為由手術切口切入皮膚及肌肉而引起的術後疼痛。

【0356】例如，手術程序(或更具體而言，手術切口)可能代表引起疼痛的「有害刺激」。有害刺激、可引起組織損傷的刺激，其可活化神經傳導物質從感覺接受性傳入末端釋放、以及如P物質(Substance P)及降鈣素基因相關肽(CGRP)之神經肽從感覺末端釋放。然後，有害訊息從周圍神經系統傳導到中樞神經系統，在中樞神經系統中，疼痛會被個體感知。

【0357】發炎及神經組織損傷的組合可引起術後疼痛。例如，反應組織損傷而活化的肥大細胞的脫顆粒可導致多種物質的釋放，包括蛋白酶、細胞激素、血清素及細胞外空間。此等物質可致敏(以較低的閾值活化)初級傳入神經元，以產生疼痛超敏(pain hypersensitivity)。由於組織廣泛地被神經支配，身體的任何區域都容易感受到手術造成的神經損傷。

【0358】提及手術，意指涉及受試者的損傷或疾病之治療的醫療程序，包含對身體的一部分進行切口(可選擇地去除或修復身體的受損部分)。儘管侵入性的程度(例如，所需的手術切口的程度)在手術類型之間可能變化，但意圖涵蓋具有一旦手術完成而在受試者中引起疼痛之侵入性的程度的手術。

【0359】手術可包含對皮膚及/或筋膜及/或肌肉的切口。較佳地，手術包含對皮膚的切口。

【0360】手術不限於可由醫師進行的手術，還包括例如牙科手術。手術的非限制性實例包括闌尾切除術(appendectomy)、乳房生檢、乳房增大或縮小、整容、膽囊切除術、冠狀動脈繞道術、清創術(例如，傷口、燒傷或感染)、皮膚移植、器官移植及扁桃體切除術。

【0361】較佳地，「術後」可指手術之後(例如，手術後)開始至多一天的時期。換言之，術語「術後」可指手術後開始不大於一天的時期。例如，術語「術後」可指手術後開始1-20小時的時間點；可選擇地為手術後2-15小時；可選擇地為手術後5-10個小時。此種時間可代表從時序界面開始的時期，在該時期，投予至受試者的手術麻醉劑的鎮痛作用減弱(例如，逐漸減弱)，因此受試者開始感知到疼痛。

【0362】此外，術語「術後」可與術語「手術後」互換使用，因為本文中以「外科手術」的意義使用「手術」。

【0363】類似地，術語「術後疼痛」可指在手術之後(例如，手術後)開始最多一天的時期內感知到的(或更具體而言，開始感知到的)疼痛。換言之，術語「術後」可指受試者在手術後開始不大於一天的時期內感知到的疼痛。例如，術語「術後」可指在手術後開始 1-20 小時的時期內感知到的疼痛；可選擇地為手術後 2-15 小時；可選擇地為手術後 5-10 個小時。

【0364】該時期可為手術後的 1-50 週；例如 5-45 週、10-40 週或 10-35 週。

【0365】此與術語「手術全期(peri-operative)」對比，手術全期可指例如受試者接受手術的時間或前後的時期(例如，當受試者在手術室時的時間)，適合為從手術前至少 1 小時開始及/或在少於手術後 1 小時結束的時期。

【0366】本發明解決廣範圍的疼痛病況，例如，慢性疼痛病狀。於一些具體實施例，本發明之多肽係用於治療癌性及非癌性疼痛。

【0367】較佳地，本發明之多肽係用於治療神經病變性疼痛。神經病變性疼痛可為急性或慢性。於一具體實施例，神經病變性疼痛為傷害誘導的神經病變性疼痛(與傷害有關的神經病變性疼痛)。於一具體實施例，神經病變性疼痛為化療誘導的神經病變性疼痛(與化療有關的神經病變性疼痛)。

【0368】較佳地，本發明之多肽係用治療發炎性疼痛。發炎性疼痛可為急性或慢性。於一具體實施例發炎

性疼痛可為燒傷。例如，發炎性疼痛可為由 UV 損傷(例如，UV-B 損傷)所引起。

【0369】最佳地，本發明之多肽係用於治療膀胱疼痛症候群、幻肢痛(phantom limb pain)、或偏頭痛。膀胱疼痛症候群可能由間質性膀胱炎所引起或與其有關。

【0370】治療疼痛較佳意指減輕疼痛。換言之，於一具體實施例，本發明之多肽的投予於受試者中減輕疼痛。

【0371】更詳言之，提及「減輕」或「降低」(就疼痛而言)較佳意指當與投予前(pre-administration)受試者感知到的疼痛程度相比時，受試者在投予本發明之多肽後(投予後)感知到較低程度的疼痛。例如，相對於投予前，投予後感知到的疼痛程度可降低至少 15%、25%、35%、45%、55%、65%、75%、85%或 95%。例如，投予後感知到的疼痛程度可降低至少 75%；較佳為至少 85%；更佳為至少 95%。

【0372】因此，在根據本發明的治療之後，受試者的疼痛知覺可被降低。該疼痛知覺(例如，膀胱疼痛知覺)可包含觸摸痛及/或痛覺過敏，諸如，觸摸痛及痛覺過敏。例如，與未投予多肽的(對照)受試者的痛覺程度相比，在以本發明之多肽治療後，受試者的痛覺程度可降低或消除。疼痛知覺在投予後可降低至少 1 天、5 天、1 週、2 週、1 個月、2 個月、3 個月、4 個月、5 個月或 6 個月。疼痛知覺在投予後可降低多達 1 年、6 個月、5 個月、4 個月、3 個月、2 個月、1 個月、2 週、1

週、5天或1天。例如，疼痛知覺在投予後可降低1天至1年、5天至6個月或1週至3個月。疼痛知覺在投予多肽後可降低至少1小時、12小時、1天、2天或3天。

【0373】用於評估疼痛知覺的多種手段為本技術領域中具有通常知識者已知。例如，機械性觸摸痛(靜態或動態)的評估通常用於人類疼痛研究中，如 Pogatzki-Zahn 等人所述(Pain Rep. 2017 Mar; 2(2): e588)，藉由引用併入本文。

【0374】用於評估受試者的疼痛知覺的適合的(儘管非限制性的)方法包括下列：數字評定量表(NRS)分數；儘管所屬技術領域中具有通常知識者知道可附加地或替代地使用的其它方法，如感覺閾值、疼痛知覺閾值、靜態機械性觸摸痛、動態機械性觸摸痛、時間加成性、壓痛閾值、條件性疼痛調節(conditioned pain modulation)、及溫度閾值。

【0375】疼痛知覺測量之其它非限制性示例包括：在每個計劃的時間點 SF-36 評分的從基線的變化；研究期間服用的急救藥物的量以及首次服用急救藥物的時間。此等可被視為「探索性」終點或疼痛知覺評估測量。

【0376】如此，於一較佳具體實施例，投予本發明之多肽後，可藉由下列之一或多者評估疼痛知覺：(a)數字評定量表(NRS)；(b)刺激誘發的 NRS；(c)疼痛區域的溫度；(d)疼痛區域的大小；(e)鎮痛作用開始的時

間；(f)鎮痛效果峰值；(g)達到鎮痛效果峰值的時間；(h)鎮痛作用的持續時間；及(i) SF-36 生活品質。

【0377】所屬技術領域中具有通常知識者知道用於評估疼痛知覺的此類方法。為了方便，以下提供數字評定量表及生活品質調查表簡式-36 的進一步描述。

【0378】數字評定量表(NRS)：通常，根據本發明的疼痛知覺使用數字評定量表(NRS)。NRS 為一種 11 點量表，以評估受試者疼痛知覺。要求受試者給出一個最適合其疼痛強度的 0 到 10 之間的數字。0 表示「完全沒有疼痛」，而上限 10 表示「可能最嚴重的疼痛」。

【0379】NRS 可用於評估疼痛之眾多方面，包括自發性平均疼痛、自發性最嚴重疼痛、及自發性當前疼痛。藉由要求受試者選擇最能描述受試者在一段時間(例如至少 6 小時、12 小時、24 小時或至少 48 小時)內的平均疼痛(例如感知到的疼痛)的數字，來評估自發性平均疼痛。藉由要求受試者選擇一個最能描述受試者在特定期間內最嚴重疼痛的數字，來評估自發性最嚴重疼痛，例如，至少前 6 小時、12 小時、24 小時、或前 48 小時。藉由要求受試者選擇一個最能描述受試者在評估時的疼痛程度的數字，來評估自發性當前疼痛。

【0380】NRS 亦可用於評估受試者對各種不同刺激的疼痛知覺。為了評估對刺激反應的疼痛知覺，受試者將接受施加於疼痛區域的各種性質的刺激。將在投劑前及刺激後詢問受試者其當前的 NRS 分數為何。

【0381】所使用的刺激之例包括：(i)輕觸(可藉由在應用本文所述的馮弗雷細絲(von Frey filament)之後，測量放射輻(radial spoke)的疼痛區域表面上的疼痛來評估)；(ii)壓力(壓痛閾值)，可藉由使用壓力感覺計，於施加增加的壓力時要求受試者給予NRS分數來評估；及(iii)溫度(可藉由使用熱電極(thermode)施加於疼痛區域，詢問受試者對溫暖、冷及熱刺激的 NRS 分數來評估)。

【0382】較佳地，當與投予前受試者的 NRS 分數比較時，本發明之多肽的投予降低受試者的投予後NRS分數(例如，由評定≥7 至評定≤6)。

【0383】生活品質調查表簡式-36 (SF-36)：SF-36生活品質調查表可用於評估受試者的疼痛知覺。SF-36 為受試者報告的 36 項受試者健康的調查。SF-36由八項評分(活力、生理機能、身體疼痛、一般健康知覺、生理角色機能、情感角色機能、社會角色機能及心理健康)所組成。假設每個問題的權重相等，則每個量表直接轉換為 0-100 尺度。SF-36 中記錄的分數越高，失能越少。

【0384】在臨床試驗中通常測試的用於治療疼痛的相關參數為本技術領域已知，且可由本技術領域中具有通常知識者容易地選擇。此種參數之例包括但不限於NRS；刺激誘發的 NRS；疼痛區域的溫度；疼痛區域的大小；鎮痛作用開始的時間；鎮痛效果峰值；達到鎮痛效果峰值的時間；鎮痛作用的期間；及/或如本文所述

之 SF-36 生活品質。評估此等參數的方法於本技術領域中亦為已知，且可由所屬技術領域中具有通常知識者使用常規方法及程序進行。

【0385】較佳地，當與投予前受試者的 SF-36 分數比較時，本發明之多肽的投予增加受試者的投予後 SF-36 分數(例如，由≤50 的分數至≥50 的分數)。

【0386】在一具體實施例中，受試者的感覺接受性閾值在投予本發明之多肽後增加。術語「感覺接受性閾值」可指受試者感知疼痛所需的有害刺激的程度。

【0387】藉由本發明之多肽治療的發炎性病症可為以下的發炎性病症：神經系統、心血管系統、呼吸系統、消化系統、皮膚系統(integumentary system)、肌肉骨骼系統、泌尿系統、生殖系統、內分泌系統、或淋巴系統。

【0388】神經系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組之一種或多種：中樞神經系統發炎(例如腦炎、脊髓炎、腦膜炎或蜘蛛膜炎(arachnoiditis))、周圍神經系統發炎(例如神經炎)、眼部發炎(例如淚腺炎、鞏膜炎、上鞏膜炎、角膜炎、視網膜炎、脈絡膜視網膜炎、瞼炎(blepharitis)、結膜炎或眼色素層炎)、及耳朵發炎(例如外耳炎、中耳炎、迷路炎及乳突炎)。

【0389】心血管系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組之一種或多種：心臟炎(例如，心內膜炎、心肌炎或心包炎)及血管炎(例如，動脈炎、靜脈炎、或微血管炎)。

【0390】呼吸系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組之一種或多種：上呼吸道系統發炎性病症(例如，鼻竇炎、鼻炎、咽炎、或喉炎)、下呼吸道系統發炎性病症(例如氣管炎、支氣管炎、細支氣管炎、肺炎或胸膜炎)、及縱隔炎(mediastinitis)。

【0391】消化系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組之一種或多種：口腔發炎(例如，口腔炎、牙齦炎、齦口炎、舌炎、扁桃腺炎、唾液腺炎(sialadenitis)/腮腺炎、唇炎、牙髓炎或頜炎)、胃腸道發炎(例如，食道炎、胃炎、胃腸炎、腸炎、結腸炎、小腸結腸炎、十二指腸炎、迴腸炎、盲腸炎、闌尾炎或直腸炎)、以及輔助消化器官的發炎(例如，肝炎、上行性膽管炎(ascending cholangitis)、膽囊炎、胰臟炎或腹膜炎)。

【0392】皮膚系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：皮膚炎(例如，毛囊炎)、蜂窩性組織炎、及汗腺炎。

【0393】肌肉骨骼系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：關節炎、皮肌炎、軟組織發炎(例如，肌炎、滑膜炎/腱鞘炎、黏液囊炎、接骨點炎(enthesitis)、筋膜炎、囊炎(capsulitis)、上髁炎(epicondylitis)、肌腱炎或脂層炎(panniculitis))、骨軟骨炎、骨炎/骨髓炎、脊椎炎、骨膜炎、及軟骨炎。

【0394】泌尿系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：腎炎(例如，腎絲球腎炎或腎盂腎炎)、輸尿管炎、膀胱炎及尿道炎。

【0395】生殖系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：女性生殖系統的發炎(例如，卵巢炎、輸卵管炎、子宮內膜炎、子宮旁炎(parametritis)、子宮頸炎、陰道炎、外陰炎或乳腺炎)、男性生殖系統的發炎(例如，睪丸炎、附睪炎、前列腺炎、精囊炎、龜頭炎、包皮炎或龜頭包皮炎)、及與妊娠、分娩及/或新生兒有關的發炎(例如，絨毛羊膜炎(chorioamnionitis)、臍帶炎(funisitis)或臍炎(omphalitis))。

【0396】內分泌系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：胰島炎、垂體炎、甲狀腺炎、副甲狀腺炎、腎上腺炎。

【0397】淋巴系統的發炎性病症可為選自由以下所組成的群組的一種或多種：淋巴管炎及淋巴腺炎。

【0398】較佳地，發炎性病症係選自以下的一種或多種：複雜性局部疼痛症候群、子宮內膜異位、類風濕性關節炎、膀胱炎及神經炎。膀胱炎較佳為間質性膀胱炎。神經炎較佳為周圍神經炎。

【0399】

包含催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈並缺乏功能性 Hcc 域或 Hc 域之多肽

本發明主要聚焦於多肽的效用，其中當彼等包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。然而，本發明亦已顯示，包含催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈但缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性

Hcc 域或 Hc 域的多肽亦可在本發明中用於治療疼痛(較佳為膀胱疼痛)、下泌尿道病症及/或發炎性病症。因此，提供以下態樣。

【0400】在一態樣中，本發明提供一種於治療疼痛中使用之多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。在相關的態樣中，本發明提供一種治療疼痛的方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。在相關的態樣中，本發明提供一種多肽在製造治療疼痛之醫藥的用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。

【0401】因此，在較佳的態樣中，本發明提供一種於治療膀胱疼痛中使用之多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。在相關較佳的態樣中，本發明提供一種治療膀胱疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。在相關較佳的態樣中，本發明提供一種多肽在製造治療膀胱疼痛之醫藥的用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素功能性 Hcc 域或 Hc 域。

【0402】在一態樣中，本發明提供一種於治療下泌尿道病症中使用之多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。在相關的態樣中，本發明提供一種治療下泌尿道病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。在相關的態樣中，本發明提供一種多肽在製造治療下泌尿道病症之醫藥的用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【0403】在一態樣中，本發明提供一種於治療發炎性病症中使用之多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。在相關的態樣中，本發明提供一種治療發炎性病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。在相關的態樣中，本發明提供一種多肽在製造治療發炎性病症之醫藥的用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【0404】關於多肽，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該鏈為非催化活性的上述具體實施例，其同樣適用於使用包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈

(L鏈)(即催化活性的L鏈)，且其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域之多肽的態樣。當然，在該具體實施例中任何所提及的L鏈為非催化活性的及/或任何所提及的缺乏 L 鏈的非細胞毒性蛋白酶活性，均不適用於包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)(即催化活性的L鏈)，且其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域的上述態樣。

【0405】較佳地，根據前述態樣，梭狀芽孢桿菌神經毒素之 H_{CC} 域或 H_C 域不存在於梭狀芽孢桿菌神經毒素中。

【0406】在前述態樣中，較佳為該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域，且亦缺乏任何功能上等效之外源性配體靶向部分(TM)。

【0407】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈(或多肽)可包含：

(i)BoNT/A L 鏈；

(ii)BoNT/B L 鏈；

(iii)BoNT/C1 L 鏈；

(iv)BoNT/D L 鏈；

(v)BoNT/E L 鏈；

(vi)BoNT/F L 鏈；

(vii)BoNT/G L 鏈；

(viii)BoNT/X L 鏈；或

(ix)TeNT L 鏈。

該梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈(或多肽)可實質上由以上任一者所組成，較佳為由以上任一者所組成。

【0408】在一具體實施例中，多肽包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0409】該多肽可實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0410】該多肽可由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-448 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-440 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-445 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-422 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-439 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-441 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-414、1-439 或 1-464 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-457 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0411】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈可包含與 SEQ ID NO: 6、24、32 或 40 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列。在一具體實施例中，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈包含與 SEQ ID NO: 6、24、32 或 40 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的多肽序列。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈包含(更佳為由其所組成)：SEQ ID NO: 6、24、32 或 40 之任一者。

【0412】梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈可由與 SEQ ID NO: 5、23、31 或 39 中任一者具有至少 70%序列同一性的核苷酸序列所編碼。在一具體實施例中，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈係由與 SEQ ID NO: 5、23、31 或 39 中任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性的

核苷酸序列所編碼。較佳地，梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈係由包含 SEQ ID NO: 5、23、31 或 39 中任一者之核苷酸序列所編碼。

【0413】在採用催化活性的 L 鏈的情況，較佳為該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)。例如，多肽可包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及 H_N 域，且可缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域，該多肽可稱為 LH_N。此類多肽可包含：

(i)BoNT/A L 鏈及 BoNT/A H_N 域；

(ii)BoNT/B L 鏈及 BoNT/B H_N 域；

(iii)BoNT/C1 L 鏈及 BoNT/C1 H_N 域；

(iv)BoNT/D L 鏈及 BoNT/D H_N 域；

(v)BoNT/E L 鏈及 BoNT/E H_N 域；

(vi)BoNT/F L 鏈及 BoNT/F H_N 域；

(vii)BoNT/G L 鏈及 BoNT/G H_N 域；

(viii)BoNT/X L 鏈及 BoNT/X H_N 域；或

(ix)TeNT L 鏈及 TeNT H_N 域。

該多肽可實質上由上述任一者所組成，較佳為由上述任一者所組成。

【0414】在一具體實施例中，多肽包含一多肽序列，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0415】較佳地，該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及 H_N 域組成。在一具體實施例中，多肽實質上由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0416】更佳地，該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及 H_N 域組成。在一具體實施例中，多肽由一多肽序列組成，該多肽序列具有：

(i)相對於 SEQ ID NO: 51 之殘基 1-871 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(ii)相對於 SEQ ID NO: 52 之殘基 1-858 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iii)相對於 SEQ ID NO: 53 之殘基 1-866 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(iv)相對於 SEQ ID NO: 54 之殘基 1-862 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(v)相對於 SEQ ID NO: 55 之殘基 1-845 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vi)相對於 SEQ ID NO: 56 之殘基 1-864 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(vii)相對於 SEQ ID NO: 57 之殘基 1-863 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；

(viii)相對於 SEQ ID NO: 59 之殘基 1-867、1-892 或 1-917 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性；或

(ix)相對於 SEQ ID NO: 58 之殘基 1-879 而言的至少 70%(例如，至少 80%、90%、95%、98%或 100%)序列同一性。

【0417】包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域之多肽可包含與 SEQ ID NO: 4、20、28 或 36 之任一者具有至少 70%序列同一性的多肽序列。在一者中，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域之多肽，其包含與 SEQ ID NO: 4、20、28 或 36 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之多肽序列。較佳地，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域之多肽，其包含(更佳為由其組成)：SEQ ID NO: 4、20、28 或 36 之任一者。

【0418】包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域(或由彼等組成)之多肽可由與 SEQ ID NO: 3、19、27 或 35 之任一者具有至少 70%序列同一性之核苷酸序列所編碼。在一具體實施例中，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L

鏈及轉位域(或由彼等組成)之多肽係由與 SEQ ID NO: 3、19、27 或 35 之任一者具有至少 80%、90%、95%或 98%序列同一性之核苷酸序列所編碼。較佳地，包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈及轉位域(或由彼等組成)之多肽係由包含 SEQ ID NO: 3、19、27 或 35 之任一者的核苷酸序列所編碼。

【0419】與本發明的各種治療用途有關的具體實施例係意圖與治療方法相同地應用，反之亦然。

【0420】

序列同源性

可使用多種序列比對方法中的任一種來確定同一性百分比，包括但不限於整體法(global methods)、局部法及雜合法(hybrid methods)，諸如，例如區段逼近法(segment approach method)。確定同一性百分比的步驟準則為本技術領域中具有通常知識者範疇內的常規程序。整體法從分子的起始到末端比對序列，並藉由累加各個殘基對的分數並藉由施加間隙罰分(gap penalty)來確定最佳比對。非限制性方法包括例如：CLUSTAL W，參見例如 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)；及疊代精化(iterative refinement)，參見例如 Osamu Gotoh, Significant Improvement in Accuracy of

Multiple Protein. Sequence Alignments by Iterative Refinement as Assessed by Reference to Structural Alignments, 264(4) J. MoI. Biol. 823-838 (1996)。局部方法藉由鑑定由所有輸入序列所共有的一個或多個保留模體(conserved motif)來比對序列。非限制性方法包括例如：Match-box，參見例如 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)；吉布斯抽樣(Gibbs sampling)，參見例如 C. E. Lawrence et al., Detecting Subtle Sequence Signals: A Gibbs Sampling Strategy for Multiple Alignment, 262(5131) Science 208-214 (1993)；Align-M，參見例如 Ivo Van WaIIe et al., Align-M - A New Algorithm for Multiple Alignment of Highly Divergent Sequences, 20(9) Bioinformatics:1428-1435 (2004)。

【0421】如此，藉由習知方法確定序列同一性百分比。參見例如 Altschul et al., Bull. Math. Bio. 48: 603-16, 1986 及 Henikoff and Henikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-19, 1992。簡而言之，使用間隙開放罰分 10、間隙延伸罰分 1、以及如下所示的 Henikoff 及 Henikoff(同上)的「blosum 62」評分矩陣(胺基酸藉由標準的單一字母代碼表示)，將兩個胺基酸序列進行比對，以最佳化比對分數；較佳地，此方法係用於將一序列與本文所述的 SEQ ID NO 比對以定義胺基酸位置編號，如本文所述。

【0422】在兩個以上核酸或胺基酸序列間的「序列同一性百分比」，係序列所共有的相同位置之數目的函數。如此，同一性%能以下述方式計算：相同核苷酸/胺基酸的數目除以核苷酸/胺基酸總數乘以 100。序列同一性%的計算亦可考慮到為了最佳化兩個以上序列的比對所需要導入之間隙的數量、以及各間隙的長度。兩個以上序列之間的序列比較及同一性百分比的確定可使用例如 BLAST 的特定數學演算法進行，其為所屬技術領域中具有通常知識者所熟悉。

【0423】**用於確定序列同一性的比對分數**

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

【0424】然後，同一性百分比計算為：

$$\frac{\text{相同匹配的總數}}{\text{[較長序列的長度加上為了比對兩個序列而導入較長序列中的間隙數目]}} \times 100$$

【0425】實質上同源的多肽，特徵在於具有一或多個胺基酸取代、刪除或添加。此等改變較佳為較小的性質，即保留式胺基酸取代(詳見下文)及不會顯著影響多肽的折疊或活性的其它取代；通常為 1 至約 30 個胺基酸之小的刪除；及小的胺基或羧基末端延伸，諸如胺基末端的甲硫胺酸殘基、最多約 20-25 個殘基的小型連接肽或親和性標籤。

【0426】保留式胺基酸取代

鹼性：	精胺酸
	離胺酸
	組胺酸
酸性：	麩胺酸
	天冬胺酸
極性：	麩醯胺酸
	天冬醯胺酸
疏水性：	白胺酸
	異白胺酸
	纈胺酸
芳香族：	苯丙胺酸
	色胺酸
	酪胺酸

小的： 甘胺酸

丙胺酸

絲胺酸

蘇胺酸

甲硫胺酸

【0427】除了 20 種標準胺基酸之外，非標準胺基酸(諸如 4-羥基脯胺酸、6-N-甲基離胺酸、2-胺基異丁酸、異纈胺酸及 α-甲基絲胺酸)亦可取代本發明的多肽的胺基酸殘基。有限數量的非保留式胺基酸、非由遺傳密碼所編碼的胺基酸及非天然的胺基酸可取代多肽胺基酸殘基。本發明之多肽亦可包含非天然存在的胺基酸殘基。

【0428】非天然存在的胺基酸包括但不限於反-3-甲基脯胺酸、2,4-甲橋脯胺酸、順-4-羥基脯胺酸、反-4-羥基脯胺酸、N-甲基甘胺酸、別蘇胺酸、甲基蘇胺酸、羥乙基半胱胺酸、羥乙基升半胱胺酸、硝基麩醯胺酸、升麩醯胺酸、2-哌啶甲酸、三級白胺酸、正纈胺酸、2-氮雜苯丙胺酸、3-氮雜苯丙胺酸、4-氮雜苯丙胺酸、及 4-氟苯丙胺酸。本技術領域已知將非天然存在的胺基酸殘基併入蛋白質中的數種方法。例如，可使用活體外系統，其中使用經化學胺醯化的壓制型 tRNA (suppressor tRNA)而壓制無意義突變(nonsense mutation)。用於合成胺基酸及胺醯化 tRNA 的方法為本技術領域已知。含有無意義突變的質體的轉錄及轉譯係於無細胞系統中進行，該無細胞系統包含大腸桿菌 S30 萃取物及可商業上

購得的酶及其它試劑。蛋白質係藉由層析純化。參見例如：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；及 Chung et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:10145-9, 1993)。於第二種方法中，藉由顯微注射經突變的 mRNA 及經化學胺醯化的壓制型 tRNA，而在爪蟾卵母細胞(Xenopus oocyte)中進行轉譯(Turcatti et al., J. Biol. Chem. 271:19991-8, 1996)。於第三種方法中，在欲置換的天然胺基酸(例如苯丙胺酸)不存在且所欲的非天然存在的胺基酸(例如 2-氮雜苯丙胺酸、3-氮雜苯丙胺酸、4-氮雜苯丙胺酸或 4-氟苯丙胺酸)存在下培養大腸桿菌細胞。非天然存在的胺基酸被併入多肽中代替其天然的對應物。參見 Koide et al., Biochem. 33:7470-6, 1994。天然存在的胺基酸殘基可藉由活體外化學修飾而轉化為非天然存在的種類。化學修飾可與定點誘變組合以進一步擴大取代範圍(Wynn and Richards, Protein Sci. 2:395-403, 1993)。

【0429】有限數量的非保留式胺基酸、非由遺傳密碼所編碼的胺基酸、非天然存在的胺基酸及非天然的胺基酸可取代本發明之多肽的胺基酸殘基。

【0430】本發明之多肽中的必需胺基酸可根據所屬技術領域中已知的程序鑑定，諸如定點誘變或丙胺酸掃描誘變(alanine-scanning mutagenesis) (Cunningham and Wells, Science 244: 1081-5, 1989)。生物相互作用的位點亦可藉由結構的物理分析來確定，如藉由如下列之技

術聯合推定的接觸位胺基酸的突變來確定：核磁共振、結晶學、電子繞射或光親和性標識(photoaffinity labeling)之技術。參見例如：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。必需胺基酸的同一性亦可由與本發明之多肽的組件(例如轉位或蛋白酶組件)有關的同源性分析來推斷。

【0431】可使用已知的誘變與篩選方法而進行及測試多個胺基酸取代，如由 Reidhaar-Olson 及 Sauer (Science 241:53-7, 1988)或 Bowie 及 Sauer (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2152-6, 1989)所揭示者。簡而言之，此等作者揭示用於在多肽中同時隨機化二或多個位置，選擇功能性多肽，然後定序所誘變的多肽以確定每個位置允許取代的幅度之方法。可使用的其它方法包括噬菌體展示(phage display)(例如，Lowman et al., Biochem. 30:10832-7, 1991；Ladner 等人，U.S.專利號 No. 5,223,409；Huse，WIPO 公開案 WO 92/06204)及區域定向誘變(region-directed mutagenesis) (Derbyshire et al., Gene 46:145, 1986；Ner et al., DNA 7:127, 1988)。

【0432】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術及科學術語具有如被本揭示所屬技術領域中具有通常知識者通常所理解的相同含義。Singleton, et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 20 ED., John Wiley and Sons, New York (1994)及 Hale & Marham, THE HARPER COLLINS DICTIONARY

OF BIOLOGY, Harper Perennial, NY (1991)提供所屬技術領域中具有通常知識者本揭示中使用的許多術語的一般詞典。

【0433】此揭示並不受限於本文所揭示的例示方法及材料，且與本文描述者類似或等同的任何方法及材料皆可用於本揭示之具體實施例的實施或試驗中。數字範圍包括定義範圍的數字。除非另有說明，否則任何核酸序列均分別以5'至3'方向從左至右書寫；胺基酸序列分別以胺基至羧基的方向從左至右書寫。

【0434】本文所提供的標題並非此揭示之各種態樣或具體實施例的限制。

【0435】在本文中提及胺基酸係使用胺基酸的名稱、三字母縮寫或單字母縮寫。本文所使用之術語「蛋白質」包括蛋白質、多肽及肽。本文所使用之術語「胺基酸序列」係與術語「多肽」及/或術語「蛋白質」同義。在一些情況下，術語「胺基酸序列」係與術語「肽」同義。在一些情況下，術語「胺基酸序列」係與術語「酶」同義。術語「蛋白質」及「多肽」在本文可互換使用。在本揭示及申請專利範圍中，可使用用於胺基酸殘基的習知一字母及三字母代碼。胺基酸的三字母代碼，係與IUPACIUB生化命名聯合委員會(Joint Commission on Biochemical Nomenclature) (JCBN)一致地定義。亦應理解，由於遺傳密碼的簡併性，一種多肽可藉由一種以上的核苷酸序列所編碼。

【0436】術語之其它定義可能於整個說明書中出現。在更詳細地描述示例性具體實施例之前，應理解本揭示不限於所描述的特定具體實施例，並且因此可變化。亦應理解，本文所使用的術語僅用於描述特定具體實施例的目的，並非意圖限制，因為本揭示內容的範疇僅由所附申請專利範圍定義。

【0437】在提供一數值範圍的情況，應當理解，除非上下文另有明確指明，否則在該範圍的上限及下限之間的每個居中值(intervening value)至下限單位的十分之一亦被具體揭示。在本揭示內容中涵蓋「在所述範圍內的任何所述值或中間值」與「所述範圍內的任何其它所述或中間值」之間的每個較小範圍。此等較小範圍的上限及下限可獨立地在該範圍內被包括或排除，且於較小範圍內包含此限值中的任一個、兩個皆不包含或兩個皆包含之每個範圍亦被涵蓋在本揭示內容中，受到於所述範圍內任何明確排除的限制。當於所述範圍包括此限值的一或兩個時，排除彼等所包括的限值之一或兩個的範圍亦包括於本揭示內容。

【0438】必需注意於本文及所附申請專利範圍中使用時，單數形式「一」、「一種」、及「該」包括複數的指涉對象，除非上下文另有明確規定。如此，例如，提及「一種梭狀芽孢桿菌神經毒素」包括多種的此種候選試劑，且提及「該梭狀芽孢桿菌神經毒素」包括提及本技術領域中具有通常知識者已知的一或多種梭狀芽孢桿菌神經毒素及其等效物等。

【0439】本文中討論的出版物僅提供用於彼等在本申請案之申請日之前的揭示。本文中的任何內容均不應解釋為承認此類出版物構成所附之申請專利範圍的先前技術。

序列表

【0440】於下列SEQ ID NO之任一者中顯示起始Met胺基酸殘基或對應的起始密碼子時，該殘基/密碼子為非必需的。

SEQ ID NO: 1-重組非催化活性的BoNT/A(rBoNT/A(0))之核苷酸序列

SEQ ID NO: 2-rBoNT/A(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 3-rLH$_N$/A(僅輕鏈加上轉位域)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 4-rLH$_N$/A之多肽序列

SEQ ID NO: 5-rL/A(僅輕鏈)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 6-rL/A之多肽序列

SEQ ID NO: 7-rH$_C$/A之核苷酸序列

SEQ ID NO: 8-rH$_C$/A之多肽序列

SEQ ID NO: 9-rBoNT/B(0)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 10-rBoNT/B(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 11-rBoNT/C(0)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 12-rBoNT/C(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 13-rBoNT/E(0)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 14-rBoNT/E(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 15-rBoNT/F(0)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 16-rBoNT/F(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 17-rBoNT/A(0)(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 18-rBoNT/A(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 19-rLH$_N$/A(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 20-rLH$_N$/A(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 21-rH$_C$/A(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 22-rH$_C$/A(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 23-rLC/A(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 24-rLC/A(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 25-rBoNT/FA(0)(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 26-rBoNT/FA(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 27-rLH$_N$/FA(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 28-rLH$_N$/FA(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 29-rH$_C$/FA(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 30-rH$_C$/FA(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 31-rLC/FA(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 32-rLC/FA(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 33-rBoNT/F(0)(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 34-rBoNT/F(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 35-rL$_H$N/F(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 36-rL$_H$N/F(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 37-rH$_C$/F(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 38-rH$_C$/F(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 39-rLC/F(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 40-rLC/F(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 41-陽離子性 rH_C/A(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 42-陽離子性 rH_C/A(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 43-rH_C/AB(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 44-rH_C/AB(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 45-rH_C/A 變異體 Y1117V H1253K(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 46-rH_C/A 變異體 Y1117V H1253K(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 47-rH_C/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278F(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 48-rH_C/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278F(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 49-rH_C/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278H(His 標籤)之核苷酸序列

SEQ ID NO: 50-rH_C/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278H(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 51-BoNT/A-UniProt P10845 之多肽序列

SEQ ID NO: 52-BoNT/B-UniProt P10844 之多肽序列

SEQ ID NO: 53-BoNT/C-UniProt P18640 之多肽序列

SEQ ID NO: 54-BoNT/D-UniProt P19321 之多肽序列

SEQ ID NO: 55-BoNT/E-UniProt Q00496 之多肽序列

SEQ ID NO: 56-BoNT/F-UniProt A7GBG3 之多肽序列

SEQ ID NO: 57-BoNT/G-UniProt Q60393 之多肽序列

SEQ ID NO: 58-TeNT-UniProt P04958 之多肽序列

SEQ ID NO: 59-BoNT/X 之多肽序列

SEQ ID NO: 60-未經修飾的 BoNT/A1 之多肽序列

SEQ ID NO: 61-mrBoNT/AB(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 62-mrBoNT/A(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 63-BoNT/XB(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 64-BoNT/XB(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 65-BoNT/XB(0)變異體(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 66-BoNT/XB(0)變異體之多肽序列

SEQ ID NO: 67-BoNT/XA(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 68-BoNT/XA(0)變異體之多肽序列

SEQ ID NO: 69-BoNT/XD(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 70-BoNT/XF(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 71-C1 活化圈共通序列

SEQ ID NO: 72-C1 活化圈

SEQ ID NO: 73-C1 活化圈變異體

SEQ ID NO: 74-rLC/A(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 75-rLH$_N$/A(0)(His 標籤)之多肽序列

SEQ ID NO: 76-rLC/X(0)之多肽序列

SEQ ID NO: 77-PreScission 蛋白酶位

SEQ ID NO: 78-C1 活化圈變異體 2

【0441】

SEQ ID NO: 1 - rBoNT/A(0)之核苷酸序列

ATGCCATTCGTCAACAAGCAATTCAACTACAAAGACCCAGTCAACGGCGTCGACATCGCATACATCAAGATTCCG
AACGCCGGTCAAATGCAGCCGGTTAAGGCTTTTAAGATCCACAACAAGATTTGGGTTATCCCGGAGCGTGACACC
TTCACGAACCCGGAAGAAGGCGATCTGAACCCGCCACCGGAAGCGAAGCAAGTCCCTGTCAGCTACTACGATTCG
ACGTACCTGAGCACGGATAACGAAAAAGATAACTACCTGAAAGGTGTGACCAAGCTGTTCGAACGTATCTACAGC
ACGGATCTGGGTCGCATGCTGCTGACTAGCATTGTTCGCGGTATCCCGTTCTGGGGTGGTAGCACGATTGACACC
GAACTGAAGGTTATCGACACTAACTGCATTAACGTTATTCAACCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAGCTGAAT
CTGGTCATCATTGGCCCGAGCGCAGACATTATCCAATTCGAGTGCAAGAGCTTTGGTCACGAGGTTCTGAATCTG
ACCCGCAATGGCTATGGTAGCACCCAGTACATTCGTTTTTCGCCGGATTTTACCTTCGGCTTTGAAGAGAGCCTG
GAGGTTGATACCAATCCGTTGCTGGGTGCGGGCAAATTCGCTACCGATCCGGCTGTCACGCTGGCCCATcAACTG
ATCtACGCAGGCCACCGCCTGTACGGCATTGCCATCAACCCAAACCGTGTGTTCAAGGTTAATACGAATGCATAC
TACGAGATGAGCGGCCTGGAAGTCAGCTTCGAAGAACTGCGCACCTTCGGTGGCCATGACGCTAAATTCATTGAC
AGCTTGCAAGAGAATGAGTTCCGTCTGTACTACTATAACAAATTCAAAGACATTGCAAGCACGTTGAACAAGGCC
AAAAGCATCGTTGGTACTACCGCGTCGTTGCAGTATATGAAGAATGTGTTTAAAGAGAAGTACCTGCTGTCCGAG
GATACCTCCGGCAAGTTTAGCGTTGATAAGCTGAAGTTTGACAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTACACC
GAGGACAACTTTGTGAAATTCTTCAAAGTGTTGAATCGTAAAACCTATCTGAATTTTGACAAAGCGGTTTTCAAG
ATTAACATCGTGCCGAAGGTGAACTACACCATCTATGACGGTTTTAACCTGCGTAACACCAACCTGGCGGCGAAC
TTTAACGGTCAGAATACGGAAATCAACAACATGAATTTCACGAAGTTGAAGAACTTCACGGGTCTGTTCGAGTTC
TATAAGCTGCTGTGCGTGCGCGGTATCATCACCAGCAAAACCAAAAGCCTGGACAAAGGCTACAACAAGGCGCTG
AATGACCTGTGCATTAAGGTAAACAATTGGGATCTGTTCTTTTCGCCATCCGAAGATAATTTTACCAACGACCTG
AACAAGGGTGAAGAAATCACCAGCGATACGAATATTGAAGCAGCGGAAGAGAATATCAGCCTGGATCTGATCCAG
CAGTACTATCTGACCTTTAACTTCGACAATGAACCGGAGAACATTAGCATTGAGAATCTGAGCAGCGACATTATC
GGTCAGCTGGAACTGATGCCGAATATCGAACGTTTCCCGAACGGCAAAAAGTACGAGCTGGACAAGTACACTATG
TTCCATTACCTGCGTGCACAGGAGTTTGAACACGGTAAAAGCCGTATCGCGCTGACCAACAGCGTTAACGAGGCC
CTGCTGAACCCGAGCCGTGTCTATACCTTCTTCAGCAGCGACTATGTTAAGAAAGTGAACAAAGCCACTGAGGCC
GCGATGTTCCTGGGCTGGGTGGAACAGCTGGTATATGACTTCACGGACGAGACGAGCGAAGTGAGCACTACCGAC
AAAATTGCTGATATTACCATCATTATCCCGTATATTGGTCCGGCACTGAACATTGGCAACATGCTGTACAAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATCTTCTCCGGTGCCGTGATTCTGCTGGAGTTCATTCCGGAGATTGCGATCCCGGTG
TTGGGTACCTTCGCGCTGGTGTCCTACATCGCGAATAAGGTTCTGACGGTTCAGACCATCGATAACGCGCTGTCG
AAACGTAATGAAAAATGGGACGAGGTTTACAAATACATTGTTACGAATTGGCTGGCGAAAGTCAATACCCAGATC
GACCTGATCCGTAAGAAAATGAAAGAGGCGCTGGAGAATCAGGCGGAGGCCACCAAAGCAATTATCAACTACCAA
TACAACCAGTACACGGAAGAAGAGAAGAATAACATTAACTTCAATATCGATGATTTGAGCAGCAAGCTGAATGAA
TCTATCAACAAAGCGATGATCAATATCAACAAGTTTTTGAATCAGTGTAGCGTTTCGTACCTGATGAATAGCATG
ATTCCGTATGGCGTCAAACGTCTGGAGGACTTCGACGCCAGCCTGAAAGATGCGTTGCTGAAATACATTTACGAC
AATCGTGGTACGCTGATTGGCCAAGTTGACCGCTTGAAAGACAAAGTTAACAATACCCTGAGCACCGACATCCCA
TTTCAACTGAGCAAGTATGTTGATAATCAACGTCTGTTGAGCACTTTCACCGAGTATATCAAAAACATCATCAAT
ACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATC
GGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCGAGCAAAATTGAG
GTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTCGCATCCCG
AAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAACAGCGGTTGGAAG
GTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAGGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGCGTCGTGTTCAAG
TACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAATAACCGTCTGAAT
AACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAATATCCACGCAAGC
AACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTT
GATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTC
TGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGTATGATCCGAACAAATATGTGGATGTC
AATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTACCTG
AACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGT
AATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAACGCTTCGCAGGCG
GGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTGGTTATGAAGAGC
AAGAACGACCAGGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGACATCGGCTTTATT
GGTTTCCACCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGC
CGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG

SEQ ID NO: 2 - rBoNT/A(0)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHQL
IYAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSS
RTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 3 - rLH$_N$/A 之核苷酸序列

atggagttcgttaacaaacagttcaactataaagacccagttaacggtgttgacattgcttacatcaaaatcccg
aacgctggccagatgcagccggtaaaggcattcaaaatccacaacaaaatctgggttatcccggaacgtgatacc
tttactaacccggaagaaggtgacctgaacccgccaccggaagcgaaacaggtgccggtatcttactatgactcc
acctacctgtctaccgataacgaaaaggacaactacctgaaaggtgttactaaactgttcgagcgtatttactcc
accgacctgggccgtatgctgctgactagcatcgttcgcggtatcccgttctggggcggttctaccatcgatacc
gaactgaaagtaatcgacactaactgcatcaacgttattcagccggacggttcctatcgttccgaagaactgaac
ctggtgatcatcggcccgtctgctgatatcatccagttcgagtgtaagagctttggtcacgaagttctgaacctc
acccgtaacggctacggttccactcagtacatccgtttctctccggacttcaccttcggttttgaagaatccctg
gaagtagacacgaacccactgctgggcgctggtaaattcgcaactgatcctgcggttaccctggctcacgaactg
attcatgcaggccaccgcctgtacggtatcgccatcaatccgaaccgtgtcttcaaagttaacaccaacgcgtat
tacgagatgtccggtctggaagttagcttcgaagaactgcgtacttttggcggtcacgacgctaaattcatcgac
tctctgcaagaaaacgagttccgtctgtactactataacaagttcaaagatatcgcatccaccctgaacaaagcg
aaatccatcgtgggtaccactgcttctctccagtacatgaagaacgtttttaaagaaaaatacctgctcagcgaa
gacacctccggcaaattctctgtagacaagttgaaattcgataaactttacaaaatgctgactgaaatttacacc
gaagacaacttcgttaagttctttaaagttctgaaccgcaaaacctatctgaacttcgacaaggcagtattcaaa
atcaacatcgtgccgaaagttaactacactatctacgatggtttcaacctgcgtaacaccaacctggctgctaat
tttaacggccagaacacggaaatcaacaacatgaacttcacaaaactgaaaaacttcactggtctgttcgagttt
tacaagctgctgtgcGTCGACGGCATCATTACCTCCAAAACTAAATCTGACGATGACGATAAAAACAAAGCGCTG
AACCTGCAGtgtatcaaggttaacaactgggatttattcttcagcccgagtgaagacaacttcaccaacgacctg
aacaaaggtgaagaaatcacctcagatactaacatcgaagcagccgaagaaaacatctcgctggacctgatccag
cagtactacctgacctttaatttcgacaacgagccggaaaacatttctatcgaaaacctgagctctgatatcatc
ggccagctggaactgatgccgaacatcgaacgtttcccaaacggtaaaaagtacgagctggacaaatataccatg
ttccactacctgcgcgcgcaggaatttgaacacggcaaatcccgtatcgcactgactaactccgttaacgaagct
ctgctcaacccgtcccgtgtatacaccttcttctctagcgactacgtgaaaaaggtcaacaaagcgactgaagct
gcaatgttcttgggttgggttgaacagcttgtttatgattttaccgacgagacgtccgaagtatctactaccgac
aaaattgcggatatcactatcatcatcccgtacatcggtccggctctgaacattggcaacatgctgtacaaagac
gacttcgttggcgcactgatcttctccggtgcggtgatcctgctggagttcatcccggaaatcgccatcccggta
ctgggcacctttgctctggtttcttacattgcaaacaaggttctgactgtacaaaccatcgacaacgcgctgagc
aaacgtaacgaaaaatgggatgaagtttacaaatatatcgtgaccaactggctggctaaggttaatactcagatc
gacctcatccgcaaaaaaatgaaagaagcactggaaaaccaggcggaagctaccaaggcaatcattaactaccag
tacaaccagtacaccgaggaagaaaaaaacaacatcaacttcaacatcgacgatctgtcctctaaactgaacgaa
tccatcaacaaagctatgatcaacatcaacaagttcctgaaccagtgctctgtaagctatctgatgaactccatg
atcccgtacggtgttaaacgtctggaggacttcgatgcgtctctgaaagacgccctgctgaaatacatttacgac
aaccgtggcactctgatcggtcaggttgatcgtctgaaggacaaagtgaacaataccttatcgaccgacatccct
tttcagctcagtaaatatgtcgataaccaacgcctttgtccactctagaagcaCACCATCATCACcaccatcac
catcaccat

SEQ ID NO: 4 - rLH$_N$/A 之多肽序列

MEFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVDGIITSKTKSDDDDKNKAL
NLQCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTLEAHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 5 - rL/A 之核苷酸序列

ATGCCATTCGTCAACAAGCAATTCAACTACAAAGACCCAGTCAACGGCGTCGACATCGCATACATCAAGATTCCG
AACGCCGGTCAAATGCAGCCGGTTAAGGCTTTTAAGATCCACAACAAGATTTGGGTTATCCCGGAGCGTGACACC
TTCACGAACCCGGAAGAAGGCGATCTGAACCCGCCACCGGAAGCGAAGCAAGTCCCTGTCAGCTACTACGATTCG
ACGTACCTGAGCACGGATAACGAAAAAGATAACTACCTGAAAGGTGTGACCAAGCTGTTCGAACGTATCTACAGC
ACGGATCTGGGTCGCATGCTGCTGACTAGCATTGTTCGCGGTATCCCGTTCTGGGGTGGTAGCACGATTGACACC
GAACTGAAGGTTATCGACACTAACTGCATTAACGTTATTCAACCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAGCTGAAT
CTGGTCATCATTGGCCCGAGCGCAGACATTATCCAATTCGAGTGCAAGAGCTTTGGTCACGAGGTTCTGAATCTG
ACCCGCAATGGCTATGGTAGCACCCAGTACATTCGTTTTTCGCCGGATTTTACCTTCGGCTTTGAAGAGAGCCTG
GAGGTTGATACCAATCCGTTGCTGGGTGCGGGCAAATTCGCTACCGATCCGGCTGTCACGCTGGCCCATGAACTG
ATCCACGCAGGCCACCGCCTGTACGGCATTGCCATCAACCCAAACCGTGTGTTCAAGGTTAATACGAATGCATAC
TACGAGATGAGCGGCCTGGAAGTCAGCTTCGAAGAACTGCGCACCTTCGGTGGCCATGACGCTAAATTCATTGAC
AGCTTGCAAGAGAATGAGTTCCGTCTGTACTACTATAACAAATTCAAAGACATTGCAAGCACGTTGAACAAGGCC
AAAAGCATCGTTGGTACTACCGCGTCGTTGCAGTATATGAAGAATGTGTTTAAAGAGAAGTACCTGCTGTCCGAG
GATACCTCCGGCAAGTTTAGCGTTGATAAGCTGAAGTTTGACAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTACACC
GAGGACAACTTTGTGAAATTCTTCAAAGTGTTGAATCGTAAAACCTATCTGAATTTTGACAAAGCGGTTTTCAAG
ATTAACATCGTGCCGAAGGTGAACTACACCATCTATGACGGTTTTAACCTGCGTAACACCAACCTGGCGGCGAAC
TTTAACGGTCAGAATACGGAAATCAACAACATGAATTTCACGAAGTTGAAGAACTTCACGGGTCTGTTCGAGTTC
TATAAGCTGCTGggtctagaagcaCACCATCATCACcaccatcaccatcaccat

SEQ ID NO: 6 - rL/A 之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLGLEAHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 7 - rH$_C$/A 之核苷酸序列

ATGCATCATCACCATCACCACAAAAACATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTG
ATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAG
ATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCGAGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACTCCATGTAC
GAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACT
ATCATCAACTGTATGGAGAACAACAGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAG
GACACCCAAGAGATCAAGCAGCGCGTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGT
TGGATCTTCGTGACCATTACGAATAACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAG
AAACCGATTAGCAACCTGGGTAATATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACC
CATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTAT
GACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATG
CTGAACCTGTATGATCCGAACAAATATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGT
CCGCGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAG
AAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAAT
AAAGAGTACCGTCTGGCGACCAACGCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGAT

GTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTGGTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAAC
CTGCAAGACAACAATGGTAACGACATCGGCTTTATTGGTTTCCACCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCG
AGCAATTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGAT
GATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG

SEQ ID NO: 8 - rH$_C$/A 之多肽序列

MHHHHHHKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMY
ENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINR
WIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLY
DNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIK
KYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMN
LQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 9 - rBoNT/B(0)之核苷酸序列

ATGCCGGTGACGATTAACAACTTCAACTACAACGACCCGATTGACAACAACAACATTATCATGATGGAACCGCCG
TTTGCACGCGGCACGGGCCGTTATTACAAAGCGTTTAAAATCACCGATCGTATTTGGATTATCCCGGAACGCTAC
ACGTTTGGTTATAAACCGGAAGACTTCAACAAAAGCTCTGGCATCTTCAACCGTGATGTTTGCGAATACTACGAT
CCGGACTACCTGAACACCAACGATAAGAAAAACATTTTTCTGCAAACGATGATCAAACTGTTCAATCGCATTAAA
AGCAAACCGCTGGGTGAAAAACTGCTGGAAATGATTATCAATGGCATTCCGTATCTGGGTGATCGTCGCGTGCCG
CTGGAAGAATTTAACACCAATATCGCGAGTGTTACGGTCAACAAACTGATTTCCAATCCGGGTGAAGTCGAACGT
AAAAAAGGCATCTTCGCCAACCTGATCATCTTCGGCCCGGGTCCGGTGCTGAACGAAAATGAAACCATTGATATC
GGTATTCAGAACCATTTTGCCTCACGCGAAGGCTTCGGCGGTATTATGCAAATGAAATTTTGCCCGGAATATGTG
TCGGTTTTCAACAATGTTCAGGAAAACAAAGGTGCAAGCATCTTTAATCGTCGCGGCTATTTCTCTGATCCGGCT
CTGATCCTGATGCACcAACTGATTtATGTGCTGCACGGCCTGTATGGTATCAAAGTGGATGACCTGCCGATCGTT
CCGAACGAGAAAAAATTTTTCATGCAGAGCACCGACGCAATTCAAGCTGAAGAACTGTATACGTTTGGCGGTCAG
GACCCGTCTATTATCACCCCGAGCACCGACAAAAGCATCTACGATAAAGTGCTGCAAAACTTTCGTGGCATTGTT
GACCGCCTGAATAAAGTCCTGGTGTGTATCTCTGATCCGAACATCAACATCAACATCTACAAAAACAAATTCAAA
GACAAATACAAATTCGTTGAAGATTCTGAAGGCAAATATAGTATTGACGTCGAATCCTTTGATAAACTGTACAAA
AGTCTGATGTTCGGTTTCACCGAAACGAACATCGCGGAAAACTACAAAATCAAAACCCGCGCCTCCTATTTCAGC
GACTCTCTGCCGCCGGTTAAAATCAAAAATCTGCTGGATAACGAAATTTATACGATCGAAGAAGGTTTCAACATC
AGCGATAAAGACATGGAAAAAGAATACCGTGGCCAGAATAAAGCAATCAACAAACAGGCGTATGAAGAAATTAGT
AAAGAACATCTGGCGGTCTACAAAATTCAGATGTGCAAATCCGTGAAAGCCCCGGGTATTTGTATCGATGTTGAC
AATGAAGACCTGTTTTTCATCGCCGATAAAAACAGTTTTTCCGATGACCTGTCAAAAAATGAACGCATCGAATAC
AACACCCAATCGAACTACATCGAAAACGATTTCCCGATCAACGAACTGATTCTGGATACGGACCTGATTAGTAAA
ATCGAACTGCCGTCAGAAAACACCGAATCGCTGACGGACTTTAATGTTGATGTCCCGGTGTATGAAAAACAGCCG
GCAATTAAGAAAATTTTTACCGATGAAAACACGATCTTCCAGTACCTGTACAGCCAAACCTTTCCGCTGGACATT
CGCGATATCTCTCTGACGAGTTCCTTTGATGACGCACTGCTGTTCAGCAACAAAGTGTACTCCTTTTTCTCAATG
GATTACATCAAAACCGCTAACAAAGTGGTTGAAGCGGGCCTGTTTGCCGGTTGGGTGAAACAGATCGTTAACGAT
TTCGTCATCGAAGCCAACAAAAGTAACACGATGGATAAAATTGCTGATATCTCCCTGATTGTCCCGTATATTGGC
CTGGCACTGAATGTGGGTAACGAAACGGCGAAAGGCAATTTTGAAAACGCCTTCGAAATTGCAGGCGCTTCAATC
CTGCTGGAATTTATTCCGGAACTGCTGATCCCGGTCGTGGGTGCGTTCCTGCTGGAATCTTACATCGACAACAAA
AACAAAATCATCAAAACCATTGATAACGCGCTGACGAAACGTAACGAAAAATGGTCAGATATGTACGGCCTGATT
GTTGCCCAGTGGCTGAGCACCGTCAACACGCAATTTTACACCATCAAAGAAGGTATGTACAAAGCGCTGAATTAT
CAGGCGCAAGCCCTGGAAGAAATCATCAAATACCGCTACAACATCTACAGCGAAAAAGAAAAATCTAACATCAAC
ATCGACTTTAATGATATCAACAGCAAACTGAACGAAGGTATCAACCAGGCAATCGATAACATCAACAACTTCATC
AACGGCTGCTCAGTGTCGTATCTGATGAAGAAAATGATCCCGCTGGCTGTTGAAAAACTGCTGGATTTTGACAAC
ACCCTGAAGAAAAACCTGCTGAACTACATCGATGAAAACAAACTGTACCTGATCGGCTCAGCCGAATACGAAAAA
TCGAAAGTGAACAAATACCTGAAAACCATCATGCCGTTTGACCTGAGTATTTACACCAACGATACGATCCTGATC
GAAATGTTCAACAAATACAACTCCGAAATTCTGAACAATATTATCCTGAACCTGCGTTACAAAGACAACAATCTG
ATCGATCTGAGCGGCTATGGTGCAAAAGTTGAAGTCTACGACGGTGTCGAACTGAACGATAAAAACCAGTTCAAA
CTGACCTCATCGGCTAACTCAAAAATTCGTGTGACGCAGAACCAAAACATCATCTTCAACTCGGTCTTTCTGGAC
TTCAGCGTGTCTTTCTGGATTCGCATCCCGAAATATAAAAATGATGGCATCCAGAACTACATCCATAACGAATAC
ACCATCATCAACTGTATGAAAAACAACAGTGGTTGGAAAATTTCCATCCGTGGCAACCGCATTATCTGGACCCTG
ATTGATATCAATGGTAAAACGAAAAGCGTGTTTTTCGAATACAACATCCGTGAAGATATCTCTGAATACATCAAT
CGCTGGTTTTTCGTGACCATTACGAACAATCTGAACAATGCGAAAATCTATATCAACGGCAAACTGGAAAGTAAT
ACCGACATCAAAGATATTCGTGAAGTTATCGCCAACGGTGAAATCATCTTCAAACTGGATGGCGACATCGATCGC
ACCCAGTTCATTTGGATGAAATACTTCTCCATCTTCAACACGGAACTGAGTCAGTCCAATATCGAAGAACGCTAC
AAAATCCAATCATACTCGGAATACCTGAAAGATTTCTGGGGTAACCCGCTGATGTACAACAAAGAATACTACATG
TTCAACGCGGGCAACAAAAACTCATACATCAAACTGAAAAAAGATTCGCCGGTGGGTGAAATCCTGACCCGTAGC

AAATACAACCAGAACTCTAAATACATCAACTATCGCGATCTGTACATTGGCGAAAAATTTATTATCCGTCGCAAA
AGCAACTCTCAGAGTATTAATGATGACATCGTGCGTAAAGAAGACTACATCTATCTGGATTTCTTTAATCTGAAC
CAAGAATGGCGCGTTTATACCTACAAATACTTCAAAAAAGAAGAAGAGAAACTGTTCCTGGCCCCGATTAGCGAC
AGCGATGAATTTTACAACACCATCCAGATCAAAGAATACGATGAACAGCCGACGTATAGTTGCCAACTGCTGTTC
AAAAAAGACGAAGAATCCACCGATGAAATTGGCCTGATTGGTATCCACCGTTTCTATGAAAGCGGTATCGTTTTC
GAAGAATACAAAGATTACTTCTGTATCTCTAAATGGTATCTGAAAGAAGTCAAACGCAAACCGTACAACCTGAAA
CTGGGCTGCAACTGGCAATTTATCCCGAAAGACGAAGGCTGGACCGAA

SEQ ID NO: 10 - rBoNT/B(0)之多肽序列

MPVTINNFNYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRYYKAFKITDRIWIIPERYTFGYKPEDFNKSSGIFNRDVCEYYD
PDYLNTNDKKNIFLQTMIKLFNRIKSKPLGEKLLEMIINGIPYLGDRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVER
KKGIFANLIIFGPGPVLNENETIDIGIQNHFASREGFGGIMQMKFCPEYVSVFNNVQENKGASIFNRRGYFSDPA
LILMHQLIYVLHGLYGIKVDDLPIVPNEKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIITPSTDKSIYDKVLQNFRGIV
DRLNKVLVCISDPNININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLYKSLMFGFTETNIAENYKIKTRASYFS
DSLPPVKIKNLLDNEIYTIEEGFNISDKDMEKEYRGQNKAINKQAYEEISKEHLAVYKIQMCKSVKAPGICIDVD
NEDLFFIADKNSFSDDLSKNERIEYNTQSNYIENDFPINELILDTDLISKIELPSENTESLTDFNVDVPVYEKQP
AIKKIFTDENTIFQYLYSQTFPLDIRDISLTSSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVND
FVIEANKSNTMDKIADISLIVPYIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLIPVVGAFLLESYIDNK
NKIIKTIDNALTKRNEKWSDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMYKALNYQAQALEEIIKYRYNIYSEKEKSNIN
IDFNDINSKLNEGINQAIDNINNFINGCSVSYLMKKMIPLAVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYLIGSAEYEK
SKVNKYLKTIMPFDLSIYTNDTILIEMFNKYNSEILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFK
LTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTL
IDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDR
TQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRS
KYNQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEEKLFLAPISD
SDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLK
LGCNWQFIPKDEGWTE

SEQ ID NO: 11 - rBoNT/C(0)之核苷酸序列

ATGCCGATCACGATTAATAATTTCAACTATAGCGATCCGGTGGACAATAAGAATATTCTGTATCTGGATACTCAT
CTGAATACGCTGGCTAACGAACCGGAGAAAGCGTTCCGCATCACAGGCAACATCTGGGTTATTCCCGATCGCTTT
TCACGCAACAGCAACCCTAATCTGAACAAACCTCCTCGTGTCACCAGTCCTAAATCCGGTTATTACGACCCAAAC
TATCTGAGTACGGATAGCGATAAAGATCCCTTTCTGAAAGAGATCATTAAGCTGTTCAAACGCATTAACTCTCGC
GAAATTGGGGAAGAGCTGATCTATCGGCTTTCGACAGATATCCCGTTCCCAGGTAACAATAATACCCCGATTAAT
ACTTTCGACTTTGATGTTGATTTCAATTCTGTGGATGTGAAAACGCGTCAAGGCAATAATTGGGTGAAAACTGGT
AGCATTAACCCGAGTGTAATTATCACAGGTCCCCGTGAGAACATCATCGACCCGGAAACCTCTACCTTCAAGCTG
ACGAACAACACGTTTGCTGCACAGGAAGGGTTTGGTGCCCTGTCAATCATTTCCATCTCACCGCGTTTCATGTTA
ACCTACTCCAATGCCACAAATGATGTTGGCGAAGGACGTTTTAGCAAATCAGAATTTTGCATGGACCCAATTCTC
ATTCTGATGggCacGCTGAACaATGCGATGCACAACTTGTATGGCATTGCTATTCCAAACGATCAAACCATTAGC
TCCGTTACCAGTAATATCTTCTATAGCCAGTATAATGTCAAATTGGAGTATGCCGAAATTTACGCCTTTGGAGGC
CCGACCATTGACCTGATTCCGAAATCTGCACGCAAATACTTCGAAGAAAAGGCGTTAGATTACTATCGCAGCATC
GCGAAACGCCTGAACTCGATTACCACGGCCAATCCGTCGTCGTTCAACAAATACATTGGTGAATATAAACAGAAA
CTGATTCGCAAATATCGGTTTGTCGTAGAAAGCTCTGGTGAAGTGACTGTAAACCGCAACAAATTTGTCGAACTC
TACAACGAGTTGACCCAAATCTTTACCGAGTTTAACTACGCAAAGATCTATAACGTACAGAACCGCAAGATTTAT
CTTAGCAATGTATACACACCGGTTACTGCGAACATCTTAGACGACAATGTGTATGATATTCAGAATGGCTTTAAC
ATCCCGAAATCAAATCTGAACGTTCTGTTTATGGGCCAGAACCTGAGTCGTAATCCAGCACTGCGTAAAGTGAAC
CCGGAAAATATGCTCTACTTGTTTACCAAATTTTGCCACAAAGCGATTGATGGCCGCTCTCTCTATAACAAAACG
CTGGATTGTCGTGAGTTACTTGTGAAGAACACTGATTTACCGTTCATTGGGGATATCTCCGACGTGAAAACCGAT
ATCTTCCTGCGCAAAGACATTAATGAAGAAACGGAAGTCATCTATTACCCCGACAATGTGAGCGTTGATCAGGTC
ATTTTATCGAAGAACACCTCCGAACATGGTCAGTTGGATTTGCTGTACCCTAGCATTGACTCGGAGAGTGAAATC
CTTCCGGGCGAAAATCAAGTGTTTTACGACAACCGTACCCAAAATGTTGATTATTTGAATTCTTATTACTACCTG
GAATCTCAGAAATTGAGCGACAATGTGGAAGATTTCACGTTCACACGCTCCATTGAGGAAGCGCTGGATAATAGC
GCGAAAGTGTATACGTATTTCCCTACCTTGGCGAATAAAGTAAATGCTGGTGTCCAGGGAGGCTTATTTCTGATG
TGGGCGAATGATGTGGTAGAAGATTTTACGACCAATATTTTGCGTAAGGACACCTTAGATAAAATTAGCGATGTT
AGCGCCATCATCCCCTATATTGGCCCAGCACTGAATATCTCGAACTCTGTGCGTCGCGGAAACTTCACCGAAGCA
TTTGCGGTGACCGGGGTTACTATTCTGTTGGAAGCCTTTCCGGAGTTTACTATTCCGGCGCTGGGTGCGTTTGTG
ATTTATTCGAAAGTACAAGAACGCAATGAAATTATCAAAACCATCGATAATTGCCTGGAACAACGCATTAAACGC
TGGAAGGATTCTTATGAATGGATGATGGGCACCTGGTTATCCCGTATTATCACACAGTTTAACAACATCTCGTAT
CAGATGTACGATTCACTGAACTACCAAGCAGGGGCGATCAAAGCCAAGATCGACTTAGAATACAAGAAATATTCA

GGTAGCGATAAAGAGAATATTAAAAGCCAGGTTGAAAACCTGAAGAACTCTCTGGATGTCAAAATTTCAGAGGCT
ATGAACAACATTAACAAATTTATCCGCGAATGTAGCGTCACGTATCTGTTTAAAAACATGCTCCCGAAAGTGATT
GATGAGCTCAACGAGTTTGATCGCAACACAAAGGCCAAACTGATTAACCTGATTGATAGTCACAATATTATTTTA
GTCGGTGAAGTTGACAAGCTGAAGGCTAAGGTCAATAACAGCTTTCAGAACACTATTCCGTTTAATATTTTCTCC
TATACGAACAATAGTCTGCTGAAAGACATTATCAACGAATACTTCAACAATATTAATGACAGCAAAATTCTGAGC
CTGCAGAATCGTAAGAATACGCTGGTAGATACCAGTGGATATAATGCGGAAGTCTCAGAAGAGGGTGATGTACAG
CTGAACCCGATCTTTCCGTTCGACTTTAAACTGGGGTCTAGTGGTGAAGATCGCGGTAAAGTGATCGTTACCCAA
AACGAGAACATTGTGTATAACAGCATGTACGAGAGTTTCTCAATTTCTTTCTGGATTCGCATCAATAAATGGGTT
TCTAATTTGCCTGGCTATACCATCATTGATAGCGTCAAAAACAACTCGGGCTGGTCGATTGGCATTATTAGCAAC
TTTCTGGTGTTTACCCTGAAACAGAATGAGGATTCGGAACAGAGCATTAACTTCTCCTACGACATCAGCAACAAT
GCACCAGGGTATAACAAATGGTTCTTCGTAACGGTGACGAACAATATGATGGGCAATATGAAAATCTACATTAAC
GGGAAACTTATCGACACCATTAAAGTGAAAGAGCTTACTGGGATCAATTTTAGTAAAACCATTACCTTTGAGATC
AACAAAATTCCGGACACGGGTCTGATTACCTCCGATTCGGATAATATCAATATGTGGATTCGCGACTTTTATATC
TTCGCCAAAGAACTTGATGGCAAAGATATCAACATTTTGTTTAATTCCCTGCAGTATACCAATGTCGTTAAGGAC
TATTGGGGCAATGATCTCCGCTACAATAAAGAATACTACATGGTTAACATCGACTATCTCAATCGCTACATGTAT
GCTAACTCGCGTCAAATTGTGTTTAACACACGTCGTAACAACAACGATTTTAACGAAGGTTATAAAATCATTATC
AAACGGATCCGCGGCAATACGAACGATACTCGTGTTCGTGGCGGTGACATTCTGTATTTCGACATGACGATTAAT
AATAAAGCGTACAATCTGTTCATGAAGAACGAAACCATGTACGCCGATAACCATTCCACTGAAGATATCTACGCA
ATCGGACTTCGCGAACAGACCAAAGACATTAACGACAACATCATCTTTCAGATTCAACCGATGAATAATACCTAC
TACTATGCCTCCCAGATCTTCAAAAGTAATTTCAACGGCGAAAACATTTCAGGCATTTGCTCAATCGGCACTTAT
CGGTTCCGGTTAGGTGGTGATTGGTATCGTCACAACTACCTTGTTCCCACAGTGAAACAAGGCAACTATGCATCG
CTCTTAGAAAGCACATCTACGCATTGGGGTTTTGTGCCAGTCAGTGAA

SEQ ID NO: 12 - rBoNT/C(0)之多肽序列

MPITINNFNYSDPVDNKNILYLDTHLNTLANEPEKAFRITGNIWVIPDRFSRNSNPNLNKPPRVTSPKSGYYDPN
YLSTDSDKDPFLKEIIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIPFPGNNNTPINTFDFDVDFNSVDVKTRQGNNWVKTG
SINPSVIITGPRENIIDPETSTFKLTNNTFAAQEGFGALSIISISPRFMLTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPIL
ILMGTLNNAMHNLYGIAIPNDQTISSVTSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLIPKSARKYFEEKALDYYRSI
AKRLNSITTANPSSFNKYIGEYKQKLIRKYRFVVESSGEVTVNRNKFVELYNELTQIFTEFNYAKIYNVQNRKIY
LSNVYTPVTANILDDNVYDIQNGFNIPKSNLNVLFMGQNLSRNPALRKVNPENMLYLFTKFCHKAIDGRSLYNKT
LDCRELLVKNTDLPFIGDISDVKTDIFLRKDINEETEVIYYPDNVSVDQVILSKNTSEHGQLDLLYPSIDSESEI
LPGENQVFYDNRTQNVDYLNSYYYLESQKLSDNVEDFTFTRSIEEALDNSAKVYTYFPTLANKVNAGVQGGLFLM
WANDVVEDFTTNILRKDTLDKISDVSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFAVTGVTILLEAFPEFTIPALGAFV
IYSKVQERNEIIKTIDNCLEQRIKRWKDSYEWMMGTWLSRIITQFNNISYQMYDSLNYQAGAIKAKIDLEYKKYS
GSDKENIKSQVENLKNSLDVKISEAMNNINKFIRECSVTYLFKNMLPKVIDELNEFDRNTKAKLINLIDSHNIIL
VGEVDKLKAKVNNSFQNTIPFNIFSYTNNSLLKDIINEYFNNINDSKILSLQNRKNTLVDTSGYNAEVSEEGDVQ
LNPIFPFDFKLGSSGEDRGKVIVTQNENIVYNSMYESFSISFWIRINKWVSNLPGYTIIDSVKNNSGWSIGIISN
FLVFTLKQNEDSEQSINFSYDISNNAPGYNKWFFVTVTNNMMGNMKIYINGKLIDTIKVKELTGINFSKTITFEI
NKIPDTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAKELDGKDINILFNSLQYTNVVKDYWGNDLRYNKEYYMVNIDYLNRYMY
ANSRQIVFNTRRNNNDFNEGYKIIIKRIRGNTNDTRVRGGDILYFDMTINNKAYNLFMKNETMYADNHSTEDIYA
IGLREQTKDINDNIIFQIQPMNNTYYYASQIFKSNFNGENISGICSIGTYRFRLGGDWYRHNYLVPTVKQGNYAS
LLESTSTHWGFVPVSE

SEQ ID NO: 13 - rBoNT/E(0)之核苷酸序列

atgccgaaaatcaactctttcaactacaacgacccggttaacgaccgtaccatcctgtatatcaaaccgggtggt
tgccaggagttctacaaatctttcaacatcatgaaaaacatctggatcatcccggaacgtaacgttatcggtacc
accccgcaggacttccacccgccgacctctctgaaaaacggtgactcttcttactacgacccgaactacctccag
tctgacgaagaaaaagaccgtttcctgaaaatcgttaccaaaatcttcaaccgtatcaacaacaacctgtctggt
ggtatcctgctggaagaactgtctaaagctaacccgtacctgggtaacgacaacaccccggacaaccagttccac
atcggtgacgcttctgctgttgaaatcaaattctctaacggttctcaggacatcctgctgccgaacgttatcatc
atgggtgctgaaccggacctgttcgaaaccaactcttctaacatctctctgcgtaacaactacatgccgtctaac
cacggtttcggttctatcgctatcgttaccttctctccggaatactctttccgtttcaacgacaacagcatgaac
gagttcatccaggacccggctctgaccctgatgcaccaactgatctactctctgcacggtctgtacggtgctaaa
ggtatcaccaccaaatacaccatcacccagaaacagaacccgctgatcaccaacatccgtggtaccaacatcgaa
gagttcctgaccttcggtggtaccgacctgaacatcatcacctctgctcagtctaacgacatctacaccaacctg
ctggctgactacaaaaaaatcgcttctaaactgtctaaagttcaggtttctaacccgctgctgaacccgtacaaa
gacgttttcgaagctaaatacggtctggacaaagacgcttctggtatctactctgttaacatcaacaaattcaac
gacatcttcaaaaaactgtactctttcaccgagttcgacctggcgaccaaattccaggttaaatgccgtcagacc
tacatcggtcagtacaaatacttcaaactgtctaacctgctgaacgactctatctacaacatctctgaaggttac

aacatcaacaacctgaaagttaacttccgtggtcagaacgctaacctgaacccgcgtatcatcaccccgatcacc
ggtcgtggtctggttaaaaaaatcatccgtttctgcAAGAATATTGTAAGCGTTAAAGGAATAAGAAAAAGTATC
tgcatcgaaatcaacaacggtgaactgttcttcgttgcttctgaaaactcttacaacgacgacaacatcaacacc
ccgaaagaaatcgacgacaccgttacctctaacaacaactacgaaaacgacctggaccaggttatcctgaacttc
aactctgaatctgctccgggtctgtctgacgaaaaactgaacctgaccatccagaacgacgcttacatcccgaaa
tacgactctaacggtacctctgacatcgaacagcacgacgttaacgaactgaacgttttcttctacctggacgct
cagaaagttccggaaggtgaaaacaacgttaacctgacctcttctatcgacaccgctctgctggaacagccgaaa
atctacaccttcttctcttctgagttcatcaacaacgttaacaaaccggttcaggctgctctgttcgtttcttgg
attcagcaggttctggttgacttcaccaccgaagctaaccagaaatctaccgttgacaaaatcgctgacatctct
atcgttgttccgtacatcggtctggctctgaacatcggtaacgaagctcagaaaggtaacttcaaagacgctctg
gaactgctgggtgctggtatcctgctggagttcgaaccggaactgctgatcccgaccatcctggttttcaccatc
aaatctttcctgggttcttctgacaacaaaaacaaagttatcaaagctatcaacaacgctctgaaagaacgtgac
gaaaaatggaaagaagtttactctttcatcgtttctaactggatgaccaaaatcaacacccagttcaacaaacgt
aaagaacagatgtaccaggctctccagaaccaggttaacgctatcaaaaccatcatcgaatctaaatacaactct
tacaccctggaagaaaaaaacgaactgaccaacaaatacgacatcaaacagatcgaaaacgaactgaaccagaaa
gtttctatcgctatgaacaacatcgaccgtttcctgaccgaatcttctatctcttacctgatgaaactcatcaac
gaagttaaaatcaacaaactgcgtgaatacgacgaaaacgttaaaacctacctgctgaactacatcatccagcac
ggttctatcctgggtgaatctcagcaggaactgaactctatggttaccgacaccctgaacaactctatcccgttc
aaactgtcttcttacaccgacgacaaaatcctGATCTCTTACTTCAACAAATTCTTTAAAcgcATTAAGAGTTCA
TCGGTTctgaatATGCGGTACAAAAATGATAAAtatGTCGATACTTCTGGATATgatAGCAATATCAACATTAAC
GGCGACGTGTATAAATATccgACAAATAAAAACCAGTTTGGGATATATAACGACAAGctgTCGGAGGTCAATatt
TCTCAAAACGACtatATCatttACGATAATaaaTATAAAAACTTTAGCATTAGTtttTGGGTTcgtATACCTAAT
tatGACAATaaaattGTAAATGTGAATAACGAGTATACCATTATAAACTGTATGcgcGACAATAACAGTGGTTGG
AAGGTATCGctgAACCATAATGAGATTATCTGGACCctgcagGATAATgcaGGTATAAACCAGAAACTGGCTTTT
AACTATGGAAACGCAAATGGGATCTCAGATTACATTaataaaTGGatttttGTTaccATTACGAACGATcgcTTA
GGCGACTCAAAACTTTATATTAATggcAATctgATAGATCAGAAATCAATCTTAAATTTGGGCAATATTCATGTC
TCTgatAACATCTTGTTCAAGATCGTTAATTGCAGTTACACTcgtTATATTGGCATTCGTTACTTTAATATCTTC
gataaaGAActgGACGAGACGGAAATCcagACTCTGTATTCAAACGAGCCCAATACTAATATATTGAAAGATTTT
TGGGGTAACTATCTTTTATATGATAAAGAATACTATCTCCTGaatGTATTGAAGCCAAACAATTTCATAGATAGA
CGCAAGGATAGCACATTAAGTATCAACAATATCAGATCTACTATActgttaGCAAATCGCCTcTACTCCggtATT
AAAGTGAAGATTcagCGGGTTAATAACTCCAGTACCAATGATAATCTGGTCCGTAAGAACGATCAGGTATACATC
aatTTCGTCGCGAGCAAAACTcatCTCTTCCCGCTTTACGCCgatACAGCTACGACAAACAAGGAAAAAACCATA
AAAATTTCCAGCTCCGGAAACAGATTCAATCAAGTAGTTGTAATGAACTCTGTGGGTaatAATTGTACGATGAAC
TTTaagAATAACAATGGGAACAATattGGACTTTTGGGCTTcAAAGCCGACACAGTGGTGGCGTCCACCTGGTAT
TACACGcacATGcggGACCATACGAATTCGAACGGTTGCTTCTGGAACTTTATCTCGGAAgaaCACGGGTGGCAA
GAAAAA

SEQ ID NO: 14 - rBoNT/E(0)之多肽序列

MPKINSFNYNDPVNDRTILYIKPGGCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIGTTPQDFHPPTSLKNGDSSYYDPNYLQ
SDEEKDRFLKIVTKIFNRINNNLSGGILLEELSKANPYLGNDNTPDNQFHIGDASAVEIKFSNGSQDILLPNVII
MGAEPDLFETNSSNISLRNNYMPSNHGFGSIAIVTFSPEYSFRFNDNSMNEFIQDPALTLMHQLIYSLHGLYGAK
GITTKYTITQKQNPLITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYTNLLADYKKIASKLSKVQVSNPLLNPYK
DVFEAKYGLDKDASGIYSVNINKFNDIFKKLYSFTEFDLATKFQVKCRQTYIGQYKYFKLSNLLNDSIYNISEGY
NINNLKVNFRGQNANLNPRIITPITGRGLVKKIIRFCKNIVSVKGIRKSICIEINNGELFFVASENSYNDDNINT
PKEIDDTVTSNNNYENDLDQVILNFNSESAPGLSDEKLNLTIQNDAYIPKYDSNGTSDIEQHDVNELNVFFYLDA
QKVPEGENNVNLTSSIDTALLEQPKIYTFFSSEFINNVNKPVQAALFVSWIQQVLVDFTTEANQKSTVDKIADIS
IVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLGSSDNKNKVIKAINNALKERD
EKWKEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNQVNAIKTIIESKYNSYTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQK
VSIAMNNIDRFLTESSISYLMKLINEVKINKLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGESQQELNSMVTDTLNNSIPF
KLSSYTDDKILISYFNKFFKRIKSSSVLNMRYKNDKYVDTSGYDSNININGDVYKYPTNKNQFGIYNDKLSEVNI
SQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIVNVNNEYTIINCMRDNNSGWKVSLNHNEIIWTLQDNAGINQKLAF
NYGNANGISDYINKWIFVTITNDRLGDSKLYINGNLIDQKSILNLGNIHVSDNILFKIVNCSYTRYIGIRYFNIF
DKELDETEIQTLYSNEPNTNILKDFWGNYLLYDKEYYLLNVLKPNNFIDRRKDSTLSINNIRSTILLANRLYSGI
KVKIQRVNNSSTNDNLVRKNDQVYINFVASKTHLFPLYADTATTNKEKTIKISSSGNRFNQVVVMNSVGNNCTMN
FKNNNGNNIGLLGFKADTVVASTWYYTHMRDHTNSNGCFWNFISEEHGWQEK

SEQ ID NO: 15 - rBoNT/F(0)之核苷酸序列

ATGCCGGTGGTCATCAACAGCTTCAACTACAACGACCCAGTAAACGACGACACGATCCTGTATATGCAAATCCCG
TATGAAGAGAAGAGCAAGAAGTACTATAAGGCCTTTGAAATCATGCGCAATGTGTGGATTATTCCGGAGCGTAAT

ACGATTGGTACTGACCCAAGCGACTTCGATCCACCTGCGTCTTTGGAAAACGGCTCGTCCGCATATTACGACCCG
AATTACCTGACCACCGATGCGGAGAAAGATCGTTATTTGAAAACCACCATCAAGCTGTTCAAACGCATTAACAGC
AATCCGGCAGGTGAGGTCCTGCTGCAAGAGATTAGCTACGCAAAGCCTTATCTGGGTAATGAGCATACGCCTATT
AACGAGTTTCACCCGGTTACCCGCACTACCAGCGTTAACATCAAGTCCTCGACCAACGTGAAGTCTAGCATTATC
CTGAACCTGCTGGTTCTGGGTGCCGGTCCGGACATCTTCGAAAACTCTAGCTACCCGGTGCGTAAACTGATGGAT
AGCGGCGGTGTTTATGACCCGAGCAATGACGGTTTTGGCAGCATCAATATCGTGACGTTTAGCCCGGAGTACGAG
TACACCTTCAATGATATCAGCGGTGGTTACAATTCTTCTACCGAGAGCTTCATCGCCGACCCGGCGATCAGCCTG
GCACACCAACTGATCTATGCATTGCATGGCTTGTACGGTGCCCGTGGTGTGACGTATAAAGAGACTATCAAGGTT
AAGCAGGCACCTCTGATGATTGCGGAAAAGCCGATTCGCCTGGAAGAGTTCCTGACCTTCGGCGGTCAAGATTTG
AACATCATTACCTCGGCCATGAAAGAGAAAATCTATAACAATTTGCTGGCCAACTATGAAAAGATTGCAACGCGC
TTGTCTCGTGTTAACTCCGCTCCGCCGGAATACGACATTAATGAGTACAAAGACTACTTTCAATGGAAATATGGC
CTGGACAAAAATGCGGATGGTTCTTATACCGTGAATGAAAACAAATTCAATGAAATCTACAAGAAACTGTACAGC
TTCACCGAAATCGATCTGGCGAACAAGTTCAAAGTCAAATGTCGTAATACCTACTTCATCAAATATGGCTTCCTG
AAAGTCCCGAACCTGCTGGACGATGACATCTATACCGTCAGCGAAGGCTTCAACATCGGCAATCTGGCCGTGAAT
AATCGTGGTCAGAACATCAAACTGAATCCGAAAATCATTGACTCCATCCCAGACAAGGGCCTGGTTGAGAAAATC
GTGAAGTTCTGCAAAAGCGTTATTCCGCGTAAAGGTACGAAAGCACCGCCTCGCCTGTGCATTCGCGTTAACAAC
CGTGAGTTGTTCTTTGTGGCATCTGAAAGCAGCTACAACGAGAACGACATCAACACCCCTAAAGAAATTGATGAT
ACCACGAACCTGAATAACAATTATCGCAACAATCTGGACGAGGTGATCCTGGATTACAATTCGGAAACCATTCCG
CAAATTAGCAATCAGACGCTGAACACCCTGGTTCAGGACGATAGCTACGTTCCGCGTTACGACTCCAATGGTACT
AGCGAGATTGAAGAACACAACGTAGTGGACTTGAACGTTTTCTTTTATCTGCACGCCCAGAAGGTTCCGGAGGGC
GAAACCAATATTAGCCTGACCAGCTCGATCGACACCGCGCTGTCTGAGGAGAGCCAAGTCTACACCTTTTTCAGC
AGCGAGTTTATCAACACTATTAACAAGCCAGTTCATGCTGCATTGTTTATCTCTTGGATTAACCAGGTGATTCGC
GACTTTACGACGGAGGCGACCCAGAAGTCTACCTTCGACAAAATTGCAGACATCTCCCTGGTCGTCCCATACGTC
GGCCTGGCGTTGAATATTGGCAATGAAGTTCAAAAAGAGAACTTCAAAGAAGCGTTCGAGCTGCTGGGTGCAGGC
ATCCTGCTGGAGTTCGTGCCGGAACTGTTGATCCCGACCATCCTGGTGTTCACCATTAAGAGCTTCATTGGATCC
TCCGAGAATAAGAACAAGATCATCAAGGCGATCAATAACAGCCTGATGGAGCGTGAAACGAAGTGGAAAGAAATC
TATAGCTGGATTGTTAGCAATTGGCTGACTCGTATTAACACGCAATTCAACAAGCGTAAAGAGCAAATGTACCAA
GCCCTGCAAAACCAAGTTGACGCCATCAAAACGGTAATTGAATACAAGTACAACAATTACACGAGCGATGAGCGC
AACCGCCTGGAAAGCGAATACAACATCAACAACATTCGCGAAGAATTGAACAAGAAAGTGAGCCTGGCGATGGAG
AACATTGAGCGTTTTATCACCGAAAGCAGCATCTTTTACCTGATGAAATTGATTAATGAGGCGAAAGTCTCGAAA
CTGCGTGAGTACGACGAAGGTGTGAAAGAGTATCTGCTGGATTACATTAGCGAGCACCGTAGCATCTTGGGTAAC
TCGGTTCAGGAGCTGAACGATCTGGTGACCTCTACCCTGAACAATAGCATCCCGTTCGAACTGAGCAGCTATACC
AATGACAAGATTCTGATTCTGTATTTCAATAAACTGTATAAGAAGATCAAGGATAACAGCATTCTGGATATGCGT
TACGAAAACAATAAGTTTATCGACATTTCTGGTTACGGCAGCAACATTTCCATCAATGGCGATGTCTACATCTAC
AGCACCAATCGCAACCAGTTCGGCATCTACTCTAGCAAACCGAGCGAAGTTAACATCGCACAGAACAATGATATT
ATTTATAACGGTCGTTATCAAAACTTCTCTATCAGCTTTTGGGTCCGTATCCCGAAGTACTTCAATAAAGTCAAT
CTGAATAATGAATACACGATCATCGACTGCATTCGCAATAACAACAGCGGTTGGAAAATCAGCCTGAATTACAAC
AAAATTATTTGGACCCTGCAAGATACGGCGGGTAACAATCAGAAACTGGTGTTTAACTACACGCAAATGATCAGC
ATTTCTGACTATATCAACAAGTGGATCTTTGTTACCATCACCAATAATCGTCTGGGCAATAGCCGTATTTACATC
AACGGTAACCTGATTGATGAGAAAAGCATCAGCAACCTGGGCGATATTCACGTCAGCGACAACATTCTGTTCAAA
ATTGTTGGTTGTAACGATACCCGTTACGTCGGCATCCGTTATTTCAAGGTTTTCGATACGGAGCTGGGTAAAACG
GAAATCGAAACGTTGTACTCCGATGAACCAGATCCGAGCATTCTGAAGGACTTTTGGGGTAACTACTTGCTGTAC
AATAAACGTTACTATCTGCTGAATCTGTTGCGCACCGACAAGAGCATTACCCAAAACAGCAATTTCCTGAACATT
AATCAGCAACGCGGCGTATACCAAAAACCGAACATCTTCAGCAATACGCGCCTGTATACTGGTGTTGAAGTGATC
ATTCGTAAGAACGGTAGCACCGACATTAGCAACACGGACAATTTCGTCCGTAAGAATGACCTGGCGTACATTAAC
GTCGTGGACCGTGATGTCGAGTATCGTCTGTACGCAGACATCAGCATTGCGAAACCGGAAAAGATTATCAAGCTG
ATCCGTACCAGCAACAGCAACAACAGCCTGGGTCAGATCATTGTGATGGACAGCATTGGTAATAACTGCACGATG
AACTTCCAGAACAACAATGGTGGTAATATCGGTCTGCTGGGTTTTCACAGCAATAATCTGGTTGCTTCCAGCTGG
TACTACAATAACATTCGTAAAAACACGTCTAGCAATGGTTGTTTTTGGAGCTTTATCAGCAAAGAGCACGGCTGG
CAAGAAAAT

SEQ ID NO: 16 - rBoNT/F(0)之多肽序列

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNVWIIPERNTIGTDPSDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHQLIYALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKGLVEKIVKFCKSVIPRKGTKAPPRLCIRVNN
RELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNNYRNNLDEVILDYNSETIPQISNQTLNTLVQDDSYVPRYDSNGT
SEIEEHNVVDLNVFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR

DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIGS
SENKNKIIKAINNSLMERETKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNQVDAIKTVIEYKYNNYTSDER
NRLESEYNINNIREELNKKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNNSIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGDVYIY
STNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFWVRIPKYFNKVNLNNEYTIIDCIRNNNSGWKISLNYN
KIIWTLQDTAGNNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTITNNRLGNSRIYINGNLIDEKSISNLGDIHVSDNILFK
IVGCNDTRYVGIRYFKVFDTELGKTEIETLYSDEPDPSILKDFWGNYLLYNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNI
NQQRGVYQKPNIFSNTRLYTGVEVIIRKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIIKL
IRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNIGLLGFHSNNLVASSWYYNNIRKNTSSNGCFWSFISKEHGW
QEN

SEQ ID NO: 17 - rBoNT/A(0) (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAAATTCCG
AATGCAGGTCAGATGCAGCCGGTTAAAGCCTTTAAAATCCATAACAAAATTTGGGTGATTCCGGAACGTGATACC
TTTACCAATCCGGAAGAAGGTGATCTGAATCCGCCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATTATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCGATAACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACTGTTTGAACGCATTTATAGT
ACCGATCTGGGTCGTATGCTGCTGACCAGCATTGTTCGTGGTATTCCGTTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAACTGAAAGTTATTGACACCAACTGCATTAATGTGATTCAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTGGTCCGAGCGCAGATATCATTCAGTTTGAATGTAAAAGCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTTAGGTGCAGGTAAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCCTGGCACACCAGCTG
ATTTATGCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCCATTAATCCGAATCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCCTAT
TATGAAATGAGCGGTCTGGAAGTGAGTTTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCATGATGCCAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAAATGAATTTCGCCTGTACTACTATAACAAATTCAAGGATATTGCGAGCACCCTGAATAAAGCC
AAAAGCATTGTTGGCACCACCGCAAGCCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCAGCGGTAAATTTAGCGTTGACAAACTGAAATTCGATAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGCTGAACCGCAAAACCTACCTGAACTTTGATAAAGCCGTGTTCAAA
ATCAACATCGTGCCGAAAGTGAACTATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAAC
TTTAATGGTCAGAACACCGAAATCAACAACATGAACTTTACCAAACTGAAGAACTTCACCGGTCTGTTCGAATTT
TACAAACTGCTGTGTGTTCGTGGCATTATTACCAGCAAAACCAAAAGTCTGGATAAAGGCTACAATAAAGCCCTG
AATGATCTGTGCATTAAGGTGAATAATTGGGACCTGTTTTTTAGCCCGAGCGAGGATAATTTCACCAACGATCTG
AACAAAGGCGAAGAAATTACCAGCGATACCAATATTGAAGCAGCCGAAGAAAACATTAGCCTGGATCTGATTCAG
CAGTATTATCTGACCTTCAACTTCGATAATGAGCCGGAAAATATCAGCATTGAAAACCTGAGCAGCGATATTATT
GGCCAGCTGGAACTGATGCCGAATATTGAACGTTTTCCGAACGGCAAAAAATACGAGCTGGATAAATACACCATG
TTCCATTATCTGCGTGCCCAAGAATTTGAACATGGTAAAAGCCGTATTGCACTGACCAATAGCGTTAATGAAGCA
CTGCTGAACCCGAGCCGTGTTTATACCTTTTTTAGCAGCGATTACGTGAAAAAGGTTAACAAAGCAACCGAAGCA
GCCATGTTTTTAGGTTGGGTTGAACAGCTGGTTTATGATTTCACCGATGAAACCAGCGAAGTTAGCACCACCGAT
AAAATTGCAGATATTACCATCATCATCCCGTATATCGGTCCGGCACTGAATATTGGCAATATGCTGTATAAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATTTTTAGCGGTGCAGTTATTCTGCTGGAATTTATTCCGGAAATTGCCATTCCGGTT
CTGGGCACCTTTGCACTGGTGAGCTATATTGCAAATAAAGTTCTGACCGTGCAGACCATCGATAATGCACTGAGC
AAACGTAACGAAAAATGGGATGAAGTGTACAAGTATATCGTGACCAATTGGCTGGCAAAAGTTAACACCCAGATT
GACCTGATTCGCAAGAAGATGAAAGAAGCACTGGAAAATCAGGCAGAAGCAACCAAAGCCATTATCAACTATCAG
TATAACCAGTACACCGAAGAAGAGAAAAATAACATCAACTTCAACATCGACGATCTGTCCAGCAAACTGAACGAA
AGCATCAACAAAGCCATGATTAACATTAACAAATTTCTGAACCAGTGCAGCGTGAGCTATCTGATGAATAGCATG
ATTCCGTATGGTGTGAAACGTCTGGAAGATTTTGATGCAAGCCTGAAAGATGCCCTGCTGAAATATATCTATGAT
AATCGTGGCACCCTGATTGGTCAGGTTGATCGTCTGAAAGATAAAGTGAACAACACCCTGAGTACCGATATTCCT
TTTCAGCTGAGCAAATATGTGGATAATCAGCGTCTGCTGTCAACCTTTACCGAATACATTAAGAACATCATCAAC
ACCAGCATTCTGAACCTGCGTTATGAAAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCCAGCAAAATCAATATA
GGCAGCAAGGTTAACTTCGACCCGATTGACAAAAATCAGATACAGCTGTTTAATCTGGAAAGCAGCAAAATTGAG
GTGATCCTGAAAAACGCCATTGTGTATAATAGCATGTACGAGAATTTCTCGACCAGCTTTTGGATTCGTATCCCG
AAATACTTTAATAGCATCAGCCTGAACAACGAGTACACCATTATTAACTGCATGGAAAACAATAGCGGCTGGAAA
GTTAGCCTGAATTATGGCGAAATTATCTGGACCCTGCAGGATACCCAAGAAATCAAACAGCGTGTGGTTTTCAAA
TACAGCCAGATGATTAATATCAGCGACTATATCAACCGCTGGATTTTTGTGACCATTACCAATAATCGCCTGAAT
AACAGCAAGATCTATATTAACGGTCGTCTGATTGACCAGAAACCGATTAGTAATCTGGGTAATATTCATGCGAGC
AACAACATCATGTTTAAACTGGATGGTTGTCGTGATACCCATCGTTATATTTGGATCAAGTACTTCAACCTGTTC
GATAAAGAGTTGAACGAAAAAGAAATTAAAGACCTGTATGATAACCAGAGCAACAGCGGTATTCTGAAGGATTTT
TGGGGAGATTATCTGCAGTATGACAAACCGTATTATATGCTGAATCTGTACGACCCGAATAAATACGTGGATGTG
AATAATGTTGGCATCCGTGGTTATATGTACCTGAAAGGTCCGCGTGGTAGCGTTATGACCACAAACATTTATCTG
AATAGCAGCCTGTATCGCGGAACCAAATTCATCATTAAAAAGTATGCCAGCGGCAACAAGGATAATATTGTGCGT
AATAATGATCGCGTGTACATTAACGTTGTGGTGAAGAATAAAGAATATCGCCTGGCAACCAATGCAAGCCAGGCA

GGCGTTGAAAAAATTCTGAGTGCCCTGGAAATTCCGGATGTTGGTAATCTGAGCCAGGTTGTTGTGATGAAAAGC
AAAAATGATCAGGGCATCACCAACAAGTGCAAAATGAATCTGCAGGACAATAACGGCAACGATATTGGTTTTATT
GGCTTCCACCAGTTCAACAATATTGCGAAACTGGTTGCAAGCAATTGGTATAATCGTCAGATTGAACGTAGCAGT
CGTACCCTGGGTTGTAGCTGGGAATTTATCCCTGTGGATGATGGTTGGGGTGAACGTCCGCTGGAAAACCTGTAT
TTTCAAGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 18 - rBoNT/A(0) (His 標籤)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHQL
IYAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSS
RTLGCSWEFIPVDDGWGERPLENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 19 - rLH$_N$/A (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAAATTCCG
AATGCAGGTCAGATGCAGCCGGTTAAAGCCTTTAAAATCCATAACAAAATTTGGGTGATTCCGGAACGTGATACC
TTTACCAATCCGGAAGAAGGTGATCTGAATCCGCCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATTATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCGATAACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACTGTTTGAACGCATTTATAGT
ACCGATCTGGGTCGTATGCTGCTGACCAGCATTGTTCGTGGTATTCCGTTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAACTGAAAGTTATTGACACCAACTGCATTAATGTGATTCAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTGGTCCGAGCGCAGATATCATTCAGTTTGAATGTAAATCCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTTAGGTGCAGGTAAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCCTGGCACATGAACTG
ATTCATGCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCAATTAATCCGAACCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCATAT
TATGAAATGAGCGGTCTGGAAGTGTCATTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCATGATGCCAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAAATGAATTTCGCCTGTACTACTATAACAAATTCAAGGATATTGCGAGCACCCTGAATAAAGCC
AAAAGCATTGTTGGCACCACCGCAAGCCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCAGCGGTAAATTTAGCGTTGACAAACTGAAATTCGATAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGCTGAACCGCAAAACCTACCTGAACTTTGATAAAGCCGTGTTCAAA
ATCAACATCGTGCCGAAAGTGAACTATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAAC
TTTAATGGTCAGAACACCGAAATCAACAACATGAACTTTACCAAACTGAAGAACTTCACCGGTCTGTTCGAATTT
TACAAACTGCTGTGTGTTCGTGGCATTATTACCAGCAAAACCAAAAGTCTGGATAAAGGCTACAATAAAGCCCTG
AATGATCTGTGCATTAAGGTGAATAATTGGGACCTGTTTTTTAGCCCGAGCGAGGATAATTTCACCAACGATCTG
AACAAAGGCGAAGAAATTACCAGCGATACCAATATTGAAGCAGCCGAAGAAAACATTAGCCTGGATCTGATTCAG
CAGTATTATCTGACCTTCAACTTCGATAATGAGCCGGAAAATATCAGCATTGAAAACCTGAGCAGCGATATTATT
GGCCAGCTGGAACTGATGCCGAATATTGAACGTTTTCCGAACGGCAAAAAATACGAGCTGGATAAATACACCATG
TTCCATTATCTGCGTGCCCAAGAATTTGAACATGGTAAAAGCCGTATTGCACTGACCAATAGCGTTAATGAAGCA
CTGCTGAACCCGAGCCGTGTTTATACCTTTTTTAGCAGCGATTACGTGAAAAAGGTTAACAAAGCAACCGAAGCA
GCCATGTTTTTAGGTTGGGTTGAACAGCTGGTTTATGATTTCACCGATGAAACCAGCGAAGTTAGCACCACCGAT
AAAATTGCAGATATTACCATCATCATCCCGTATATCGGTCCGGCACTGAATATTGGCAATATGCTGTATAAAGAC
GATTTTGTGGGTGCCCTGATTTTTAGCGGTGCAGTTATTCTGCTGGAATTTATTCCGGAAATTGCCATTCCGGTT
CTGGGCACCTTTGCACTGGTGAGCTATATTGCAAATAAAGTTCTGACCGTGCAGACCATCGATAATGCACTGAGC
AAACGTAACGAAAAATGGGATGAAGTGTACAAGTATATCGTGACCAATTGGCTGGCAAAAGTTAACACCCAGATT
GACCTGATTCGCAAGAAGATGAAAGAAGCACTGGAAAATCAGGCAGAAGCAACCAAAGCCATTATCAACTATCAG
TATAACCAGTACACCGAAGAAGAGAAAAATAACATCAACTTCAACATCGACGATCTGTCCAGCAAACTGAACGAA
AGCATCAACAAAGCCATGATTAACATTAACAAATTTCTGAACCAGTGCAGCGTGAGCTATCTGATGAATAGCATG

ATTCCGTATGGTGTGAAACGTCTGGAAGATTTTGATGCAAGCCTGAAAGATGCCCTGCTGAAATATATCTATGAT
AATCGTGGCACCCTGATTGGTCAGGTTGATCGTCTGAAAGATAAAGTGAACAACACCCTGAGTACCGATATTCCT
TTTCAGCTGAGCAAATATGTGGATAATCAGCGTCTGCTGTCAACCGAAAATCTGTATTTCCAGGGTGCAAGTCAT
CATCACCATCACCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 20 - rLH$_N$/A (His 標籤)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 21 - rH$_C$/A (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCATCATCACCATCACCACGAAAATCTATACTTCCAAGGAAAAAACATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTG
CGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGCAAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTT
GACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCGAGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCC
ATTGTCTACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGGATTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATT
AGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAACAGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGT
GAGATCATTTGGACCTTGCAGGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGCGTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAAC
ATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAATAACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATC
AATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAATATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAA
TTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTATTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAG
AAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATTTTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAA
TACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGTATGATCCGAACAAATATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGT
GGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACCAACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGT
GGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTAC
ATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAACGCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTG
AGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTGGTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATC
ACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGACATCGGCTTTATTGGTTTCCACCAGTTCAAC
AATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATTGAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGC
TGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTGTAA

SEQ ID NO: 22 - rH$_C$/A (His 標籤)之多肽序列

MHHHHHHENLYFQGKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNA
IVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMIN
ISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNE
KEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYR
GTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGI
TNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 23 - rLC/A (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGTTTGTGAACAAGCAGTTCAACTATAAAGATCCGGTTAATGGTGTGGATATCGCCTATATCAAAATTCCG
AATGCAGGTCAGATGCAGCCGGTTAAAGCCTTTAAAATCCATAACAAAATTTGGGTGATTCCGGAACGTGATACC
TTTACCAATCCGGAAGAAGGTGATCTGAATCCGCCTCCGGAAGCAAAACAGGTTCCGGTTAGCTATTATGATAGC
ACCTATCTGAGCACCGATAACGAGAAAGATAACTATCTGAAAGGTGTGACCAAACTGTTTGAACGCATTTATAGT
ACCGATCTGGGTCGTATGCTGCTGACCAGCATTGTTCGTGGTATTCCGTTTTGGGGTGGTAGCACCATTGATACC
GAACTGAAAGTTATTGACACCAACTGCATTAATGTGATTCAGCCGGATGGTAGCTATCGTAGCGAAGAACTGAAT
CTGGTTATTATTGGTCCGAGCGCAGATATCATTCAGTTTGAATGTAAATCCTTTGGCCACGAAGTTCTGAATCTG
ACCCGTAATGGTTATGGTAGTACCCAGTATATTCGTTTCAGTCCGGATTTTACCTTTGGCTTTGAAGAAAGCCTG
GAAGTTGATACAAATCCGCTGTTAGGTGCAGGTAAATTTGCAACCGATCCGGCAGTTACCCTGGCACATGAACTG
ATTCATGCCGGTCATCGTCTGTATGGTATTGCAATTAATCCGAACCGTGTGTTCAAAGTGAATACCAACGCATAT

TATGAAATGAGCGGTCTGGAAGTGTCATTTGAAGAACTGCGTACCTTTGGTGGTCATGATGCCAAATTTATCGAT
AGCCTGCAAGAAAATGAATTTCGCCTGTACTACTATAACAAATTCAAGGATATTGCGAGCACCCTGAATAAAGCC
AAAAGCATTGTTGGCACCACCGCAAGCCTGCAGTATATGAAAAATGTGTTTAAAGAAAAATATCTGCTGAGCGAA
GATACCAGCGGTAAATTTAGCGTTGACAAACTGAAATTCGATAAACTGTACAAGATGCTGACCGAGATTTATACC
GAAGATAACTTCGTGAAGTTTTTCAAAGTGCTGAACCGCAAAACCTACCTGAACTTTGATAAAGCCGTGTTCAAA
ATCAACATCGTGCCGAAAGTGAACTATACCATCTATGATGGTTTTAACCTGCGCAATACCAATCTGGCAGCAAAC
TTTAATGGTCAGAACACCGAAATCAACAACATGAACTTTACCAAACTGAAGAACTTCACCGGTCTGTTTGAAGAG
AATCTGTATTTCCAGGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 24 - rLC/A (His 標籤)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 25 - rBoNT/FA(0) (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTTATATCCGTCCGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTGTGGATTATTCCGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATTGATCCGAGCCTGTTTAATCCGCCTGTTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG
AATTATCTGAGCACCAACACCGAGAAAAACAAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAATAGC
AAACCGGCAGGTCAGATTCTGCTGGAAGAAATCAAAAATGCAATTCCGTATCTGGGCAACAGCTATACCCAAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCGTGAGCTTTAATGTTAAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAAATCTGATTATTTGGGGTCCGGGTCCTGATCTGACCACAAATAAAACCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATTATGACCGTGGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTTAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CACCAGCTGATTTATGTTCTGCATGGTCTGTATGGCACCTATATCACCGAATACAAAATTACCCCGAATGTGGTT
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAAACCGATTACCAGCGCAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCGTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTCAGAGCCAGCTGTATAACAAAGTTCTGAGCGATTATAAACGTATTGCCAGCCGTCTGAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCACTGATCAACATCGATGAATTCAAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAGTTTGCC
AAAGATAGCAATGGTGTGTATAGCGTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTCAACCTGGCCTATGAGTTTAAAATCAAAACCCGTCTGGGTTATCTGGCCGAAAATTTTGGTCCGTTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCATTTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCACTGAGCATTAACTAT
CAGGGTCAGAATATTGGCAGCGATATCAACAGCATCAAAAAACTGCAAGGTCAGGGTGTTGTTAGCCGTGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATAGCAATACCAAAAACAGCCTGTGCATTACCGTTAATAATCGCGACCTGTTTTTTATCGCA
AGCCAAGAAAGCTATGGCGAGAATACCATTAACACCTATAAAGAGATTGACGATACCACCACACTGGATCCGAGC
TTTGAAGATATTCTGGATAAAGTGATCCTGAACTTCAACGAACAGGTTATTCCGCAGATGCCGAATCGTAATGTT
AGCACCGATATTCAGAAAGACAACTACATCCCGAAATACGATTATAACCGCACCGACATTATCGATAGCTATGAA
GTTGGTCGCAACTACAACACCTTTTTCTATCTGAATGCCCAGAAATTTAGCCCGAACGAAAGCAATATTACCCTG
ACCAGCAGCTTTGATACAGGTCTGTTAGAAGGTAGCAAAGTGTATACCTTTTTCAGCAGCGATTTCATTAACAAC
ATCAACAAACCGGTTCAGGCCCTGCTGTTTATTGAATGGGTTAAACAGGTGATTCGCGATTTTACCACCGAAGCA
ACCAAAACCTCAACCGTTGATAAACTGAAAGATATTAGCCTGGTGGTGCCGTATATTGGTCTGGCACTGAATATT
GGTGATGAGATCTACAAACAGCATTTTGCAGAAGCAGTTGAACTGGTTGGTGCAGGTCTGCTGCTGGAATTTTCA
CCGGAATTTCTTATTCCGACGCTGCTGATTTTTACCATCAAAGGTTATCTGACCGGTAGCATTCGCGATAAAGAC
AAAATCATTAAAACCCTGGATAACGCCCTGAATGTTCGTGATCAGAAATGGAAAGAACTGTATCGTTGGGTTGTT
AGCAAATGGCTGACCACCATTAATACGCAGTTCAACAAACGCAAAGAACAAATGTACAAAGCCCTGAAAAATCAG
GCCACCGCCATTAAAAAGATCATCGAGAACAAATATAACAACTATACCACCGATGAAAAAAGCAAGATCGATAGC
AGCTATAACATCAACGAAATTGAACGCACCCTGAACGAAAAAATCAATCTGGCCATGAAAAACATCGAGCAGTTT
ATTACCGAAAGCAGCATTGCCTATCTGATCAATATCATCAACAACGAAACGATCCAGAAACTGAAAAGCTATGAT
GACCTGGTTCGTCGTTATCTGCTGGGTTATATTCGTAATCATAGCAGCATTCTGGGCAATAGCGTTGAAGAACTG
AATTCCAAAGTGAACAACCATCTGGATAATGGCATTCCGTTTGAACTGAGCAGTTATACCAATGATAGCCTGCTG
ATCCGCTACTTCAATAAAAACTATGGCGAACTGAAGTACAACTGCATTCTGAACATCAAATATGAGATGGATCGT
GACAAACTGGTTGATAGCAGCGGTTATCGTAGCCGTATCAATATTGGTACAGGCGTCAAATTTAGCGAGATCGAT
AAAAATCAAGTGCAGCTGAGCAATCTGGAATCCAGCAAAATTGAAGTCATTCTGAATAACGGCGTCATCTATAAC
AGCATGTATGAAAACTTTTCGACCAGCTTTTGGATTCGCATTCCGAAATACTTTCGCAACATCAATAACGAGTAC
AAGATCATCAGCTGTATGCAGAATAATAGCGGTTGGGAAGTGAGCCTGAATTTTAGCAATATGAACTCGAAAATC
ATCTGGACCCTGCAGGATACCGAAGGTATCAAAAAAACCGTTGTGTTTCAGTACACCCAGAACATTAACATTAGC
GACTATATCAACCGCTGGATCTTTGTGACCATTACAAATAATCGTCTGAGCAACAGCAAAATCTACATTAATGGT

CGCCTGATCAACGAAGAAAGCATTAGCGATCTGGGTAATATCCATGCCAGCAACAACATTATGTTTAAACTGGAT
GGTTGCCGTGATCCGCATCGTTATATCTGGATTAAATACTTTAACCTGTTTGACAAAGAGCTGAACAAGAAAGAA
ATTAAAGATCTGTACGACAACCAGAGCAATAGCGGTATTCTGAAAGATTTCTGGGGTGATTATCTGCAGTATGAC
AAACCGTATTATATGCTGAATCTGTATGACCCGAATAAGTATCTGGATGTGAATAATGTTGGCATCCGTGGCTAT
ATGTATCTGAAAGGTCCGCGTGGTCGTATTGTGACCACCAACATTTATCTGAATAGCACCCTGTATATGGGCACC
AAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAATAATGATCGCGTGTATATTAAC
GTGGTGGTGAAGAATAAAGAATATCGCCTGGCAACCAATGCAAGCCAGGCAGGCGTTGAAAAAATTCTGAGCGCA
GTTGAAATCCCGGATGTTGGTAATCTGAGCCAGGTTGTTGTGATGAAAAGCGAAAATGATCAGGGCATTCGCAAC
AAGTGTAAAATGAATCTGCAAGACAATAACGGCAACGATATTGGCTTTATCGGCTTTCACCAGTTTAATAACATT
GCAAAACTGGTGGCCAGCAACTGGTATAACCGTCAGATTGGTAAAGCAAGCCGTACCTTTGGTTGTAGCTGGGAA
TTTATCCCGGTTGATGATGGTTGGGGTGAAAGCAGCCTGGAAAATCTGTATTTCCAGGGTGCCAGTCATCATCAC
CACCATCACCATCACTGA

SEQ ID NO: 26 - rBoNT/FA(0) (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAFQIMDNVWIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMIKLFKRINSKPAGQILLEEIKNAIPYLGNSYTQEEQFTTNNRTVSFNVKLANGNIVQQM
ANLIIWGPGPDLTTNKTGGIIYSPYQSMEATPYKDGFGSIMTVEFSPEYATAFNDISIASHSPSLFIKDPALILM
HQLIYVLHGLYGTYITEYKITPNVVQSYMKVTKPITSAEFLTFGGRDRNIVPQSIQSQLYNKVLSDYKRIASRLN
KVNTATALINIDEFKNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLLDDSIYTEVDGFNIGALSINYQGQNIGSDINSIKKLQGQGVVSRVVRLCSNSNTKNSLCITVNNRDLFFIA
SQESYGENTINTYKEIDDTTTLDPSFEDILDKVILNFNEQVIPQMPNRNVSTDIQKDNYIPKYDYNRTDIIDSYE
VGRNYNTFFYLNAQKFSPNESNITLTSSFDTGLLEGSKVYTFFSSDFINNINKPVQALLFIEWVKQVIRDFTTEA
TKTSTVDKLKDISLVVPYIGLALNIGDEIYKQHFAEAVELVGAGLLLEFSPEFLIPTLLIFTIKGYLTGSIRDKD
KIIKTLDNALNVRDQKWKELYRWVVSKWLTTINTQFNKRKEQMYKALKNQATAIKKIIENKYNNYTTDEKSKIDS
SYNINEIERTLNEKINLAMKNIEQFITESSIAYLINIINNETIQKLKSYDDLVRRYLLGYIRNHSSILGNSVEEL
NSKVNNHLDNGIPFELSSYTNDSLLIRYFNKNYGELKYNCILNIKYEMDRDKLVDSSGYRSRINIGTGVKFSEID
KNQVQLSNLESSKIEVILNNGVIYNSMYENFSTSFWIRIPKYFRNINNEYKIISCMQNNSGWEVSLNFSNMNSKI
IWTLQDTEGIKKTVVFQYTQNINISDYINRWIFVTITNNRLSNSKIYINGRLINEESISDLGNIHASNNIMFKLD
GCRDPHRYIWIKYFNLFDKELNKKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYLDVNNVGIRGY
MYLKGPRGRIVTTNIYLNSTLYMGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSA
VEIPDVGNLSQVVVMKSENDQGIRNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIGKASRTFGCSWE
FIPVDDGWGESSLENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 27 - rLH$_N$/FA (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTTATATCCGTCCGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTGTGGATTATTCCGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATTGATCCGAGCCTGTTTAATCCGCCTGTTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG
AATTATCTGAGCACCAACACCGAGAAAAACAAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAATAGC
AAACCGGCAGGTCAGATTCTGCTGGAAGAAATCAAAAATGCAATTCCGTATCTGGGCAACAGCTATACCCAAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCGTGAGCTTTAATGTTAAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAAATCTGATTATTTGGGGTCCGGGTCCTGATCTGACCACAAATAAAACCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATTATGACCGTGGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTTAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CATGAACTGATTCATGTTCTGCATGGTCTGTATGGCACCTATATTACCGAATACAAAATTACCCCGAATGTGGTG
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAAACCGATTACCAGCGCAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCGTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTCAGAGCCAGCTGTATAACAAAGTTCTGAGCGATTATAAACGTATTGCCAGCCGTCTGAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCACTGATCAACATCGATGAATTCAAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAGTTTGCC
AAAGATAGCAATGGTGTGTATAGCGTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTCAACCTGGCCTATGAGTTTAAAATCAAAACCCGTCTGGGTTATCTGGCCGAAAATTTTGGTCCGTTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCATTTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCACTGAGCATTAACTAT
CAGGGTCAGAATATTGGCAGCGATATCAACAGCATCAAAAAACTGCAAGGTCAGGGTGTTGTTAGCCGTGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATAGCAATACCAAAAACAGCCTGTGCATTACCGTTAATAATCGCGACCTGTTTTTTATCGCA
AGCCAAGAAAGCTATGGCGAGAATACCATTAACACCTATAAAGAGATTGACGATACCACCACACTGGATCCGAGC
TTTGAAGATATTCTGGATAAAGTGATCCTGAACTTCAACGAACAGGTTATTCCGCAGATGCCGAATCGTAATGTT
AGCACCGATATTCAGAAAGACAACTACATCCCGAAATACGATTATAACCGCACCGACATTATCGATAGCTATGAA
GTTGGTCGCAACTACAACACCTTTTTCTATCTGAATGCCCAGAAATTTAGCCCGAACGAAAGCAATATTACCCTG
ACCAGCAGCTTTGATACAGGTCTGTTAGAAGGTAGCAAAGTGTATACCTTTTTCAGCAGCGATTTCATTAACAAC
ATCAACAAACCGGTTCAGGCCCTGCTGTTTATTGAATGGGTTAAACAGGTGATTCGCGATTTTACCACCGAAGCA
ACCAAAACCTCAACCGTTGATAAACTGAAAGATATTAGCCTGGTGGTGCCGTATATTGGTCTGGCACTGAATATT

GGTGATGAGATCTACAAACAGCATTTTGCAGAAGCAGTTGAACTGGTTGGTGCAGGTCTGCTGCTGGAATTTTCA
CCGGAATTTCTTATTCCGACGCTGCTGATTTTTACCATCAAAGGTTATCTGACCGGTAGCATTCGCGATAAAGAC
AAAATCATTAAAACCCTGGATAACGCCCTGAATGTTCGTGATCAGAAATGGAAAGAACTGTATCGTTGGGTTGTT
AGCAAATGGCTGACCACCATTAATACGCAGTTCAACAAACGCAAAGAACAAATGTACAAAGCCCTGAAAAATCAG
GCCACCGCCATTAAAAAGATCATCGAGAACAAATATAACAACTATACCACCGATGAAAAAAGCAAGATCGATAGC
AGCTATAACATCAACGAAATTGAACGCACCCTGAACGAAAAAATCAATCTGGCCATGAAAAACATCGAGCAGTTT
ATTACAGAAAGCAGCATTGCCTACCTGATCAATATCATCAACAACGAAACCATTCAGAAACTGAAAAGCTATGAT
GACCTGGTTCGTCGTTATCTGCTGGGTTATATTCGTAATCATAGCAGCATTCTGGGCAATAGCGTTGAAGAACTG
AATTCCAAAGTGAACAACCATCTGGATAATGGCATTCCGTTTGAACTGAGCAGTTATACCAATGATAGCCTGCTG
ATCCGCTACTTCAATAAAAACTATGGCGAAGAGAACCTGTATTTCCAGGGTGCCAGTCATCATCACCACCATCAC
CATCACTGA

SEQ ID NO: 28 - rLH$_N$/FA (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAFQIMDNVWIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMIKLFKRINSKPAGQILLEEIKNAIPYLGNSYTQEEQFTTNNRTVSFNVKLANGNIVQQM
ANLIIWGPGPDLTTNKTGGIIYSPYQSMEATPYKDGFGSIMTVEFSPEYATAFNDISIASHSPSLFIKDPALILM
HELIHVLHGLYGTYITEYKITPNVVQSYMKVTKPITSAEFLTFGGRDRNIVPQSIQSQLYNKVLSDYKRIASRLN
KVNTATALINIDEFKNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLLDDSIYTEVDGFNIGALSINYQGQNIGSDINSIKKLQGQGVVSRVVRLCSNSNTKNSLCITVNNRDLFFIA
SQESYGENTINTYKEIDDTTTLDPSFEDILDKVILNFNEQVIPQMPNRNVSTDIQKDNYIPKYDYNRTDIIDSYE
VGRNYNTFFYLNAQKFSPNESNITLTSSFDTGLLEGSKVYTFFSSDFINNINKPVQALLFIEWVKQVIRDFTTEA
TKTSTVDKLKDISLVVPYIGLALNIGDEIYKQHFAEAVELVGAGLLLEFSPEFLIPTLLIFTIKGYLTGSIRDKD
KIIKTLDNALNVRDQKWKELYRWVVSKWLTTINTQFNKRKEQMYKALKNQATAIKKIIENKYNNYTTDEKSKIDS
SYNINEIERTLNEKINLAMKNIEQFITESSIAYLINIINNETIQKLKSYDDLVRRYLLGYIRNHSSILGNSVEEL
NSKVNNHLDNGIPFELSSYTNDSLLIRYFNKNYGEENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 29 - rH$_C$/FA (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCTGAAGTATAACTGCATCCTGAACATCAAATATGAGATGGATCGTGATAAACTGGTTGATAGCAGCGGTTAT
CGTAGCCGTATCAATATTGGCACCGGTGTGAAATTTAGCGAGATCGATAAAAATCAGGTGCAGCTGAGCAATCTG
GAAAGCAGCAAAATTGAAGTGATTCTGAATAACGGCGTGATCTACAATAGCATGTATGAAAACTTTTCGACCAGC
TTCTGGATTCGCATTCCGAAATACTTTCGCAACATCAACAACGAGTACAAGATTATCAGCTGTATGCAGAATAAT
AGCGGTTGGGAAGTTAGCCTGAATTTCAGCAATATGAACAGCAAAATCATTTGGACCCTGCAGGATACCGAAGGT
ATCAAAAAAACCGTTGTGTTTCAGTACACCCAGAACATTAACATCAGCGATTACATTAACCGCTGGATCTTTGTG
ACCATTACCAATAATCGTCTGAGCAACAGCAAGATCTATATTAACGGTCGCCTGATTAACGAAGAGAGCATTAGC
GATCTGGGTAATATTCATGCCAGCAACAACATCATGTTTAAACTGGATGGTTGTCGTGATCCGCATCGTTATATT
TGGATCAAATACTTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAACAAAAAAGAAATCAAAGACCTGTATGATAACCAGAGC
AATAGCGGCATTCTGAAAGATTTTTGGGGTGATTATCTGCAGTATGACAAACCGTATTACATGCTGAATCTGTAC
GATCCGAACAAATATCTGGATGTGAATAATGTGGGTATCCGTGGCTATATGTATCTGAAAGGTCCGCGTGGTCGT
ATTGTTACCACCAACATTTATCTGAATAGCACCCTGTATATGGGCACCAAATTCATCATTAAAAAGTATGCCAGC
GGCAACAAAGATAACATTGTGCGTAATAATGATCGCGTGTATATCAATGTGGTGGTGAAGAATAAAGAATATCGT
CTGGCCACCAATGCAAGCCAGGCAGGCGTTGAAAAAATTCTGAGCGCAGTTGAAATTCCGGATGTTGGTAATCTG
AGCCAGGTTGTTGTTATGAAAAGCGAAAATGATCAGGGCATTCGCAACAAATGCAAAATGAATCTGCAGGACAAT
AACGGCAACGATATTGGTTTTATTGGCTTCCACCAGTTCAACAACATTGCAAAACTGGTGGCGAGCAATTGGTAT
AATCGTCAGATTGGTAAAGCAAGCCGTACCTTTGGTTGTAGCTGGGAATTTATTCCGGTTGATGATGGTTGGGGT
GAAAGCAGCCTGGAAAATCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCATCACCACCATCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 30 - rH$_C$/FA (His 標籤)之多肽序列

MLKYNCILNIKYEMDRDKLVDSSGYRSRINIGTGVKFSEIDKNQVQLSNLESSKIEVILNNGVIYNSMYENFSTS
FWIRIPKYFRNINNEYKIISCMQNNSGWEVSLNFSNMNSKIIWTLQDTEGIKKTVVFQYTQNINISDYINRWIFV
TITNNRLSNSKIYINGRLINEESISDLGNIHASNNIMFKLDGCRDPHRYIWIKYFNLFDKELNKKEIKDLYDNQS
NSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYLDVNNVGIRGYMYLKGPRGRIVTTNIYLNSTLYMGTKFIIKKYAS
GNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSAVEIPDVGNLSQVVVMKSENDQGIRNKCKMNLQDN
NGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIGKASRTFGCSWEFIPVDDGWGESSLENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 31 - rLC/FA (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATGATGATCCGGTGAACGATAACACCATCATTTATATCCGTCCGCCT
TATTATGAAACCAGCAACACCTATTTCAAAGCCTTCCAGATTATGGATAACGTGTGGATTATTCCGGAACGTTAT
CGTCTGGGTATTGATCCGAGCCTGTTTAATCCGCCTGTTAGCCTGAAAGCAGGTAGTGATGGTTATTTTGATCCG

AATTATCTGAGCACCAACACCGAGAAAAACAAATACCTGCAGATTATGATCAAGCTGTTCAAACGCATTAATAGC
AAACCGGCAGGTCAGATTCTGCTGGAAGAAATCAAAAATGCAATTCCGTATCTGGGCAACAGCTATACCCAAGAA
GAACAGTTTACCACCAATAATCGTACCGTGAGCTTTAATGTTAAACTGGCCAATGGTAATATCGTTCAGCAGATG
GCAAATCTGATTATTTGGGGTCCGGGTCCTGATCTGACCACAAATAAAACCGGTGGTATCATCTATAGCCCGTAT
CAGAGCATGGAAGCAACCCCGTATAAAGATGGTTTTGGTAGCATTATGACCGTGGAATTTAGTCCGGAATATGCA
ACCGCCTTTAACGATATTTCAATTGCAAGCCATAGTCCGTCGCTGTTTATCAAAGATCCGGCACTGATTCTGATG
CATGAACTGATTCATGTTCTGCATGGTCTGTATGGCACCTATATTACCGAATACAAAATTACCCCGAATGTGGTG
CAGAGCTATATGAAAGTTACCAAACCGATTACCAGCGCAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCGTGATCGCAATATT
GTTCCGCAGAGCATTCAGAGCCAGCTGTATAACAAAGTTCTGAGCGATTATAAACGTATTGCCAGCCGTCTGAAT
AAAGTTAATACCGCAACCGCACTGATCAACATCGATGAATTCAAAAACCTGTACGAGTGGAAATACCAGTTTGCC
AAAGATAGCAATGGTGTGTATAGCGTGGATCTGAACAAATTTGAGCAGCTGTACAAAAAAATCTATAGCTTCACC
GAATTCAACCTGGCCTATGAGTTTAAAATCAAAACCCGTCTGGGTTATCTGGCCGAAAATTTTGGTCCGTTTTAT
CTGCCGAATCTGCTGGATGATAGCATTTATACCGAAGTGGATGGTTTTAACATTGGTGCACTGAGCATTAACTAT
CAGGGTCAGAATATTGGCAGCGATATCAACAGCATCAAAAAACTGCAAGGTCAGGGTGTTGTTAGCCGTGTTGTT
CGTCTGTGTAGCAATAGCGAAAATCTGTATTTTCAGGGTGCCAGTCATCATCACCACCATCACCATCACTGA

SEQ ID NO: 32 - rLC/FA (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYDDPVNDNTIIYIRPPYYETSNTYFKAFQIMDNVWIIPERYRLGIDPSLFNPPVSLKAGSDGYFDP
NYLSTNTEKNKYLQIMIKLFKRINSKPAGQILLEEIKNAIPYLGNSYTQEEQFTTNNRTVSFNVKLANGNIVQQM
ANLIIWGPGPDLTTNKTGGIIYSPYQSMEATPYKDGFGSIMTVEFSPEYATAFNDISIASHSPSLFIKDPALILM
HELIHVLHGLYGTYITEYKITPNVVQSYMKVTKPITSAEFLTFGGRDRNIVPQSIQSQLYNKVLSDYKRIASRLN
KVNTATALINIDEFKNLYEWKYQFAKDSNGVYSVDLNKFEQLYKKIYSFTEFNLAYEFKIKTRLGYLAENFGPFY
LPNLLDDSIYTEVDGFNIGALSINYQGQNIGSDINSIKKLQGQGVVSRVVRLCSNSENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 33 - rBoNT/F(0) (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAGCAAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCGCAACGTTTGGATTATTCCGGAACGTAAT
ACCATTGGCACCGATCCGAGCGATTTTGATCCGCCTGCAAGCCTGGAAAATGGTAGCAGCGCATATTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCACCATCAAACTGTTCAAACGCATTAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTCATCCGGTTACACGTACCACGAGCGTTAACATTAAAAGCAGCACCAATGTGAAGTCCAGCATTATT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCCGGATATTTTTGAAAATTCAAGCTATCCGGTGCGCAAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTGTATGATCCGTCAAATGATGGTTTTGGCAGCATTAACATTGTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATTAGCGGTGGCTATAATAGCAGCACCGAAAGTTTTATTGCAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACACCAGCTGATTTATGCACTGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTTACCTATAAAGAAACCATTAAAGTT
AAACAGGCACCGCTGATGATTGCGGAAAAACCGATTCGTCTGGAAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAAATCTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAATTGCAACCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCCTGAATATGATATCAACGAGTATAAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCGTGAACGAGAACAAATTTAACGAGATCTACAAAAAACTGTATAGC
TTCACCGAAATCGATCTGGCCAACAAATTCAAAGTGAAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCCGAACCTGCTTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
AATCGCGGTCAGAACATTAAACTGAACCCGAAAATTATCGATAGCATCCCGGATAAAGGCCTGGTTGAAAAAATT
GTGAAATTCTGCAAAAGCGTGATTCCGCGTAAAGGCACCAAAGCACCGCCTCGTCTGTGTATTCGTGTGAATAAT
CGTGAACTGTTTTTTGTTGCAAGCGAGAGCAGCTATAACGAGAATGATATTAACACCCCGAAAGAGATTGACGAT
ACCACCAATCTGAATAACAACTATCGCAACAATCTGGATGAAGTGATCCTGGATTATAACAGCGAAACCATTCCG
CAGATTAGCAATCAGACCCTGAATACCCTGGTTCAGGATGATAGCTATGTTCCGCGTTATGATAGCAATGGCACC
AGCGAAATTGAAGAACATAATGTGGTTGATCTGAACGTGTTCTTTTATCTGCATGCACAGAAAGTGCCGGAAGGT
GAAACCAATATTAGCCTGACCAGCAGCATTGATACCGCACTGAGCGAAGAAAGCCAGGTTTATACCTTTTTTAGC
AGCGAATTCATCAACACCATTAACAAACCGGTTCATGCAGCACTGTTTATTAGCTGGATTAATCAGGTGATTCGC
GATTTTACCACCGAAGCAACCCAGAAAAGCACCTTTGATAAAATTGCCGATATTAGTCTGGTGGTGCCGTATGTT
GGTCTGGCACTGAATATTGGTAATGAAGTGCAGAAAGAGAACTTTAAAGAAGCCTTCGAACTGTTAGGTGCCGGT
ATTCTGCTGGAATTTGTGCCGGAACTGCTGATTCCGACCATTCTGGTTTTTACCATTAAGAGCTTTATTGGCAGC
AGCGAGAACAAGAACAAAATCATTAAAGCCATCAACAACAGCCTGATGGAACGCGAAACCAAATGGAAAGAAATT
TACAGCTGGATTGTGAGCAATTGGCTGACCCGTATCAATACCCAGTTTAACAAACGCAAAGAACAAATGTATCAG
GCCCTGCAGAATCAGGTTGATGCAATTAAAACCGTGATCGAATACAAATACAACAACTATACCAGCGACGAACGT
AATCGCCTGGAAAGCGAATACAACATTAATAACATTCGCGAAGAACTGAACAAAAAAGTGAGCCTGGCAATGGAA
AACATCGAACGTTTTATTACCGAAAGCAGCATCTTCTACCTGATGAAACTGATTAACGAAGCCAAAGTTAGCAAA
CTGCGCGAATATGATGAAGGCGTTAAAGAATATCTGCTGGACTATATTAGCGAACATCGTAGCATTCTGGGTAAT
AGCGTTCAAGAGCTGAATGATCTGGTTACCAGCACACTGAATAATAGCATTCCGTTTGAACTGAGCAGCTACACC

AACGATAAAATCCTGATCCTGTACTTCAACAAACTGTACAAGAAGATCAAGGACAACAGCATACTGGATATGCGC
TATGAAAACAACAAGTTCATTGATATCAGCGGCTATGGTAGCAACATTAGCATTAATGGTGATGTGTATATCTAC
AGCACCAACCGCAATCAGTTTGGTATTTATAGCAGCAAACCGAGCGAAGTTAATATTGCGCAGAATAACGATATC
ATCTACAACGGTCGCTATCAGAACTTTAGCATTAGCTTTTGGGTTCGCATTCCGAAATACTTTAACAAGGTGAAC
CTGAACAACGAGTACACCATTATTGATTGCATTCGCAATAATAACAGCGGCTGGAAAATCAGCCTGAACTATAAC
AAAATTATCTGGACCCTGCAGGATACCGCAGGTAATAATCAGAAACTGGTGTTTAACTACACCCAGATGATTAGC
ATCAGCGACTATATCAACAAATGGATCTTTGTGACCATTACCAACAATCGTCTGGGTAACAGCCGCATTTATATC
AATGGCAATCTGATCGACGAAAAAAGCATTTCAAATCTGGGCGATATTCACGTGAGCGATAACATTCTGTTCAAA
ATTGTTGGCTGCAACGATACCCGTTATGTTGGTATTCGTTACTTCAAAGTGTTTGATACGGAACTGGGCAAAACG
GAAATTGAAACCCTGTATAGTGATGAACCGGATCCGAGCATTCTGAAAGATTTTTGGGGTAATTATCTGCTGTAC
AACAAACGCTACTATCTGCTGAACCTGCTGCGTACCGATAAAAGCATTACACAGAATAGCAACTTTCTGAACATC
AATCAGCAGCGTGGTGTTTATCAGAAACCGAACATTTTTAGCAACACCCGTCTGTATACCGGTGTGGAAGTTATT
ATTCGTAAAAACGGTAGCACCGATATCAGCAACACCGATAACTTTGTGCGTAAAAATGACCTGGCCTATATTAAC
GTTGTTGATCGTGATGTTGAGTATCGTCTGTATGCGGATATTAGCATTGCCAAACCGGAAAAGATTATCAAACTG
ATCCGTACCAGCAACAGCAATAATTCACTGGGTCAGATTATCGTGATGGACAGCATTGGTAACAATTGCACCATG
AATTTCCAGAACAATAACGGTGGTAATATTGGCCTGCTGGGCTTTCATAGCAATAATCTGGTTGCAAGCAGCTGG
TATTACAACAACATCCGTAAAAATACCAGCAGTAATGGTTGCTTTTGGAGCTTTATCAGTAAAGAACATGGCTGG
CAAGAAAACGAGAACCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 34 - rBoNT/F(0) (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNVWIIPERNTIGTDPSDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHQLIYALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKGLVEKIVKFCKSVIPRKGTKAPPRLCIRVNN
RELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNNYRNNLDEVILDYNSETIPQISNQTLNTLVQDDSYVPRYDSNGT
SEIEEHNVVDLNVFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIGS
SENKNKIIKAINNSLMERETKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNQVDAIKTVIEYKYNNYTSDER
NRLESEYNINNIREELNKKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNNSIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGDVYIY
STNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFWVRIPKYFNKVNLNNEYTIIDCIRNNNSGWKISLNYN
KIIWTLQDTAGNNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTITNNRLGNSRIYINGNLIDEKSISNLGDIHVSDNILFK
IVGCNDTRYVGIRYFKVFDTELGKTEIETLYSDEPDPSILKDFWGNYLLYNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNI
NQQRGVYQKPNIFSNTRLYTGVEVIIRKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIIKL
IRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNIGLLGFHSNNLVASSWYYNNIRKNTSSNGCFWSFISKEHGW
QENENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 35 - rL$_H$N/F (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAGCAAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCGCAACGTTTGGATTATTCCGGAACGTAAT
ACCATTGGCACCGATCCGAGCGATTTTGATCCGCCTGCAAGCCTGGAAAATGGTAGCAGCGCATATTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCACCATCAAACTGTTCAAACGCATTAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTCATCCGGTTACACGTACCACGAGCGTTAACATTAAAAGCAGCACCAATGTGAAGTCCAGCATTATT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCCGGATATTTTTGAAAATTCAAGCTATCCGGTGCGCAAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTGTATGATCCGTCAAATGATGGTTTTGGCAGCATTAACATTGTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATTAGCGGTGGCTATAATAGCAGCACCGAAAGTTTTATTGCAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACATGAACTGATTCATGCACTGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTTACCTATAAAGAAACCATTAAAGTT
AAACAGGCACCGCTGATGATTGCGGAAAAACCGATTCGTCTGGAAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAAATCTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAATTGCAACCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCCTGAATATGATATCAACGAGTATAAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCGTGAACGAGAACAAATTTAACGAGATCTACAAAAAACTGTATAGC
TTCACCGAAATCGATCTGGCCAACAAATTCAAAGTGAAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCCGAACCTGCTTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
AATCGCGGTCAGAACATTAAACTGAACCCGAAAATTATCGATAGCATCCCGGATAAAGGCCTGGTTGAAAAAATT
GTGAAATTCTGCAAAAGCGTGATTCCGCGTAAAGGCACCAAAGCACCGCCTCGTCTGTGTATTCGTGTGAATAAT
CGTGAACTGTTTTTTGTTGCAAGCGAGAGCAGCTATAACGAGAATGATATTAACACCCCGAAAGAGATTGACGAT

ACCACCAATCTGAATAACAACTATCGCAACAATCTGGATGAAGTGATCCTGGATTATAACAGCGAAACCATTCCG
CAGATTAGCAATCAGACCCTGAATACCCTGGTTCAGGATGATAGCTATGTTCCGCGTTATGATAGCAATGGCACC
AGCGAAATTGAAGAACATAATGTGGTTGATCTGAACGTGTTCTTTTATCTGCATGCACAGAAAGTGCCGGAAGGT
GAAACCAATATTAGCCTGACCAGCAGCATTGATACCGCACTGAGCGAAGAAAGCCAGGTTTATACCTTTTTTAGC
AGCGAATTCATCAACACCATTAACAAACCGGTTCATGCAGCACTGTTTATTAGCTGGATTAATCAGGTGATTCGC
GATTTTACCACCGAAGCAACCCAGAAAAGCACCTTTGATAAAATTGCCGATATTAGTCTGGTGGTGCCGTATGTT
GGTCTGGCACTGAATATTGGTAATGAAGTGCAGAAAGAGAACTTTAAAGAAGCCTTCGAACTGTTAGGTGCCGGT
ATTCTGCTGGAATTTGTGCCGGAACTGCTGATTCCGACCATTCTGGTTTTTACCATTAAGAGCTTTATTGGCAGC
AGCGAGAACAAGAACAAAATCATTAAAGCCATCAACAACAGCCTGATGGAACGCGAAACCAAATGGAAAGAAATT
TACAGCTGGATTGTGAGCAATTGGCTGACCCGTATCAATACCCAGTTTAACAAACGCAAAGAACAAATGTATCAG
GCCCTGCAGAATCAGGTTGATGCAATTAAAACCGTGATCGAATACAAATACAACAACTATACCAGCGACGAACGT
AATCGCCTGGAAAGCGAATACAACATTAATAACATTCGCGAAGAACTGAACAAAAAAGTGAGCCTGGCAATGGAA
AACATCGAACGTTTTATTACCGAAAGCAGCATCTTCTACCTGATGAAACTGATTAACGAAGCCAAAGTTAGCAAA
CTGCGCGAATATGATGAAGGCGTTAAAGAATATCTGCTGGACTATATTAGCGAACATCGTAGCATTCTGGGTAAT
AGCGTTCAAGAGCTGAATGATCTGGTTACCAGCACACTGAATAATAGCATTCCGTTTGAACTGAGCAGCTACACC
AACGATAAAATCCTGATCCTGTACTTCAACAAACTGTACAAGAAAGAAAACCTGTATTTTCAGGGTGCAAGCCAT
CATCACCACCATCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 36 - rL$_H$N/F (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNVWIIPERNTIGTDPSDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHELIHALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKGLVEKIVKFCKSVIPRKGTKAPPRLCIRVNN
RELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLNNNYRNNLDEVILDYNSETIPQISNQTLNTLVQDDSYVPRYDSNGT
SEIEEHNVVDLNVFFYLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELLIPTILVFTIKSFIGS
SENKNKIIKAINNSLMERETKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRKEQMYQALQNQVDAIKTVIEYKYNNYTSDER
NRLESEYNINNIREELNKKVSLAMENIERFITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGN
SVQELNDLVTSTLNNSIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 37 - rH$_C$/F (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATCAAGGATAACAGCATTCTGGATATGCGCTATGAGAACAACAAATTCATTGATATTAGCGGCTATGGCAGC
AACATTAGCATTAATGGTGATGTGTATATCTACAGCACCAACCGTAATCAGTTTGGCATTTATAGCAGCAAACCG
AGCGAAGTTAATATTGCCCAGAACAACGATATCATCTATAACGGTCGCTATCAGAACTTCAGCATTAGCTTTTGG
GTTCGCATTCCGAAATACTTCAATAAGGTGAACCTGAACAACGAGTATACCATCATTGATTGCATTCGCAATAAT
AACAGCGGCTGGAAAATTAGCCTGAACTACAACAAAATTATCTGGACCCTGCAGGATACCGCAGGTAATAATCAG
AAACTGGTGTTTAACTACACCCAGATGATTAGCATCAGCGACTATATCAACAAATGGATCTTTGTGACCATTACC
AATAATCGCCTGGGTAATAGCCGCATTTATATCAATGGTAACCTGATCGATGAGAAAAGCATTAGCAATCTGGGT
GATATTCATGTGAGCGATAACATCCTGTTTAAAATCGTGGGTTGTAACGATACCCGTTATGTTGGTATTCGCTAC
TTCAAAGTGTTTGATACCGAACTGGGTAAAACCGAAATTGAAACCCTGTATAGTGATGAACCGGATCCGAGCATT
CTGAAAGATTTTTGGGGTAATTATCTGCTGTACAACAAACGCTACTATCTGCTGAATCTGCTGCGTACCGATAAA
TCAATTACCCAGAATAGCAACTTCCTGAACATTAATCAGCAGCGTGGTGTTTATCAGAAACCGAACATTTTTAGC
AACACCCGTCTGTATACCGGTGTGGAAGTTATTATTCGTAAAAATGGCAGCACCGATATCAGCAACACCGATAAC
TTTGTTCGCAAAAATGATCTGGCGTATATCAACGTTGTTGATCGTGATGTTGAATATCGTCTGTATGCCGATATT
AGCATTGCCAAACCGGAAAAAATCATCAAACTGATCCGTACCAGCAACAGCAATAATTCACTGGGTCAGATTATT
GTGATGGATAGCATTGGTAATAACTGCACCATGAACTTTCAGAACAATAACGGTGGTAATATTGGTCTGCTGGGC
TTTCATAGTAATAATCTGGTTGCAAGCAGCTGGTATTATAACAACATCCGTAAAAATACCAGCAGCAATGGTTGC
TTTTGGAGCTTTATTAGCAAAGAACATGGCTGGCAAGAAAACGAGAATCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCAT
CACCACCATCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 38 - rH$_C$/F (His 標籤)之多肽序列

MIKDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGDVYIYSTNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFW
VRIPKYFNKVNLNNEYTIIDCIRNNNSGWKISLNYNKIIWTLQDTAGNNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTIT
NNRLGNSRIYINGNLIDEKSISNLGDIHVSDNILFKIVGCNDTRYVGIRYFKVFDTELGKTEIETLYSDEPDPSI
LKDFWGNYLLYNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNINQQRGVYQKPNIFSNTRLYTGVEVIIRKNGSTDISNTDN
FVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIIKLIRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNIGLLG
FHSNNLVASSWYYNNIRKNTSSNGCFWSFISKEHGWQENENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 39 - rLC/F (His 標籤)之核苷酸序列

ATGCCGGTTGTGATTAACAGCTTCAATTATAACGATCCGGTGAACGATGATACCATCCTGTATATGCAGATTCCG
TATGAAGAGAAAAGCAAAAAGTACTACAAAGCCTTTGAGATCATGCGCAACGTTTGGATTATTCCGGAACGTAAT
ACCATTGGCACCGATCCGAGCGATTTTGATCCGCCTGCAAGCCTGGAAAATGGTAGCAGCGCATATTATGATCCG
AATTATCTGACCACCGATGCCGAAAAAGATCGTTATCTGAAAACCACCATCAAACTGTTCAAACGCATTAATAGC
AATCCGGCAGGCGAAGTTCTGCTGCAAGAAATTAGCTATGCAAAACCGTATCTGGGCAATGAACATACCCCGATT
AATGAATTTCATCCGGTTACACGTACCACGAGCGTTAACATTAAAAGCAGCACCAATGTGAAGTCCAGCATTATT
CTGAATCTGCTGGTTTTAGGTGCAGGTCCGGATATTTTTGAAAATTCAAGCTATCCGGTGCGCAAACTGATGGAT
AGCGGTGGTGTGTATGATCCGTCAAATGATGGTTTTGGCAGCATTAACATTGTGACCTTTAGTCCGGAATATGAA
TACACCTTCAACGATATTAGCGGTGGCTATAATAGCAGCACCGAAAGTTTTATTGCAGATCCGGCAATTAGCCTG
GCACATGAACTGATTCATGCACTGCATGGTCTGTATGGTGCACGTGGTGTTACCTATAAAGAAACCATTAAAGTT
AAACAGGCACCGCTGATGATTGCGGAAAAACCGATTCGTCTGGAAGAATTTCTGACCTTTGGTGGTCAGGATCTG
AACATTATTACCAGCGCAATGAAAGAGAAAATCTATAATAACCTGCTGGCCAACTATGAGAAAATTGCAACCCGT
CTGAGCCGTGTTAATAGCGCACCTCCTGAATATGATATCAACGAGTATAAAGACTATTTTCAGTGGAAATACGGC
CTGGATAAAAATGCAGATGGTAGCTATACCGTGAACGAGAACAAATTTAACGAGATCTACAAAAAACTGTATAGC
TTCACCGAAATCGATCTGGCCAACAAATTCAAAGTGAAATGCCGCAACACCTACTTCATCAAATATGGCTTTCTG
AAAGTTCCGAACCTGCTTGATGATGATATCTATACCGTTAGCGAAGGCTTTAACATTGGTAATCTGGCCGTTAAT
AATCGCGGTCAGAACATTAAACTGAACCCGAAAATTATCGATAGCATCCCGGATAAAGGCCTGGTTGAAAAAATT
GTGAAATTCTGCAAAAGCGAGAACCTGTATTTTCAGGGTGCAAGTCATCATCACCATCACCACCATCATTAA

SEQ ID NO: 40 - rLC/F (His 標籤)之多肽序列

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNVWIIPERNTIGTDPSDFDPPASLENGSSAYYDP
NYLTTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGNEHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSII
LNLLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVYDPSNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISL
AHELIHALHGLYGARGVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKFKVKCRNTYFIKYGFL
KVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKGLVEKIVKFCKSENLYFQGASHHHHHHHH

SEQ ID NO: 41 - Cationic rH$_C$/A (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATCATCAACACCAGCATTCTGAACCTGCGTTATGAAAGCAAACATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCCAGC
AAAATCAATATAGGCAGCAAGGTTAACTTCGACCCGATTGACAAAAATCAGATACAGCTGTTTAATCTGGAAAGC
AGCAAAATTGAGGTGATCCTGAAAAAAGCGATCGTGTATAATAGCATGTACGAGAATTTTTCGACCAGCTTTTGG
ATTCGCATCCCGAAATACTTTAACAAGATTAGCCTGAACAACGAGTATACCATCATTAACTGCATGGAAAACAAT
AGCGGTTGGAAAGTCAGCCTGAATTATGGCGAAATTATCTGGACCCTGCAGGATACCAAAGAAATCAAACAGCGT
GTGGTGTTCAAATACAGCCAGATGATTAATATCAGCGACTATATCAACCGCTGGATTTTTGTGACCATTACCAAT
AATCGGCTGAACAAGAGCAAGATCTATATTAACGGTCGTCTGATTGACCAGAAACCGATTAGTAATCTGGGTAAT
ATTCATGCGAGCAACAAAATCATGTTTAAACTGGATGGTTGCCGTGATACCCATCGTTATATTTGGATCAAATAC
TTCAACCTGTTCGATAAAGAGTTGAACGAAAAAGAAATTAAAGACCTGTACGATAACCAGAGCAATAGCGGCATA
CTGAAAGATTTTTGGGGAGATTATCTGCAGTATGACAAACCGTATTATATGCTGAATCTGTACGACCCGAATAAA
TACGTGGATGTTAATAATGTGGGCATCCGTGGTTATATGTACCTGAAAGGTCCGCGTGGTAGCGTTATGACCACA
AACATTTATCTGAATAGCAGCCTGTATCGCGGAACCAAATTCATCATTAAAAAGTATGCCAGCGGCAACAAGGAT
AATATTGTGCGTAATAATGATCGCGTGTACATTAACGTTGTGGTGAAGAATAAAGAATATCGCCTGGCAACCAAT
GCAAGCCAGGCAGGCGTTGAAAAAATTCTGAGTGCCCTGGAAATTCCGGATGTTGGTAATCTGAGCCAGGTTGTT
GTGATGAAAAGCAAAAACGATAAAGGCATCACCAACAAATGCAAGATGAATCTGCAGGACAATAACGGCAATGAT
ATTGGCTTCATTGGCTTTCACCAGTTTAACAACATTGCAAAACTGGTTGCGAGCAATTGGTATAATCGTCAGATT
GAACGTAGCAGTCGTACCCTGGGTTGTAGCTGGGAATTTATCCCTGTGGATGATGGTTGGGGTGAACGTCCGCTG
AAGCTTGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA

SEQ ID NO: 42 - Cationic rH$_C$/A (His 標籤)之多肽序列

MIINTSILNLRYESKHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKKAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNKISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTKEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNKSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNKIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGI
LKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDKGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPLKLAAALEHHHHHH

SEQ ID NO: 43 - rH$_C$/AB (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATTCTGAACAATATTATCCTGAACCTGCGTTACAAAGACAACAATCTGATCGATCTGAGCGGCTATGGTGCA
AAAGTTGAAGTCTACGACGGTGTCGAACTGAACGATAAAAACCAGTTCAAACTGACCTCATCGGCTAACTCAAAA
ATTCGTGTGACGCAGAACCAAAACATCATCTTCAACTCGGTCTTTCTGGACTTCAGCGTGTCTTTCTGGATTCGC
ATCCCGAAATATAAAAATGATGGCATCCAGAACTACATCCATAACGAATACACCATCATCAACTGTATGAAAAAC
AACAGTGGTTGGAAAATTTCCATCCGTGGCAACCGCATTATCTGGACCCTGATTGATATCAATGGTAAAACGAAA
AGCGTGTTTTTCGAATACAACATCCGTGAAGATATCTCTGAATACATCAATCGCTGGTTTTTCGTGACCATTACG
AACAATCTGAACAATGCGAAAATCTATATCAACGGCAAACTGGAAAGTAATACCGACATCAAAGATATTCGTGAA
GTTATCGCCAACGGTGAAATCATCTTCAAACTGGATGGCGACATCGATCGCACCCAGTTCATTTGGATGAAATAC
TTCTCCATCTTCAACACGGAACTGAGTCAGTCCAATATCGAAGAACGCTACAAAATCCAATCATACTCGGAATAC
CTGAAAGATTTCTGGGGTAACCCGCTGATGTACAACAAAGAATACTACATGTTCAACGCGGGCAACAAAAACTCA
TACATCAAACTGAAAAAAGATTCGCCGGTGGGTGAAATCCTGACCCGTAGCAAATACAACCAGAACTCTAAATAC
ATCAACTATCGCGATCTGTACATTGGCGAAAAATTTATTATCCGTCGCAAAAGCAACTCTCAGAGTATTAATGAT
GACATCGTGCGTAAAGAAGACTACATCTATCTGGATTTCTTTAATCTGAACCAAGAATGGCGCGTTTATACCTAC
AAATACTTCAAAAAAGAAGAAATGAAACTGTTCCTGGCCCCGATTTACGACAGCGATGAATTTTACAACACCATC
CAGATCAAAGAATACGATGAACAGCCGACGTATAGTTGCCAACTGCTGTTCAAAAAAGACGAAGAATCCACCGAT
GAAATTGGCCTGATTGGTATCCACCGTTTCTATGAAAGCGGTATCGTTTTCGAAGAATACAAAGATTACTTCTGT
ATCTCTAAATGGTATCTGAAAGAAGTCAAACGCAAACCGTACAACCTGAAACTGGGCTGCAACTGGCAATTTATC
CCGAAAGACGAAGGCTGGACCGAAAAGCTTGCGGCCGCACTCGAGCACCACCACCACCACCACTGA

SEQ ID NO: 44 - rH$_C$/AB (His 標籤)之多肽序列

MILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIR
IPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTIT
NNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEY
LKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSIND
DIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEMKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTD
EIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTEKLAAALEHHHHHH

SEQ ID NO: 45 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V H1253K (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAGGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAAT
AACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGAT
AACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTTCaAaCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTTTGGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCATCACCATCACCATT

SEQ ID NO: 46 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V H1253K (His 標籤)之多肽序列

MIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGI
LKDFWGDYLQYDKPYYMLNLVDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGFKQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPLHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 47 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAGGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAAT
AACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGAT
AACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTaCaAaCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTTTtGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCATCACCATCACCATTAA

SEQ ID NO: 48 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278F (His 標籤)之多肽序列

MIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGI
LKDFWGDYLQYDKPYYMLNLVDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGYKQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTFGCSWEFIPVDDGWGERPLHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 49 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His 標籤)之核苷酸序列

ATGATCATCAATACTAGCATTCTGAACCTGCGTTACGAGAGCAATCATCTGATTGATCTGAGCCGTTATGCAAGC
AAGATCAACATCGGTAGCAAGGTCAATTTTGACCCGATCGATAAGAACCAGATCCAGCTGTTTAATCTGGAATCG
AGCAAAATTGAGGTTATCCTGAAAAACGCCATTGTCTACAACTCCATGTACGAGAATTTCTCCACCAGCTTCTGG
ATTCGCATCCCGAAATACTTCAACAGCATTAGCCTGAACAACGAGTATACTATCATCAACTGTATGGAGAACAAC
AGCGGTTGGAAGGTGTCTCTGAACTATGGTGAGATCATTTGGACCTTGCAGGACACCCAAGAGATCAAGCAGCGC
GTCGTGTTCAAGTACTCTCAAATGATCAACATTTCCGATTACATTAATCGTTGGATCTTCGTGACCATTACGAAT
AACCGTCTGAATAACAGCAAGATTTACATCAATGGTCGCTTGATCGATCAGAAACCGATTAGCAACCTGGGTAAT
ATCCACGCAAGCAACAACATTATGTTCAAATTGGACGGTTGCCGCGATACCCATCGTTATATCTGGATCAAGTAT
TTCAACCTGTTTGATAAAGAACTGAATGAGAAGGAGATCAAAGATTTGTATGACAACCAATCTAACAGCGGCATT
TTGAAGGACTTCTGGGGCGATTATCTGCAATACGATAAGCCGTACTATATGCTGAACCTGgtTGATCCGAACAAA
TATGTGGATGTCAATAATGTGGGTATTCGTGGTTACATGTATTTGAAGGGTCCGCGTGGCAGCGTTATGACGACC
AACATTTACCTGAACTCTAGCCTGTACCGTGGTACGAAATTCATCATTAAGAAATATGCCAGCGGCAACAAAGAT
AACATTGTGCGTAATAACGATCGTGTCTACATCAACGTGGTCGTGAAGAATAAAGAGTACCGTCTGGCGACCAAC
GCTTCGCAGGCGGGTGTTGAGAAAATTCTGAGCGCGTTGGAGATCCCTGATGTCGGTAATCTGAGCCAAGTCGTG
GTTATGAAGAGCAAGAACGACCAGGGTATCACTAACAAGTGCAAGATGAACCTGCAAGACAACAATGGTAACGAC
ATCGGCTTTATTGGTTaCaAaCAGTTCAACAATATTGCTAAACTGGTAGCGAGCAATTGGTACAATCGTCAGATT
GAGCGCAGCAGCCGTACTcatGGCTGTAGCTGGGAGTTTATCCCGGTCGATGATGGTTGGGGCGAACGTCCGCTG
CACCATCACCATCACCAT

SEQ ID NO: 50 - rH$_C$/A 變異體 Y1117V F1252Y H1253K L1278H (His 標籤)之多肽序列

MIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFW
IRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITN
NRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGI
LKDFWGDYLQYDKPYYMLNLVDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKD
NIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGND
IGFIGYKQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTHGCSWEFIPVDDGWGERPLHHHHHH

SEQ ID NO: 51 - BoNT/A - UniProt P10845 之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNVGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLN
PPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGG
STIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELNLVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGY
GSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHELIHAGHRLYGIAINPN
RVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKV
LNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFT
GLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKALNDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEE
ITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFPNG
KKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSG
AVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAK
VNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQYNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKA
MININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLKDK
VNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNN
EYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTIT
NNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELN
EKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPR
GSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAK
LVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 52 - BoNT/B - UniProt P10844 之多肽序列

MPVTINNFNYNDPIDNNNIIMMEPPFARGTGRYYKAFKITDRIWIIPERYTFGYKPEDFN
KSSGIFNRDVCEYYDPDYLNTNDKKNIFLQTMIKLFNRIKSKPLGEKLLEMIINGIPYLG
DRRVPLEEFNTNIASVTVNKLISNPGEVERKKGIFANLIIFGPGPVLNENETIDIGIQNH
FASREGFGGIMQMKFCPEYVSVFNNVQENKGASIFNRRGYFSDPALILMHELIHVLHGLY
GIKVDDLPIVPNEKKFFMQSTDAIQAEELYTFGGQDPSIITPSTDKSIYDKVLQNFRGIV
DRLNKVLVCISDPNININIYKNKFKDKYKFVEDSEGKYSIDVESFDKLYKSLMFGFTETN
IAENYKIKTRASYFSDSLPPVKIKNLLDNEIYTIEEGFNISDKDMEKEYRGQNKAINKQA
YEEISKEHLAVYKIQMCKSVKAPGICIDVDNEDLFFIADKNSFSDDLSKNERIEYNTQSN
YIENDFPINELILDTDLISKIELPSENTESLTDFNVDVPVYEKQPAIKKIFTDENTIFQY
LYSQTFPLDIRDISLTSSFDDALLFSNKVYSFFSMDYIKTANKVVEAGLFAGWVKQIVND
FVIEANKSNTMDKIADISLIVPYIGLALNVGNETAKGNFENAFEIAGASILLEFIPELLI
PVVGAFLLESYIDNKNKIIKTIDNALTKRNEKWSDMYGLIVAQWLSTVNTQFYTIKEGMY
KALNYQAQALEEIIKYRYNIYSEKEKSNINIDFNDINSKLNEGINQAIDNINNFINGCSV
SYLMKKMIPLAVEKLLDFDNTLKKNLLNYIDENKLYLIGSAEYEKSKVNKYLKTIMPFDL
SIYTNDTILIEMFNKYNSEILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVELNDKNQFK
LTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNS
GWKISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYING
KLESNTDIKDIREVIANGEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSY
SEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKYINYRDLY
IGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEEKLFLAPISD
SDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCIS
KWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

SEQ ID NO: 53 - BoNT/C - UniProt P18640 之多肽序列

MPITINNFNYSDPVDNKNILYLDTHLNTLANEPEKAFRITGNIWVIPDRFSRNSNPNLNK
PPRVTSPKSGYYDPNYLSTDSDKDPFLKEIIKLFKRINSREIGEELIYRLSTDIPFPGNN
NTPINTFDFDVDFNSVDVKTRQGNNWVKTGSINPSVIITGPRENIIDPETSTFKLTNNTF

AAQEGFGALSIISISPRFMLTYSNATNDVGEGRFSKSEFCMDPILILMHELNHAMHNLYG
IAIPNDQTISSVTSNIFYSQYNVKLEYAEIYAFGGPTIDLIPKSARKYFEEKALDYYRSI
AKRLNSITTANPSSFNKYIGEYKQKLIRKYRFVVESSGEVTVNRNKFVELYNELTQIFTE
FNYAKIYNVQNRKIYLSNVYTPVTANILDDNVYDIQNGFNIPKSNLNVLFMGQNLSRNPA
LRKVNPENMLYLFTKFCHKAIDGRSLYNKTLDCRELLVKNTDLPFIGDISDVKTDIFLRK
DINEETEVIYYPDNVSVDQVILSKNTSEHGQLDLLYPSIDSESEILPGENQVFYDNRTQN
VDYLNSYYYLESQKLSDNVEDFTFTRSIEEALDNSAKVYTYFPTLANKVNAGVQGGLFLM
WANDVVEDFTTNILRKDTLDKISDVSAIIPYIGPALNISNSVRRGNFTEAFAVTGVTILL
EAFPEFTIPALGAFVIYSKVQERNEIIKTIDNCLEQRIKRWKDSYEWMMGTWLSRIITQF
NNISYQMYDSLNYQAGAIKAKIDLEYKKYSGSDKENIKSQVENLKNSLDVKISEAMNNIN
KFIRECSVTYLFKNMLPKVIDELNEFDRNTKAKLINLIDSHNIILVGEVDKLKAKVNNSF
QNTIPFNIFSYTNNSLLKDIINEYFNNINDSKILSLQNRKNTLVDTSGYNAEVSEEGDVQ
LNPIFPFDFKLGSSGEDRGKVIVTQNENIVYNSMYESFSISFWIRINKWVSNLPGYTIID
SVKNNSGWSIGIISNFLVFTLKQNEDSEQSINFSYDISNNAPGYNKWFFVTVTNNMMGNM
KIYINGKLIDTIKVKELTGINFSKTITFEINKIPDTGLITSDSDNINMWIRDFYIFAKEL
DGKDINILFNSLQYTNVVKDYWGNDLRYNKEYYMVNIDYLNRYMYANSRQIVFNTRRNNN
DFNEGYKIIIKRIRGNTNDTRVRGGDILYFDMTINNKAYNLFMKNETMYADNHSTEDIYA
IGLREQTKDINDNIIFQIQPMNNTYYYASQIFKSNFNGENISGICSIGTYRFRLGGDWYR
HNYLVPTVKQGNYASLLESTSTHWGFVPVSE

SEQ ID NO: 54 - BoNT/D - UniProt P19321 之多肽序列

MTWPVKDFNYSDPVNDNDILYLRIPQNKLITTPVKAFMITQNIWVIPERFSSDTNPSLSK
PPRPTSKYQSYYDPSYLSTDEQKDTFLKGIIKLFKRINERDIGKKLINYLVVGSPFMGDS
STPEDTFDFTRHTTNIAVEKFENGSWKVTNIITPSVLIFGPLPNILDYTASLTLQGQQSN
PSFEGFGTLSILKVAPEFLLTFSDVTSNQSSAVLGKSIFCMDPVIALMHELTHSLHQLYG
INIPSDKRIRPQVSEGFFSQDGPNVQFEELYTFGGLDVEIIPQIERSQLREKALGHYKDI
AKRLNNINKTIPSSWISNIDKYKKIFSEKYNFDKDNTGNFVVNIDKFNSLYSDLTNVMSE
VVYSSQYNVKNRTHYFSRHYLPVFANILDDNIYTIRDGFNLTNKGFNIENSGQNIERNPA
LQKLSSESVVDLFTKVCLRLTKNSRDDSTCIKVKNNRLPYVADKDSISQEIFENKIITDE
TNVQNYSDKFSLDESILDGQVPINPEIVDPLLPNVNMEPLNLPGEEIVFYDDITKYVDYL
NSYYYLESQKLSNNVENITLTTSVEEALGYSNKIYTFLPSLAEKVNKGVQAGLFLNWANE
VVEDFTTNIMKKDTLDKISDVSVIIPYIGPALNIGNSALRGNFNQAFATAGVAFLLEGFP
EFTIPALGVFTFYSSIQEREKIIKTIENCLEQRVKRWKDSYQWMVSNWLSRITTQFNHIN
YQMYDSLSYQADAIKAKIDLEYKKYSGSDKENIKSQVENLKNSLDVKISEAMNNINKFIR
ECSVTYLFKNMLPKVIDELNKFDLRTKTELINLIDSHNIILVGEVDRLKAKVNESFENTM
PFNIFSYTNNSLLKDIINEYFNSINDSKILSLQNKKNALVDTSGYNAEVRVGDNVQLNTI
YTNDFKLSSSGDKIIVNLNNNILYSAIYENSSVSFWIKISKDLTNSHNEYTIINSIEQNS
GWKLCIRNGNIEWILQDVNRKYKSLIFDYSESLSHTGYTNKWFFVTITNNIMGYMKLYIN
GELKQSQKIEDLDEVKLDKTIVFGIDENIDENQMLWIRDFNIFSKELSNEDINIVYEGQI
LRNVIKDYWGNPLKFDTEYYIINDNYIDRYIAPESNVLVLVQYPDRSKLYTGNPITIKSV
SDKNPYSRILNGDNIILHMLYNSRKYMIIRDTDTIYATQGGECSQNCVYALKLQSNLGNY
GIGIFSIKNIVSKNKYCSQIFSSFRENTMLLADIYKPWRFSFKNAYTPVAVTNYETKLLS
TSSFWKFISRDPGWVE

SEQ ID NO: 55 - BoNT/E - UniProt Q00496 之多肽序列

MPKINSFNYNDPVNDRTILYIKPGGCQEFYKSFNIMKNIWIIPERNVIGTTPQDFHPPTS
LKNGDSSYYDPNYLQSDEEKDRFLKIVTKIFNRINNNLSGGILLEELSKANPYLGNDNTP
DNQFHIGDASAVEIKFSNGSQDILLPNVIIMGAEPDLFETNSSNISLRNNYMPSNHRFGS
IAIVTFSPEYSFRFNDNCMNEFIQDPALTLMHELIHSLHGLYGAKGITTKYTITQKQNPL
ITNIRGTNIEEFLTFGGTDLNIITSAQSNDIYTNLLADYKKIASKLSKVQVSNPLLNPYK
DVFEAKYGLDKDASGIYSVNINKFNDIFKKLYSFTEFDLRTKFQVKCRQTYIGQYKYFKL
SNLLNDSIYNISEGYNINNLKVNFRGQNANLNPRIITPITGRGLVKKIIRFCKNIVSVKG
IRKSICIEINNGELFFVASENSYNDDNINTPKEIDDTVTSNNNYENDLDQVILNFNSESA

PGLSDEKLNLTIQNDAYIPKYDSNGTSDIEQHDVNELNVFFYLDAQKVPEGENNVNLTSS
IDTALLEQPKIYTFFSSEFINNVNKPVQAALFVSWIQQVLVDFTTEANQKSTVDKIADIS
IVVPYIGLALNIGNEAQKGNFKDALELLGAGILLEFEPELLIPTILVFTIKSFLGSSDNK
NKVIKAINNALKERDEKWKEVYSFIVSNWMTKINTQFNKRKEQMYQALQNQVNAIKTIIE
SKYNSYTLEEKNELTNKYDIKQIENELNQKVSIAMNNIDRFLTESSISYLMKIINEVKIN
KLREYDENVKTYLLNYIIQHGSILGESQQELNSMVTDTLNNSIPFKLSSYTDDKILISYF
NKFFKRIKSSSVLNMRYKNDKYVDTSGYDSNININGDVYKYPTNKNQFGIYNDKLSEVNI
SQNDYIIYDNKYKNFSISFWVRIPNYDNKIVNVNNEYTIINCMRDNNSGWKVSLNHNEII
WTFEDNRGINQKLAFNYGNANGISDYINKWIFVTITNDRLGDSKLYINGNLIDQKSILNL
GNIHVSDNILFKIVNCSYTRYIGIRYFNIFDKELDETEIQTLYSNEPNTNILKDFWGNYL
LYDKEYYLLNVLKPNNFIDRRKDSTLSINNIRSTILLANRLYSGIKVKIQRVNNSSTNDN
LVRKNDQVYINFVASKTHLFPLYADTATTNKEKTIKISSSGNRFNQVVVMNSVGNCTMNF
KNNNGNNIGLLGFKADTVVASTWYYTHMRDHTNSNGCFWNFISEEHGWQEK

SEQ ID NO: 56 - BoNT/F - UniProt A7GBG3 之多肽序列

MPVVINSFNYNDPVNDDTILYMQIPYEEKSKKYYKAFEIMRNVWIIPERNTIGTDPSDFD
PPASLENGSSAYYDPNYLTTDAEKDRYLKTTIKLFKRINSNPAGEVLLQEISYAKPYLGN
EHTPINEFHPVTRTTSVNIKSSTNVKSSIILNLLVLGAGPDIFENSSYPVRKLMDSGGVY
DPSNDGFGSINIVTFSPEYEYTFNDISGGYNSSTESFIADPAISLAHELIHALHGLYGAR
GVTYKETIKVKQAPLMIAEKPIRLEEFLTFGGQDLNIITSAMKEKIYNNLLANYEKIATR
LSRVNSAPPEYDINEYKDYFQWKYGLDKNADGSYTVNENKFNEIYKKLYSFTEIDLANKF
KVKCRNTYFIKYGFLKVPNLLDDDIYTVSEGFNIGNLAVNNRGQNIKLNPKIIDSIPDKG
LVEKIVKFCKSVIPRKGTKAPPRLCIRVNNRELFFVASESSYNENDINTPKEIDDTTNLN
NNYRNNLDEVILDYNSETIPQISNQTLNTLVQDDSYVPRYDSNGTSEIEEHNVVDLNVFF
YLHAQKVPEGETNISLTSSIDTALSEESQVYTFFSSEFINTINKPVHAALFISWINQVIR
DFTTEATQKSTFDKIADISLVVPYVGLALNIGNEVQKENFKEAFELLGAGILLEFVPELL
IPTILVFTIKSFIGSSENKNKIIKAINNSLMERETKWKEIYSWIVSNWLTRINTQFNKRK
EQMYQALQNQVDAIKTVIEYKYNNYTSDERNRLESEYNINNIREELNKKVSLAMENIERF
ITESSIFYLMKLINEAKVSKLREYDEGVKEYLLDYISEHRSILGNSVQELNDLVTSTLNN
SIPFELSSYTNDKILILYFNKLYKKIKDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGDVYIY
STNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDIIYNGRYQNFSISFWVRIPKYFNKVNLNNEYTIIDC
IRNNNSGWKISLNYNKIIWTLQDTAGNNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTITNNRLGN
SRIYINGNLIDEKSISNLGDIHVSDNILFKIVGCNDTRYVGIRYFKVFDTELGKTEIETL
YSDEPDPSILKDFWGNYLLYNKRYYLLNLLRTDKSITQNSNFLNINQQRGVYQKPNIFSN
TRLYTGVEVIIRKNGSTDISNTDNFVRKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEKIIKL
IRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMNFQNNNGGNIGLLGFHSNNLVASSWYYNNIRKNTS
SNGCFWSFISKEHGWQEN

SEQ ID NO: 57 - BoNT/G - UniProt Q60393 之多肽序列

MPVNIKXFNYNDPINNDDIIMMEPFNDPGPGTYYKAFRIIDRIWIVPERFTYGFQPDQFN
ASTGVFSKDVYEYYDPTYLKTDAEKDKFLKTMIKLFNRINSKPSGQRLLDMIVDAIPYLG
NASTPPDKFAANVANVSINKKIIQPGAEDQIKGLMTNLIIFGPGPVLSDNFTDSMIMNGH
SPISEGFGARMMIRFCPSCLNVFNNVQENKDTSIFSRRAYFADPALTLMHELIHVLHGLY
GIKISNLPITPNTKEFFMQHSDPVQAEELYTFGGHDPSVISPSTDMNIYNKALQNFQDIA
NRLNIVSSAQGSGIDISLYKQIYKNKYDFVEDPNGKYSVDKDKFDKLYKALMFGFTETNL
AGEYGIKTRYSYFSEYLPPIKTEKLLDNTIYTQNEGFNIASKNLKTEFNGQNKAVNKEAY
EEISLEHLVIYRIAMCKPVMYKNTGKSEQCIIVNNEDLFFIANKDSFSKDLAKAETIAYN
TQNNTIENNFSIDQLILDNDLSSGIDLPNENTEPFTNFDDIDIPVYIKQSALKKIFVDGD
SLFEYLHAQTFPSNIENLQLTNSLNDALRNNNKVYTFFSTNLVEKANTVVGASLFVNWVK
GVIDDFTSESTQKSTIDKVSDVSIIIPYIGPALNVGNETAKENFKNAFEIGGAAILMEFI
PELIVPIVGFFTLESYVGNKGHIIMTISNALKKRDQKWTDMYGLIVSQWLSTVNTQFYTI
KERMYNALNNQSQAIEKIIEDQYNRYSEEDKMNINIDFNDIDFKLNQSINLAINNIDDFI
NQCSISYLMNRMIPLAVKKLKDFDDNLKRDLLEYIDTNELYLLDEVNILKSKVNRHLKDS
IPFDLSLYTKDTILIQVFNNYISNISSNAILSLSYRGGRLIDSSGYGATMNVGSDVIFND
IGNGQFKLNNSENSNITAHQSKFVVYDSMFDNFSINFWVRTPKYNNNDIQTYLQNEYTII

SCIKNDSGWKVSIKGNRIIWTLIDVNAKSKSIFFEYSIKDNISDYINKWFSITITNDRLG
NANIYINGSLKKSEKILNLDRINSSNDIDFKLINCTDTTKFVWIKDFNIFGRELNATEVS
SLYWIQSSTNTLKDFWGNPLRYDTQYYLFNQGMQNIYIKYFSKASMGETAPRTNFNNAAI
NYQNLYLGLRFIIKKASNSRNINNDNIVREGDYIYLNIDNISDESYRVYVLVNSKEIQTQ
LFLAPINDDPTFYDVLQIKKYYEKTTYNCQILCEKDTKTFGLFGIGKFVKDYGYVWDTYD
NYFCISQWYLRRISENINKLRLGCNWQFIPVDEGWTE

SEQ ID NO: 58 - TeNT – UniProt P04958 之多肽序列

MPITINNFRYSDPVNNDTIIMMEPPYCKGLDIYYKAFKITDRIWIVPERYEFGTKPEDFN
PPSSLIEGASEYYDPNYLRTDSDKDRFLQTMVKLFNRIKNNVAGEALLDKIINAIPYLGN
SYSLLDKFDTNSNSVSFNLLEQDPSGATTKSAMLTNLIIFGPGPVLNKNEVRGIVLRVDN
KNYFPCRDGFGSIMQMAFCPEYVPTFDNVIENITSLTIGKSKYFQDPALLLMHELIHVLH
GLYGMQVSSHEIIPSKQEIYMQHTYPISAEELFTFGGQDANLISIDIKNDLYEKTLNDYK
AIANKLSQVTSCNDPNIDIDSYKQIYQQKYQFDKDSNGQYIVNEDKFQILYNSIMYGFTE
IELGKKFNIKTRLSYFSMNHDPVKIPNLLDDTIYNDTEGFNIESKDLKSEYKGQNMRVNT
NAFRNVDGSGLVSKLIGLCKKIIPPTNIRENLYNRTASLTDLGGELCIKIKNEDLTFIAE
KNSFSEEPFQDEIVSYNTKNKPLNFNYSLDKIIVDYNLQSKITLPNDRTTPVTKGIPYAP
EYKSNAASTIEIHNIDDNTIYQYLYAQKSPTTLQRITMTNSVDDALINSTKIYSYFPSVI
SKVNQGAQGILFLQWVRDIIDDFTNESSQKTTIDKISDVSTIVPYIGPALNIVKQGYEGN
FIGALETTGVVLLLEYIPEITLPVIAALSIAESSTQKEKIIKTIDNFLEKRYEKWIEVYK
LVKAKWLGTVNTQFQKRSYQMYRSLEYQVDAIKKIIDYEYKIYSGPDKEQIADEINNLKN
KLEEKANKAMININIFMRESSRSFLVNQMINEAKKQLLEFDTQSKNILMQYIKANSKFIG
ITELKKLESKINKVFSTPIPFSYSKNLDCWVDNEEDIDVILKKSTILNLDINNDIISDIS
GFNSSVITYPDAQLVPGINGKAIHLVNNESSEVIVHKAMDIEYNDMFNNFTVSFWLRVPK
VSASHLEQYGTNEYSIISSMKKHSLSIGSGWSVSLKGNNLIWTLKDSAGEVRQITFRDLP
DKFNAYLANKWVFITITNDRLSSANLYINGVLMGSAEITGLGAIREDNNITLKLDRCNNN
NQYVSIDKFRIFCKALNPKEIEKLYTSYLSITFLRDFWGNPLRYDTEYYLIPVASSSKDV
QLKNITDYMYLTNAPSYTNGKLNIYYRRLYNGLKFIIKRYTPNNEIDSFVKSGDFIKLYV
SYNNNEHIVGYPKDGNAFNNLDRILRVGYNAPGIPLYKKMEAVKLRDLKTYSVQLKLYDD
KNASLGLVGTHNGQIGNDPNRDILIASNWYFNHLKDKILGCDWYFVPTDEGWTND

SEQ ID NO: 59 - BoNT/X 之多肽序列

MKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRHSDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFTNNT
NDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSEKDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISSSIP
LPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVSNLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISNGEG
TLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVNIVNKFVKREFAPDPASTLMHELVHVTHNLYGIS
NRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEELLTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTLISE
RLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGNFKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSILVR
KHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEGFNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALRAFI
KICPRNGLLYNAIYRNSKNYLNNIDLEDKKTTSKTNVSYPCSLLNGCIEVENKDLFLISN
KDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDKLPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILERNEELY
EPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLEAQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNKVYSPF
KNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLRSIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIGPLLNI
GNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYVPEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNALDKRD
QKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTRLAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNIDDKAK
IKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEKFMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETKKTLDK
FIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRLNKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDYEVLNL
GAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIELADGRENKAIKIKGSENSTIKIAMNKYLRFSATDNF
SISFWIKHPKPTNLLNNGIEYTLVENFNQRGWKISIQDSKLIWYLRDHNNSIKIVTPDYI
AFNGWNLITITNNRSKGSIVYVNGSKIEEKDISSIWNTEVDDPIIFRLKNNRDTQAFTLL
DQFSIYRKELNQNEVVKLYNYYFNSNYIRDIWGNPLQYNKKYYLQTQDKPGKGLIREYWS
SFGYDYVILSDSKTITFPNNIRYGALYNGSKVLIKNSKKLDGLVRNKDFIQLEIDGYNMG
ISADRFNEDTNYIGTTYGTTHDLTTDFEIIQRQEKYRNYCQLKTPYNIFHKSGLMSTETS
KPTFHDYRDWVYSSAWYFQNYENLNLRKHTKTNWYFIPKDEGWDED

SEQ ID NO: 60 – 未經修飾 BoNT/A1 之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHEL
IHAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISLNNEYTIINCMENNSGWK
VSLNYGEIIWTLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHAS
NNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDV
NNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSS
RTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 61 – mrBoNT/AB(0)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDTFTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDS
TYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYSTDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESLEVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHQL
IYAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAYYEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYTEDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFK
INIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAANFNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQQYYLTFNFDNEPENISIENLSSDII
GQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTMFHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKDDFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPV
LGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALSKRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSMIPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYD
NRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIPFQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNILNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEV
YDGVELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTIINCMKNNSGW
KISIRGNRIIWTLIDINGKTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIAN
GEIIFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNAGNKNSYIKL
KKDSPVGEILTRSKYNQNSKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFK
KEEMKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEYKDYFCISKW
YLKEVKRKPYNLKLGCNWQFIPKDEGWTE

SEQ ID NO: 62 – mrBoNT/A(0)之多肽序列

MPFVNKQFNYKDPVNGVDIAYIKIPNAGQMQPVKAFKIHNKIWVIPERDT
FTNPEEGDLNPPPEAKQVPVSYYDSTYLSTDNEKDNYLKGVTKLFERIYS
TDLGRMLLTSIVRGIPFWGGSTIDTELKVIDTNCINVIQPDGSYRSEELN
LVIIGPSADIIQFECKSFGHEVLNLTRNGYGSTQYIRFSPDFTFGFEESL
EVDTNPLLGAGKFATDPAVTLAHQLIYAGHRLYGIAINPNRVFKVNTNAY
YEMSGLEVSFEELRTFGGHDAKFIDSLQENEFRLYYYNKFKDIASTLNKA
KSIVGTTASLQYMKNVFKEKYLLSEDTSGKFSVDKLKFDKLYKMLTEIYT
EDNFVKFFKVLNRKTYLNFDKAVFKINIVPKVNYTIYDGFNLRNTNLAAN
FNGQNTEINNMNFTKLKNFTGLFEFYKLLCVRGIITSKTKSLDKGYNKAL
NDLCIKVNNWDLFFSPSEDNFTNDLNKGEEITSDTNIEAAEENISLDLIQ
QYYLTFNFDNEPENISIENLSSDIIGQLELMPNIERFPNGKKYELDKYTM
FHYLRAQEFEHGKSRIALTNSVNEALLNPSRVYTFFSSDYVKKVNKATEA
AMFLGWVEQLVYDFTDETSEVSTTDKIADITIIIPYIGPALNIGNMLYKD
DFVGALIFSGAVILLEFIPEIAIPVLGTFALVSYIANKVLTVQTIDNALS
KRNEKWDEVYKYIVTNWLAKVNTQIDLIRKKMKEALENQAEATKAIINYQ
YNQYTEEEKNNINFNIDDLSSKLNESINKAMININKFLNQCSVSYLMNSM
IPYGVKRLEDFDASLKDALLKYIYDNRGTLIGQVDRLKDKVNNTLSTDIP

FQLSKYVDNQRLLSTFTEYIKNIINTSILNLRYESKHLIDLSRYASKINI
GSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVILKKAIVYNSMYENFSTSFWIRIP
KYFNKISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQDTKEIKQRVVFK
YSQMINISDYINRWIFVTITNNRLNKSKIYINGRLIDQKPISNLGNIHAS
NKIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDF
WGDYLQYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKGPRGSVMTTNIYL
NSSLYRGTKFIIKKYASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNASQA
GVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKNDKGITNKCKMNLQDNNGNDIGFI
GFHQFNNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 63 – BoNT/XB(0) (His 標籤)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
LNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDG VELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFN
SVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEY TIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDING
KTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNN LNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEI
IFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSN IEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYM
FNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQN SKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDI
VRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEE MKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYS
CQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVF EEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNW
QFIPKDEGWTEHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 64 – BoNT/XB(0)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
LNNIILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDG VELNDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFN
SVFLDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEY TIINCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDING
KTKSVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNN LNNAKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEI
IFKLDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSN IEERYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYM
FNAGNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQN SKYINYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDI
VRKEDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEE MKLFLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYS
CQLLFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVF EEYKDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNW
QFIPKDEGWTE

SEQ ID NO: 65 – BoNT/XB(0)變異體(His 標籤)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEILNN IILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVEL
NDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVF LDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTII
NCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTK SVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNN
AKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFK LDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEE
RYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNA GNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKY
INYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRK EDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEMKL
FLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQL LFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEY
KDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFI PKDEGWTEHHHHHHHHHH

SEQ ID NO: 66 – BoNT/XB(0)變異體之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEILNN IILNLRYKDNNLIDLSGYGAKVEVYDGVEL
NDKNQFKLTSSANSKIRVTQNQNIIFNSVF LDFSVSFWIRIPKYKNDGIQNYIHNEYTII
NCMKNNSGWKISIRGNRIIWTLIDINGKTK SVFFEYNIREDISEYINRWFFVTITNNLNN
AKIYINGKLESNTDIKDIREVIANGEIIFK LDGDIDRTQFIWMKYFSIFNTELSQSNIEE
RYKIQSYSEYLKDFWGNPLMYNKEYYMFNA GNKNSYIKLKKDSPVGEILTRSKYNQNSKY
INYRDLYIGEKFIIRRKSNSQSINDDIVRK EDYIYLDFFNLNQEWRVYTYKYFKKEEMKL
FLAPIYDSDEFYNTIQIKEYDEQPTYSCQL LFKKDEESTDEIGLIGIHRFYESGIVFEEY
KDYFCISKWYLKEVKRKPYNLKLGCNWQFI PKDEGWTE

SEQ ID NO: 67 – BoNT/XA(0)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLEVLFQGPLYNKTLDC IEVENKDLFLISNKDSLNDINLSEEKIKPE

TTVFFKDKLPPQDITLSNYDFTEANSIPSI SQQNILERNEELYEPIRNSLFEIKTIYVDK
LTTFHFLEAQNIDESIDSSKIRVELTDSVD EALSNPNKVYSPFKNMSNTINSIETGITST
YIFYQWLRSIVKDFSDETGKIDVIDKSSDT LAIVPYIGPLLNIGNDIRHGDFVGAIELAG
ITALLEYVPEFTIPILVGLEVIGGELAREQ VEAIVNNALDKRDQKWAEVYNITKAQWWGT
IHLQINTRLAHTYKALSRQANAIKMNMEFQ LANYKGNIDDKAKIKNAISETEILLNKSVE
QAMKNTEKFMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNL KNFDLETKKTLDKFIKEKEDILGTNLSSSL
RRKVSIRLNKNIAFDINDIPFSEFDDLINQ YKNEIEDYEVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDI
NIGSDIEIINTSILNLRYESNHLIDLSRYA SKINIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIE
VILKNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNS ISLNNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIW
TLQDTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWI FVTITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLG
NIHASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLF DKELNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYL
QYDKPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMY LKGPRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKY
ASGNKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLAT NASQAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKS
KNDQGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQF NNIAKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFI
PVDDGWGERPL

SEQ ID NO: 68 – BoNT/XA(0)變異體之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLEVLFQGPLYNKTLDC IEVENKDLFLISNKDSLNDINLSEEKIKPE
TTVFFKDKLPPQDITLSNYDFTEANSIPSI SQQNILERNEELYEPIRNSLFEIKTIYVDK
LTTFHFLEAQNIDESIDSSKIRVELTDSVD EALSNPNKVYSPFKNMSNTINSIETGITST
YIFYQWLRSIVKDFSDETGKIDVIDKSSDT LAIVPYIGPLLNIGNDIRHGDFVGAIELAG
ITALLEYVPEFTIPILVGLEVIGGELAREQ VEAIVNNALDKRDQKWAEVYNITKAQWWGT
IHLQINTRLAHTYKALSRQANAIKMNMEFQ LANYKGNIDDKAKIKNAISETEILLNKSVE
QAMKNTEKFMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNL KNFDLETKKTLDKFIKEKEDILGTNLSSSL
RRKVSIRLNKNIAFDINDIPFSEFDDLINQ YKNEIINTSILNLRYESNHLIDLSRYASKI
NIGSKVNFDPIDKNQIQLFNLESSKIEVIL KNAIVYNSMYENFSTSFWIRIPKYFNSISL
NNEYTIINCMENNSGWKVSLNYGEIIWTLQ DTQEIKQRVVFKYSQMINISDYINRWIFVT
ITNNRLNNSKIYINGRLIDQKPISNLGNIH ASNNIMFKLDGCRDTHRYIWIKYFNLFDKE
LNEKEIKDLYDNQSNSGILKDFWGDYLQYD KPYYMLNLYDPNKYVDVNNVGIRGYMYLKG
PRGSVMTTNIYLNSSLYRGTKFIIKKYASG NKDNIVRNNDRVYINVVVKNKEYRLATNAS
QAGVEKILSALEIPDVGNLSQVVVMKSKND QGITNKCKMNLQDNNGNDIGFIGFHQFNNI
AKLVASNWYNRQIERSSRTLGCSWEFIPVD DGWGERPL

SEQ ID NO: 69 – BoNT/XD(0)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEN
DSKILSLQNKKNALVDTSGYNAEVRVGDNV QLNTIYTNDFKLSSSGDKIIVNLNNNILYS
AIYENSSVSFWIKISKDLTNSHNEYTIINS IEQNSGWKLCIRNGNIEWILQDVNRKYKSL
IFDYSESLSHTGYTNKWFFVTITNNIMGYM KLYINGELKQSQKIEDLDEVKLDKTIVFGI

DENIDENQMLWIRDFNIFSKELSNEDINIV YEGQILRNVIKDYWGNPLKFDTEYYIINDN
YIDRYIAPESNVLVLVQYPDRSKLYTGNPI TIKSVSDKNPYSRILNGDNIILHMLYNSRK
YMIIRDTDTIYATQGGECSQNCVYALKLQS NLGNYGIGIFSIKNIVSKNKYCSQIFSSFR
ENTMLLADIYKPWRFSFKNAYTPVAVTNYE TKLLSTSSFWKFISRDPGWVE

SEQ ID NO: 70 – BoNT/XF(0)之多肽序列

MGSMKLEINKFNYNDPIDGINVITMRPPRH SDKINKGKGPFKAFQVIKNIWIVPERYNFT
NNTNDLNIPSEPIMEADAIYNPNYLNTPSE KDEFLQGVIKVLERIKSKPEGEKLLELISS
SIPLPLVSNGALTLSDNETIAYQENNNIVS NLQANLVIYGPGPDIANNATYGLYSTPISN
GEGTLSEVSFSPFYLKPFDESYGNYRSLVN IVNKFVKREFAPDPASTLMHQLVYVTHNLY
GISNRNFYYNFDTGKIETSRQQNSLIFEEL LTFGGIDSKAISSLIIKKIIETAKNNYTTL
ISERLNTVTVENDLLKYIKNKIPVQGRLGN FKLDTAEFEKKLNTILFVLNESNLAQRFSI
LVRKHYLKERPIDPIYVNILDDNSYSTLEG FNISSQGSNDFQGQLLESSYFEKIESNALR
AFIKICHKAIDGRSLYNKTLDCIEVENKDL FLISNKDSLNDINLSEEKIKPETTVFFKDK
LPPQDITLSNYDFTEANSIPSISQQNILER NEELYEPIRNSLFEIKTIYVDKLTTFHFLE
AQNIDESIDSSKIRVELTDSVDEALSNPNK VYSPFKNMSNTINSIETGITSTYIFYQWLR
SIVKDFSDETGKIDVIDKSSDTLAIVPYIG PLLNIGNDIRHGDFVGAIELAGITALLEYV
PEFTIPILVGLEVIGGELAREQVEAIVNNA LDKRDQKWAEVYNITKAQWWGTIHLQINTR
LAHTYKALSRQANAIKMNMEFQLANYKGNI DDKAKIKNAISETEILLNKSVEQAMKNTEK
FMIKLSNSYLTKEMIPKVQDNLKNFDLETK KTLDKFIKEKEDILGTNLSSSLRRKVSIRL
NKNIAFDINDIPFSEFDDLINQYKNEIEDY EVLNLGAEDGKIKDLSGTTSDINIGSDIEI
KDNSILDMRYENNKFIDISGYGSNISINGD VYIYSTNRNQFGIYSSKPSEVNIAQNNDII
YNGRYQNFSISFWVRIPKYFNKVNLNNEYT IIDCIRNNNSGWKISLNYNKIIWTLQDTAG
NNQKLVFNYTQMISISDYINKWIFVTITNN RLGNSRIYINGNLIDEKSISNLGDIHVSDN
ILFKIVGCNDTRYVGIRYFKVFDTELGKTE IETLYSDEPDPSILKDFWGNYLLYNKRYYL
LNLLRTDKSITQNSNFLNINQQRGVYQKPN IFSNTRLYTGVEVIIRKNGSTDISNTDNFV
RKNDLAYINVVDRDVEYRLYADISIAKPEK IIKLIRTSNSNNSLGQIIVMDSIGNNCTMN
FQNNNGGNIGLLGFKSNNLVASSWYYNNIR KNTSSNGCFWSFISKEHGWQEN

SEQ ID NO: 71 - C1 活化圈共通序列

Cys-(Xaa)$_a$-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-(Yaa)$_b$-Cys, wherein a = 1-10 and b = 4-15

SEQ ID NO: 72 - C1 活化圈

CHKAIDGRSLYNKTLDC

SEQ ID NO: 73 - C1 活化圈變異體

CHKAIEGRSLYNKTLDC

SEQ ID NO: 74 – rLC/A(0) (His 標籤)之多肽序列

MPFVNKQFNY KDPVNGVDIA YIKIPNAGQM QPVKAFKIHN KIWVIPERDT FTNPEEGDLN
PPPEAKQVPV SYYDSTYLST DNEKDNYLKG VTKLFERIYS TDLGRMLLTS IVRGIPFWGG
STIDTELKVI DTNCINVIQP DGSYRSEELN LVIIGPSADI IQFECKSFGH EVLNLTRNGY
GSTQYIRFSP DFTFGFEESL EVDTNPLLGA GKFATDPAVT LAHQLIYAGH RLYGIAINPN
RVFKVNTNAY YEMSGLEVSF EELRTFGGHD AKFIDSLQEN EFRLYYYNKF KDIASTLNKA
KSIVGTTASL QYMKNVFKEK YLLSEDTSGK FSVDKLKFDK LYKMLTEIYT EDNFVKFFKV
LNRKTYLNFD KAVFKINIVP KVNYTIYDGF NLRNTNLAAN FNGQNTEINN MNFTKLKNFT
GLFEENLYFQ GASHHHHHHH H

SEQ ID NO: 75 – rLH$_N$/A(0) (His 標籤)之多肽序列

MPFVNKQFNY KDPVNGVDIA YIKIPNAGQM QPVKAFKIHN KIWVIPERDT FTNPEEGDLN
PPPEAKQVPV SYYDSTYLST DNEKDNYLKG VTKLFERIYS TDLGRMLLTS IVRGIPFWGG
STIDTELKVI DTNCINVIQP DGSYRSEELN LVIIGPSADI IQFECKSFGH EVLNLTRNGY
GSTQYIRFSP DFTFGFEESL EVDTNPLLGA GKFATDPAVT LAHQLIYAGH RLYGIAINPN
RVFKVNTNAY YEMSGLEVSF EELRTFGGHD AKFIDSLQEN EFRLYYYNKF KDIASTLNKA
KSIVGTTASL QYMKNVFKEK YLLSEDTSGK FSVDKLKFDK LYKMLTEIYT EDNFVKFFKV
LNRKTYLNFD KAVFKINIVP KVNYTIYDGF NLRNTNLAAN FNGQNTEINN MNFTKLKNFT
GLFEFYKLLC VRGIITSKTK SLDKGYNKAL NDLCIKVNNW DLFFSPSEDN FTNDLNKGEE
ITSDTNIEAA EENISLDLIQ QYYLTFNFDN EPENISIENL SSDIIGQLEL MPNIERFPNG
KKYELDKYTM FHYLRAQEFE HGKSRIALTN SVNEALLNPS RVYTFFSSDY VKKVNKATEA
AMFLGWVEQL VYDFTDETSE VSTTDKIADI TIIIPYIGPA LNIGNMLYKD DFVGALIFSG
AVILLEFIPE IAIPVLGTFA LVSYIANKVL TVQTIDNALS KRNEKWDEVY KYIVTNWLAK
VNTQIDLIRK KMKEALENQA EATKAIINYQ YNQYTEEEKN NINFNIDDLS SKLNESINKA
MININKFLNQ CSVSYLMNSM IPYGVKRLED FDASLKDALL KYIYDNRGTL IGQVDRLKDK
VNNTLSTDIP FQLSKYVDNQ RLLSTENLYF QGASHHHHHH HH

SEQ ID NO: 76 – rLC/X(0)之多肽序列

MKLEINKFNY NDPIDGINVI TMRPPRHSDK INKGKGPFKA FQVIKNIWIV PERYNFTNNT
NDLNIPSEPI MEADAIYNPN YLNTPSEKDE FLQGVIKVLE RIKSKPEGEK LLELISSSIP
LPLVSNGALT LSDNETIAYQ ENNNIVSNLQ ANLVIYGPGP DIANNATYGL YSTPISNGEG
TLSEVSFSPF YLKPFDESYG NYRSLVNIVN KFVKREFAPD PASTLMHQLV YVTHNLYGIS
NRNFYYNFDT GKIETSRQQN SLIFEELLTF GGIDSKAISS LIIKKIIETA KNNYTTLISE
RLNTVTVEND LLKYIKNKIP VQGRLGNFKL DTAEFEKKLN TILFVLNESN LAQRFSILVR
KHYLKERPID PIYVNILDDN SYSTLEGFNI SSQGSNDFQG QLLESSYFEK IESNALRAFI
KIAPRNGLLY NAIYRNSK

SEQ ID NO: 77 – PreScission 蛋白酶位

LEVLFQGP

SEQ ID NO: 78 – C1 活化圈變異體 2

CHKAIDGRSLEVLFQGPLYNKTLDC

實施例

【0442】

實施例 1

BoNT/A(0)於活體外及活體內為非催化活性的

於活體外細胞系模式中試驗 BoNT/A(0) (SEQ ID NO: 2)之催化活性，其測量 SNAP25 (BoNT/A 目標 SNARE 蛋白)之切割。圖 1 顯示在人類神經元分析中，與野生型 BoNT/A (SEQ ID NO: 60)相反，BoNT/A(0)不切割 SNAP25。圖 2 在大鼠神經元分析中確認到此結果。

【0443】藉由確認的方式，使用 BoNT/A 及 BoNT/A(0)進行活體內 DAS 分析。藉由將 20μl 之調配於明膠磷酸鹽緩衝液的梭狀芽孢桿菌毒素注射到小鼠腓腸肌/比目魚肌複合肌群(gastrocnemius/soleus complex)中，然後使用 Aoki 的方法(Aoki KR, Toxicon 39: 1815-1820; 2001)評估趾外展分數(Digital Abduction Score)而進行 DAS 分析。於 DAS 分析，小鼠係藉由尾巴被短暫懸吊以誘發特徵性的驚嚇反應(圖 3A)，其中小鼠伸展其後肢並外展其後趾。注射梭狀芽孢桿菌神經毒素後，以五點量表將趾外展的變化程度進行評分(0=正常至 4=趾外展的最大減少-圖 3B)。此提供由神經毒素在神經肌肉會合處的活性所誘導的麻痺的功能量度。此外，在投予 7 日內評估小鼠的體重變化。此提供毒性及毒素自投予部位擴散的不希望的作用的量度。結果呈示於下表 1 中。

【0444】**表 1**.投予 BoNT/A(0)或 BoNT/A 後之 DAS 分數(24 小時後)及體重變化。

	DAS 分數	觀察到的體重變化
BoNT/A	4	有
BoNT/A(0)	0	無

【0445】此結果確認 BoNT/A(0)於活體內為非催化活性的且不會導致任何毒性症狀。如此，BoNT/A(0)為安全、實質上無毒性的治療劑。

【0446】

實施例 2

使用非催化活性的 BoNT 之慢性神經病變性疼痛(慢性壓迫性損傷(Chronic Constriction Injury；CCI)大鼠模式)的治療

[材料&方法]

如先前由 Bennett and Xie (1988), Pain, 33(1):87-107 所述，進行慢性壓迫性損傷(CCI)。於第-14 日，將成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(220-250 g)麻醉，然後暴露出左坐骨神經的一段，並在神經上放置四根鬆散的絲線結紮。於第 0 日(D0)，大鼠係經由足底(i.pl.)途徑注射而投予 BoNT/A (30 pg/kg)、BoNT/A (60 pg/kg)、BoNT/A(0) (60 pg/kg)或媒液(GPB) (n=10-11/組)，而陽性對照(加巴噴丁(100 mg/kg))經由口服(p.o.)途徑投予(n=8/組)。以加巴噴丁處理的動物係於處理後 1、2 及 4 h 進行試驗。經 BoNT/A、BoNT/A(0)或媒液處理的動物係於第 3、5 及 9 日進行試驗。在馮弗雷試驗中評估動物的機械敏感性。

【0447】

[結果]

實驗顯示藉由投予非催化活性的 BoNT (BoNT/A(0))，於同側腳掌的機械敏感性減輕(圖 4B)。此外，當與等效投劑的 BoNT/A 相比時，BoNT/A(0)於減輕機械敏感性更為有效。於較晚的時間點，BoNT/A(0)亦較加巴噴丁更為有效。為了確認敏感性降低係 BoNT/A(0)投予的結果，亦測試對側腳掌的機械敏感性。結果顯示，於不同條件下對側腳掌的機械敏感性差異並不顯著(圖 4C)。此外，作為 BoNT/A(0)的實質上

無毒性的確認，隨著時間經過的體重變化與投予媒液或加巴噴丁的大鼠等值(圖 4D)。此與在投予催化活性 BoNT/A 的大鼠中觀察到的變化相反，其在第 9 日有統計學上顯著的差異。

【0448】綜上所述，非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素令人驚訝地能夠減輕疼痛(例如，慢性神經病變性疼痛)，因而暗示此種神經毒素為適合的疼痛治療劑。

【0449】

實施例 3

使用非催化活性的 BoNT 之急性神經病變性疼痛(奧沙利鉑大鼠模式)的治療

[材料&方法]

藉由奧沙利鉑之腹腔內注射而誘導奧沙利鉑誘導的周圍感覺神經病變的實驗模式(Ling *et al* (2007), Pain, 128(3):225-234；Ling *et al* (2007), Toxicology, 20;234(3):176-84)。於第 0 日，成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(100-133 g)接受假處理(sham-treatment) (5%葡萄糖)或奧沙利鉑(10 mg/kg)之 i.p.注射。之後立即使經假處理的動物接受媒液之 i.pl.注射，而經奧沙利鉑處理的動物接受 BoNT/A(0) (1000 pg/kg)、BoNT/A (50 pg/kg)、BoNT/A (100 pg/kg)、BoNT/A (160 pg/kg)或媒液(GPB；n=10/組)之 i.pl.注射。於 D3，經由 p.o.途徑給予陽性對照度洛西汀(100 mg/kg)。於 D3 及 D5 評價動物的熱(冷)敏感性。

【0450】

[結果]

實驗顯示藉由投予非催化活性的 BoNT (BoNT/A(0))，於同側腳掌的冷敏感性減輕(圖 5B)。以 BoNT/A、BoNT/A(0)或媒液處理的各組中，對側腳掌的熱敏感性沒有差異(圖 5C)。

【0451】綜上所述，非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素令人驚訝地能夠減輕急性神經病變性疼痛，因而暗示此種神經毒素具有對於治療疼痛的通用應用。

【0452】

實施例 4

使用非催化活性的 BoNT 之慢性神經病變性疼痛(奧沙利鉑大鼠模式)的治療

[材料&方法]

於第-2 日(D-2)，成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(180-210 g)接受奧沙利鉑(10 mg/kg)之 i.p.注射(n=11-12/組)，然後於第 0 日經由 i.pl.途徑以 BoNT/A (100 pg/kg)、BoNT/A(0) (100 pg/kg)或媒液(GPB)處理。於 D3 對陽性對照投予普瑞巴林(n=12)。於第 3、6 及 9 日試驗動物的機械敏感性(馮弗雷試驗)及熱(冷)敏感性(冷板試驗)。

【0453】

[結果]

此實驗顯示藉由投予非催化活性的 BoNT (BoNT/A(0))，同側腳掌的機械敏感性(圖 6B)及冷敏感性(圖 6D)降低。

【0454】綜上所述，於不同化療誘導的疼痛模式中非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素令人驚訝地能夠減輕慢性神經病變性疼痛。

【0455】

實施例 5

使用非催化活性的 BoNT 之發炎性疼痛(UV-B 曬傷大鼠模式)的治療

[材料&方法]

在人類以及嚙齒動物模式中，紫外線(UV)B 輻射會導致機械性及熱的痛覺過敏兩者。成年雄性 Wistar 大鼠(180-210g)藉由 i.pl.注射被投予 BoNT/A (100 pg/kg)、BoNT/A(0) (100 pg/kg)或媒液(GPB；n=12/組)。24 小時後，將同側腳掌蹠面暴露於紫外光 B (UVB)輻射約 5 分鐘，接受 500 mJ/cm^2 的劑量。在 UVB 的 48 小時後及 BoNT/A、BoNT/A(0)或媒液注射的 72 小時後，於馮弗雷試驗中試驗動物的機械敏感性。另一組經 UVB 暴露的動物於 48 小時後注射陽性對照(吲哚美洒辛)並於注射後 1 小時於馮弗雷試驗中測試(n=12/組)。

【0456】

[結果]

實驗顯示藉由投予非催化活性的 BoNT (BoNT/A(0))，降低機械敏感性(圖 7B)。綜上所述，非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素令人驚訝地能夠減輕發炎性疼痛(例如，急性發炎性疼痛)，因而確認此種神經毒素具有對於治療疼痛的通用應用。

【0457】令人驚訝的發現非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素減輕發炎性疼痛，表示其發現在治療潛在的發炎性病況(例如包括治療發炎性病況的至少一種症狀，即相關的疼痛)中具有效用。如此，認為可相信非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素可用於治療發炎性病況。

【0458】

實施例 6

使用非催化活性的嵌合 BoNT 之發炎性疼痛(CFA 誘導的發炎性疼痛模式)的治療

[材料&方法]

BoNT 或媒液投劑之前，連續 3 天使用遞增力的分級馮弗雷細絲評量 70 隻成年雄性 C57/BL6 小鼠(22-26g)的腳掌縮回閾值(paw withdrawal threshold (PWT)，g)。最後 2 日的平均值被視為基線。在第 0 日，於氣體麻醉下，將 BoNT/XB (0.3 及 30 ng/kg)、BoNT/XB(0) (0.3 及 30 ng/kg)、BoNT/A (160 pg/kg)或媒液(840 µl/kg)注射至左後腳掌足底肉墊(n=10/組)。於第 2 日，CFA 注射之前，重新評估 PWT。然後於異氟烷(isoflurane)麻醉下，將 20 µL 固定體積的 CFA (1.5 mg/mL)注射至相同後腳掌。於第 3 日(CFA 後第 1 日)，PWT 評估前 1 小時，分配至吲哚美洒辛組的動物被口服投予吲哚美洒辛(10 mg/kg，n=9)。

【0459】

[結果]

實驗顯示包含非催化活性的 BoNT/X L 鏈及轉位域(BoNT/X LH_N)以及 BoNT/B 受體結合域 BoNT/X (H_C域)的非催化活性的嵌合 BoNT (BoNT/XB(0))於治療發炎性疼痛為有效的。更詳言之，圖 8 顯示在以 30 ng/kg 的劑量投予催化活性的 BoNT/XB 及非催化活性的 BoNT/XB(0)的小鼠中，CFA 誘導的發炎性疼痛後的機械敏感性降低。該敏感性的降低係與 BoNT/A 或陽性對照(吲哚美洒辛)的降低等值。

【0460】令人驚訝的發現 BoNT/XB(0)減輕發炎性疼痛，表示其發現在治療潛在的發炎性病況(例如包括治療發炎性病況的至少一種症狀，即相關的疼痛)中具有效用。如此，認為進一步證明非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素用於治療發炎性病況的可信度。

【0461】

實施例 7

使用非催化活性的嵌合 BoNT 之異位性皮膚炎的治療

暴露於卡泊三醇(Calcipotriol)前一日，皮下投予媒液或 BoNT/XB(0) (40 pg/小鼠、100 pg/小鼠或 400 pg/小鼠)於成年 C57/BL6 小鼠的背部中間部分。然後連續 5 日以卡泊三醇處理小鼠。研究結束時，使動物安樂死，收集背部皮膚，固定並處理以進行組織學分析。蘇木精及伊紅染色後，評估表皮厚度。進行免疫標識以顯明 CD45+細胞。

【0462】實驗顯示包含非催化活性的 BoNT/XL 鏈及轉位域(BoNT/X LH_N)以及 BoNT/B 受體結合域(H_C域)的非催化活性的嵌合 BoNT (BoNT/XB(0))於治療異位性皮膚炎(一典型的發炎性病況)為有效的。結果顯示，投予 BoNT/XB(0)後，皮膚厚度有改善。皮膚厚度為纖維化(對卡泊三醇的發炎反應)的指標，且在經 BoNT/XB(0)處理的動物中顯示出統計學上顯著的降低。此外，藉由經 BoNT/XB(0)處理的動物中 CD45 陽性細胞(CD45 在發炎細胞中轉導活化訊號)數量的減少證實 BoNT/XB(0)的抗發炎作用。

【0463】如此，得出的結論是 BoNT/XB(0)具有抗發炎特性，因此發現於治療發炎性病症的效用。

【0464】

實施例 8

在小鼠離體(*ex vivo*)模式中之膀胱疼痛及下泌尿道病症的治療

[材料及方法(小鼠膀胱神經分析)]

在人道地挑選小鼠後，將小鼠的整個骨盆區域解剖並放置在持續灌注緩衝溶液、以碳原充氣並保持在 35°C 的器官浴槽(organ bath)中。以縫合線綁住輸尿管，尿道及膀胱頂部係插入導管並以縫合線綁住。將尿道導管連接到輸液泵以允許填充膀胱，而連接到頂部導管的水栓係用於允許排出液體。將從膀胱露出之骨盆及腹下神經纖維解剖、切割並插入到一個抽吸玻璃電極中，以允許記錄在休息及刺激(膀胱填充以誘導膨脹)條

件下的神經活動(傳入性放電)。膀胱內壓從 0 至 50 mm 汞柱(Hg)緩慢增加，並記錄對應的神經活動。針對對照(PBS-磷酸鹽緩衝食鹽水)及 3pM 的每種多肽(重組 BoNT/A (rBoNT/A)；Dysport(全毒素)；從梭狀芽胞桿菌中單離的非複合 BoNT/A [nBoNT/A]、不含 H_C 域之催化活性的 BoNT/A L 鏈及轉位域[LH_N/A]、非催化活性的 BoNT/A [BoNT/A(0)]、或非催化活性的 BoNT/A L 鏈[LC/A(0)])繪製壓力反應曲線，計算曲線下面積(AUC)。對於每個狀況測試 4 至 9 個膀胱。AUC 係在使用單因子變異數分析後使用塔基多重比較檢定來進行統計學上的比較。

【0465】

[結果]

與對照(PBS)相比，催化活性 BoNT/A(重組、天然、複合的)及 LH_N/A 能夠顯著抑制傳入神經的活性。與所測試的催化活性的分子相比，非催化活性的形式的 BoNT/A (BoNT/A(0))及其輕鏈(LC/A(0))在抑制膀胱傳入神經之伸展誘導的激發(firing)方面顯示出更大的作用。此外，全長 BoNT/A(0)顯著比單獨的輕鏈更有效。

【0466】小鼠膀胱傳入神經分析允許測量膀胱膨脹期間的傳入神經激發及膀胱內壓。膀胱傳入神經傳遞包括疼痛在內的膀胱感覺，並受到膀胱內壓力的增加所刺激。使用的 50 mm 汞柱(Hg)對應於極度痛苦的刺激。這些數據顯示，發現在治療膀胱疼痛中 LH_N/A 具有效用，且非催化活性的 BoNT/A (BoNT/A(0))及單獨的輕鏈(LC/A(0))在更大程度上具有效用。

【0467】傳入神經涉及其他下泌尿道病症，諸如過動性膀胱(OAB)、膀胱疼痛症候群、間質性膀胱炎及逼尿肌過動(例如神經性逼尿肌過動-NDO)。傳入神經係與患有該病症的受試者所經歷的緊迫感的感覺症狀有關。不希望受理論束縛，該病症可與傳入超敏(hypersensitivity)有關，或者與傳入衝動的改變的中心閾值有關。例如，後者可解釋 OAB/NDO 的病理生理學，並可涉及對中樞抑制路徑的損傷或傳入神經的致敏化，這在 NDO 中特別可能發生。在此情況下，諸如神經生長因子(NGF)或腦衍生神經營養因子(BDNF)之神經營養因子的濃度可能會升高並影響感覺神經元，這亦會導致排尿反射的活化。此外，在中樞路徑損傷的情況下，功能性磁振造影(MRI)已顯示在 OAB 患者中，腦島(一個與 PAG(導水管周邊灰質，涉及控制排尿的中樞結構之一)連結的區域)中的傳訊可能會被改變，不連貫的激發閾值，導致緊迫感。因此，可相信減少膀胱傳入神經的活性將治療這些疾病中的每一種。

【0468】

實施例 9

在大鼠活體內模式中之膀胱疼痛及下泌尿道病症的治療

[材料及方法]

[動物模式]

基於以環磷醯胺(CYP)處理大鼠，而發展間質性膀胱炎(IC)/膀胱疼痛症候群(BPS)的慢性大鼠模式。為了誘導慢性膀胱炎，在第 0 天(D0)、D3 及 D6，將大鼠稱

重，並以 40 mg/kg 的劑量、以 5 mL/kg 的最終體積進行 CYP 的腹腔內(i.p.)注射。CYP 在食鹽水中新鮮製備，最終濃度為 8 mg/mL。對照大鼠在與 CYP 相同的實驗條件下接受生理食鹽水。並無發生嚴重的體重減輕。此模式顯示持久的內臟痛，其特徵為觸摸痛(對正常無害刺激的疼痛反應)及痛覺過敏(對有害刺激的反應增加)兩者。

【0469】

[馮弗雷分析法(Von Frey Assay)]

使用馮弗雷分析法評估內臟痛(參見 Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods Used to Evaluate Pain Behaviors in Rodents. Front Mol Neurosci. 2017;10:284. 2017 年 9 月 6 日公開 doi:10.3389/fnmol.2017.00284 及/或 Minett MS, Eijkelkamp N, Wood JN. Significant determinants of mouse pain behaviour [published correction appears in PLoS One. 2021 Jan 15;16(1):e0245813]. PLoS One. 2014;9(8):e104458. 2014 年 8 月 7 日公開 doi:10.1371/journal.pone.0104458)。應用包括對所有動物的單一實驗者測試在內的標準化條件以將基於行為的疼痛試驗變異性最小化。藉由以 5 秒之刺激間隔對靠近膀胱的下腹部施用一組 8 根力量增加之校準的馮弗雷細絲(1、2、4、6、8、10、15 及 26 g)，而以盲測法評估內臟痛。在試驗前，將每隻動物被設計用於機械刺激的腹部區域剃毛。在開始馮弗雷試驗之前，將動物放在提高的金屬絲網狀底板上、單獨的透明 Plexiglas 盒下並適應至少 30 分鐘。然後將細絲穿過網

狀底板而用足夠的力量施用 1-2 秒以使細絲略微彎曲。各細絲測試 3 次。注意刺激膀胱附近下腹部範圍內的不同區域以避免減敏。

【0470】如下所示地對各隻動物及各細絲的感覺接受性行為進行評分：

分數	行為
0	無反應
1	腹部收縮
2	踩踏或改變位置
3	以馮弗雷細絲刺激之部位的畏縮或腹部彎曲或舔舐

【0471】

[內臟痛]

感覺接受性參數之定義提供如下：

感覺接受性參數	表示	說明
感覺接受性閾值	g	馮弗雷力，其刺激被認為是疼痛的(得分 ≥1)。
感覺接受性分數	%	各細絲的最大反應%(在 3 個匯總施用中*)。
曲線下面積(AUC) 1-6 g -觸摸痛-	分數% x g	由對無痛(1 至 6 g)馮弗雷力繪製的感覺接受性分數%的曲線計算
曲線下面積(AUC) 6-26 g -痛覺過敏-		由對疼痛(6 至 26 g)馮弗雷力繪製的感覺接受性分數%的曲線計算

*例如，在指定的馮弗雷力下，對於第一次施用時分數為 1、第二次時為 1、第三次時為 2 的動物，其分數總和為 4。最大匯總分數為 9 (3+3+3)，匯總分數 4 等於最大反應的 44% (100 x 4/9)。

【0472】

[步驟準則設計]

進行以下步驟準則以評估非催化活性的嵌合 BoNT (BoNT/AB(0))對 CYP 誘導的 IC/BPS 慢性大鼠模式的效果，該嵌合 BoNT (BoNT/AB(0))包含非催化活性的 BoNT/A L 鏈及轉位域(BoNT/A(0) LH_N)以及 BoNT/B 受體結合域(H_C 域)。

【0473】

- 在 D-1，使大鼠適應單獨的 Plexiglas 盒(馮弗雷設置)至少 30 分鐘並適應馮弗雷細絲的施用，以降低新環境造成的壓力程度。
- 在 D0，在第一次注射 CYP 或食鹽水之前，進行馮弗雷試驗以獲得感覺接受性行為的基礎值。
- 在 D0、D3 及 D6，慢性膀胱炎被誘導以模擬 IC/BPS。
- 在 D7(開始治療前)，進行馮弗雷試驗以評估慢性膀胱炎誘導。
- 在 D8，藉由對膀胱投予 BoNT/AB(0)或食鹽水(對照)進行處理。
- 在 D10 及 D12，進行馮弗雷試驗以分析測試(BoNT/AB(0))或食鹽水對 CYP 誘導的慢性內臟痛的影響。

【0474】

[藥理治療]

在實驗之前，將動物隨機分配到治療組。設計隨機化以在各實驗日時每組至少有一隻動物，並為同一組的動物在馮弗雷室中分配不同的位置。

【0475】

[結果]

CYP 之作用的特徵在於較低的感覺接受性閾值以及與觸摸痛有關的感覺接受性分數增加(增加的 AUC 1-6 g)及與痛覺過敏有關的感覺接受性分數增加(即增加的

AUC 6-26 g)。以 BoNT/AB(0) (300pg/大鼠)治療顯著減輕內臟痛，例如可見於對應於處理後 2 天及 4 天，相對於食鹽水處理的 CYP 動物，在 D10 及 D12 時感覺接受性閾值增加，以及在 D10 及 D12 時觸摸痛及痛覺過敏 AUC 降低。

【0476】這些數據顯示，包含非催化活性的 BoNT/A L 鏈及轉位域(BoNT/A(0) LH_N)以及 BoNT/B 受體結合域(H_C 域)之非催化活性的嵌合 BoNT (BoNT/AB(0))，其在 IC/BPS 活體內模式中有效治療膀胱疼痛。這與實施例 8 的離體小鼠模式中 BoNT/A(0)在減少傳入神經激發中的作用一致。因此，得出的結論是，發現非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素在治療膀胱疼痛以及任何下泌尿道病症中具有效用，例如涉及疼痛及/或傳入神經的病症(例如，過動性膀胱(OAB)、膀胱疼痛症候群、間質性膀胱炎及逼尿肌過動)。

【0477】

條款：

1.一種於治療疼痛中使用之多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

2.一種治療疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀

芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

3.一種多肽在製造治療疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

4.如條款 1 之使用的多肽、如條款 2 之方法或如條款 3 之用途，其中該多肽不藉由下列任一者來治療疼痛：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

5.一種於治療發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

6.一種治療發炎性病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

7.一種多肽在製造治療發炎性病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀

芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。

8.如條款5之使用的多肽、如條款6之方法或如條款7之用途，其中該多肽不藉由下列任一者來治療發炎性病況：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

9.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不包含另外的催化活性域。

10.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽除了梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈、H_N域及/或H_C域之外，不包含治療或診斷劑(例如，共價或非共價聯結的治療或診斷劑)。

11.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不與另外的治療或診斷劑一起投予(例如，依序地或後續地)。

12.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈。

13.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈、H_N域及H_C域，其中該L鏈為非催化活性的。

14.如條款1至12中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及/或梭

狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成，其中當該多肽包含或實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈所組成時，該 L 鏈為非催化活性的。

15.如條款 1 至 12 或 14 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

16.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

17.如條款 1 至 12 或 14 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成，其中當該多肽包含或由梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈所組成時，該 L 鏈為非催化活性的。

18.如條款 1 至 12、15 或 17 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

19.如條款 1 至 13、14、16 或 17 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)

及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

20.如條款 1 至 12、14、15、17 或 18 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 H_N 域及 H_C 域兩者。

21.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不進一步包含非梭狀芽孢桿菌催化域。

22.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為慢性疼痛。

23.如條款 1 至 21 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為急性疼痛。

24.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為發炎性疼痛。

25.如條款 24 之使用的多肽、方法或用途，其中該發炎性疼痛係由下列所引起或與其有關：曬傷、UV 誘導的損傷、關節炎性病症、自體免疫疾病、結締組織病症、創傷、感染、神經炎、關節發炎或頭痛(較佳為肌肉/肌原性頭痛、血管性頭痛、高血壓頭痛、荷爾蒙頭痛、反彈性頭痛、慢性鼻竇炎頭痛、器質性頭痛、或癲癇發作性頭痛)。

26.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為神經病變性疼痛。

27.如條款 26 之使用的多肽、方法或用途，其中該神經病變性疼痛為(或由其引起或與其有關)：神經痛、傳入神經阻滯、複雜性局部疼痛症候群(CRPS)、或神經病變(例如，中樞或周圍神經病變)。

28.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為混合性疼痛。

29.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為觸摸痛。

30.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為內臟痛。

31.如條款 30 之使用的多肽、方法或用途，其中該內臟痛為(或由其引起或與其有關)：功能性內臟痛、慢性胃腸道發炎、自體免疫疼痛、器質性內臟痛、或治療誘導的內臟痛。

32.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為頭痛(例如，偏頭痛)。

33.如條款 32 之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為偏頭痛。

34.如條款 32 之使用的多肽、方法或用途，其中該頭痛係由下列所引起或與其有關：肌肉/肌原性頭痛、血管性頭痛、高血壓頭痛、荷爾蒙頭痛、反彈性頭痛、慢性鼻竇炎頭痛、器質性頭痛、或癲癇發作性頭痛。

35.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為術後疼痛。

36.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為轉移痛。

37.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為體感性疼痛。

38.如條款 37 之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為由下列所引起或與其有關的體感性疼痛：過度肌張力、重覆性動作病症、肌肉病症、肌痛、感染、或藥物。

39.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為膀胱疼痛症候群，較佳為其中該膀胱疼痛係由間質性膀胱炎所引起或與其有關。

40.如條款 1 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為幻肢痛。

41.如條款 5 至 21 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該發炎性病症為選自下列之一或多種：膀胱炎、子宮內膜異位、類風濕性關節炎、複雜性局部疼痛症候群、及神經炎。

42.如條款 41 之使用的多肽、方法或用途，其中該膀胱炎為間質性膀胱炎。

43.如條款 41 之使用的多肽、方法或用途，其中神經炎為周圍神經炎。

44.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為大於 250 μg。

45.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251 μg 至 10 g。

46.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251 μg 至 1 g。

47.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251-1000 μg。

48.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽係被反覆地投予(例如，作為疼痛治療方案之一部分)。

49.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽係被皮內投予。

50.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少70%序列同一性之多肽序列：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 或 76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

51.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少80%序列同一性之多肽序列：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 或 76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

52.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少

90%序列同一性之多肽序列：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或76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈時，該L鏈為非催化活性的。

53.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含下列SEQ ID NO之任一者之多肽序列：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或76。

54.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為非催化活性的BoNT/A。

55.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素，如嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素或雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素，較佳為其中該多肽不包含天然的梭狀芽孢桿菌神經毒素H鏈。

56.如條款1至53或55中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性H_{CC}域或H_C域。

57.如條款1至53或55至56中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非梭狀芽孢桿菌靶向部分(TM)之重定靶向的梭狀芽孢桿菌神經毒素。

58.如條款 1 至 53 或 55 至 56 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_C 域且亦缺乏任何功能上等效的外源性配體靶向部分(TM)。

59.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽未於該受試者的細胞中表現，例如，其中該用途或方法不包含於該受試者的細胞中表現編碼該多肽的核酸。

60.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽進一步包含一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列。

61.如條款 60 之使用的多肽、方法或用途，其中該一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列不與細胞受體結合。

62.如條款 60 或 61 之使用的多肽、方法或用途，其中該一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列不包含細胞受體的配體。

63.如條款 1 至 53、55 或 59 至 62 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的 BoNT/A 輕鏈及轉位域、以及 BoNT/B 受體結合域(H_C 域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。

64.如條款 1 至 55 或 59 至 62 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含經修飾的 BoNT/A H_C 域，其包含在選自下列之一或多個胺基酸殘基的修飾：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、及 THR 1277；其中該修飾係選自：

i. 以鹼性胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基、

ii. 以不帶電的胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基、

iii. 以鹼性胺基酸殘基取代不帶電的表面暴露的胺基酸殘基、

iv. 鹼性胺基酸殘基之插入、及

v. 酸性表面暴露的胺基酸殘基之刪除。

65.如條款 1 至 53 或 55 至 62 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含非催化活性的肉毒桿菌神經毒素血清型 X(BoNT/X) L 鏈、BoNT/X H_N 域、及/或 BoNT/X H_C 域。

66.如條款 1 至 53、59 至 62 或 65 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。

67.如條款1至53、59至62或65至66中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的BoNT/X輕鏈及轉位域、以及BoNT/B受體結合域(H_C域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。

68.如條款65至67中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為發炎性疼痛。

69.如前述條款中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含 Cys-$(Xaa)_a$-Ile-Asp/Glu-Gly-Arg-$(Yaa)_b$-Cys (SEQ ID NO: 71)，其中 a=1-10 且 b=4-15。

【0478】於上述說明書中提及的所有出版物均藉由引用併入本文。在不脫離本發明的範疇及精神的情況下，本發明所描述的方法及系統之各種修飾及變化對於本技術領域中具有通常知識者將係顯而易見的。儘管已結合特定較佳具體實施例對本發明進行描述，但應當理解，所請發明不應過度限於此類特定具體實施例。實際上，對於生物化學及生物技術或相關技術領域中具有通常知識者而言顯而易見的所述用於實施本發明之模式的各種修飾皆意圖在以下申請專利範圍的範疇內。

【符號說明】

無。

序列表

<110> 艾普森生物製藥有限公司(IPSEN BIOPHARM LIMITED)

<120> 疼痛及發炎性病症之治療

<130> P68298TW-01

<140> TW 111112192
<141> 2022-03-30

<150> PCT/GB2021/050783
<151> 2021-03-30

<160> 78

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1
<211> 3888
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/A(0)之核苷酸序列

<400> 1
atgccattcg tcaacaagca attcaactac aaagacccag tcaacggcgt cgacatcgca 60

tacatcaaga ttccgaacgc cggtcaaatg cagccggtta aggcttttaa gatccacaac 120

aagatttggg ttatcccgga gcgtgacacc ttcacgaacc cggaagaagg cgatctgaac 180

ccgccaccgg aagcgaagca agtccctgtc agctactacg attcgacgta cctgagcacg 240

gataacgaaa aagataacta cctgaaaggt gtgaccaagc tgttcgaacg tatctacagc 300

acggatctgg gtcgcatgct gctgactagc attgttcgcg gtatcccgtt ctggggtggt 360

agcacgattg acaccgaact gaaggttatc gacactaact gcattaacgt tattcaaccg 420

gatggtagct atcgtagcga agagctgaat ctggtcatca ttggcccgag cgcagacatt 480

atccaattcg agtgcaagag ctttggtcac gaggttctga atctgacccg caatggctat 540

ggtagcaccc agtacattcg 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 tgtactacta taacaaattc aaagacattg caagcacgtt gaacaaggcc 900

aaaagcatcg ttggtactac cgcgtcgttg cagtatatga agaatgtgtt 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 agaatacgga aatcaacaac atgaatttca cgaagttgaa gaacttcacg 1260

ggtctgttcg agttctataa gctgctgtgc gtgcgcggta tcatcaccag caaaaccaaa 1320

agcctggaca aaggctacaa caaggcgctg aatgacctgt gcattaaggt aaacaattgg 1380

gatctgttct tttcgccatc cgaagataat tttaccaacg acctgaacaa gggtgaagaa 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 agcgttaacg aggccctgct gaacccgagc 1740

cgtgtctata ccttcttcag cagcgactat gttaagaaag tgaacaaagc cactgaggcc 1800

gcgatgttcc tgggctgggt ggaacagctg gtatatgact tcacggacga gacgagcgaa 1860

gtgagcacta ccgacaaaat tgctgatatt accatcatta tcccgtatat tggtccggca 1920

ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac gattttgtgg gtgccctgat cttctccggt 1980

gccgtgattc tgctggagtt cattccggag attgcgatcc cggtgttggg taccttcgcg 2040

ctggtgtcct acatcgcgaa taaggttctg acggttcaga ccatcgataa cgcgctgtcg 2100

aaacgtaatg aaaaatggga cgaggtttac aaatacattg ttacgaattg gctggcgaaa 2160

gtcaataccc agatcgacct gatccgtaag aaaatgaaag aggcgctgga gaatcaggcg 2220

gaggccacca aagcaattat caactaccaa tacaaccagt acacggaaga agagaagaat 2280

aacattaact tcaatatcga tgatttgagc agcaagctga atgaatctat caacaaagcg 2340

atgatcaata tcaacaagtt tttgaatcag tgtagcgttt cgtacctgat gaatagcatg 2400

attccgtatg gcgtcaaacg tctggaggac ttcgacgcca gcctgaaaga tgcgttgctg 2460

aaatacattt acgacaatcg tggtacgctg attggccaag ttgaccgctt gaaagacaaa 2520

gttaacaata ccctgagcac 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 aacagcggtt ggaaggtgtc tctgaactat 2940

ggtgagatca tttggacctt gcaggacacc caagagatca agcagcgcgt cgtgttcaag 3000

tactctcaaa tgatcaacat ttccgattac attaatcgtt ggatcttcgt gaccattacg 3060

aataaccgtc tgaataacag caagatttac atcaatggtc gcttgatcga tcagaaaccg 3120

attagcaacc tgggtaatat ccacgcaagc aacaacatta tgttcaaatt ggacggttgc 3180

cgcgataccc atcgttatat ctggatcaag tatttcaacc tgtttgataa agaactgaat 3240

gagaaggaga tcaaagattt gtatgacaac caatctaaca gcggcatttt gaaggacttc 3300

tggggcgatt atctgcaata cgataagccg tactatatgc tgaacctgta tgatccgaac 3360

aaatatgtgg atgtcaataa tgtgggtatt cgtggttaca tgtatttgaa gggtccgcgt 3420

ggcagcgtta tgacgaccaa catttacctg aactctagcc tgtaccgtgg tacgaaattc 3480

atcattaaga aatatgccag cggcaacaaa gataacattg tgcgtaataa cgatcgtgtc 3540

tacatcaacg tggtcgtgaa gaataaagag taccgtctgg cgaccaacgc ttcgcaggcg 3600

ggtgttgaga 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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/A(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLHN/A之核苷酸序列

<400> 3
atggagttcg ttaacaaaca gttcaactat aaagacccag ttaacggtgt tgacattgct 60

tacatcaaaa tcccgaacgc tggccagatg cagccggtaa aggcattcaa aatccacaac 120

aaaatctggg ttatcccgga acgtgatacc tttactaacc cggaagaagg tgacctgaac 180

ccgccaccgg aagcgaaaca ggtgccggta tcttactatg actccaccta cctgtctacc 240

gataacgaaa aggacaacta cctgaaaggt gttactaaac tgttcgagcg tatttactcc 300

accgacctgg gccgtatgct gctgactagc atcgttcgcg gtatcccgtt ctggggcggt 360

tctaccatcg ataccgaact gaaagtaatc gacactaact gcatcaacgt tattcagccg 420

gacggttcct atcgttccga agaactgaac ctggtgatca tcggcccgtc tgctgatatc 480

atccagttcg agtgtaagag ctttggtcac gaagttctga acctcacccg taacggctac 540

ggttccactc agtacatccg tttctctccg gacttcacct tcggttttga agaatccctg 600

gaagtagaca cgaacccact gctgggcgct ggtaaattcg caactgatcc tgcggttacc 660

ctggctcacg aactgattca tgcaggccac cgcctgtacg gtatcgccat caatccgaac 720

cgtgtcttca aagttaacac caacgcgtat tacgagatgt ccggtctgga agttagcttc 780

gaagaactgc gtacttttgg cggtcacgac gctaaattca tcgactctct gcaagaaaac 840

gagttccgtc 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 gctgctgtgc gtcgacggca tcattacctc caaaactaaa 1320

tctgacgatg acgataaaaa caaagcgctg aacctgcagt gtatcaaggt taacaactgg 1380

gatttattct tcagcccgag tgaagacaac ttcaccaacg acctgaacaa aggtgaagaa 1440

atcacctcag atactaacat cgaagcagcc gaagaaaaca tctcgctgga cctgatccag 1500

cagtactacc tgacctttaa tttcgacaac gagccggaaa acatttctat cgaaaacctg 1560

agctctgata tcatcggcca gctggaactg atgccgaaca tcgaacgttt cccaaacggt 1620

aaaaagtacg agctggacaa atataccatg ttccactacc tgcgcgcgca ggaatttgaa 1680

cacggcaaat cccgtatcgc actgactaac tccgttaacg aagctctgct caacccgtcc 1740

cgtgtataca ccttcttctc tagcgactac gtgaaaaagg tcaacaaagc gactgaagct 1800

gcaatgttct tgggttgggt tgaacagctt gtttatgatt ttaccgacga gacgtccgaa 1860

gtatctacta ccgacaaaat tgcggatatc actatcatca tcccgtacat cggtccggct 1920

ctgaacattg gcaacatgct gtacaaagac gacttcgttg gcgcactgat cttctccggt 1980

gcggtgatcc tgctggagtt catcccggaa atcgccatcc cggtactggg caccttgct 2040

ctggtttctt acattgcaaa caaggttctg actgtacaaa ccatcgacaa cgcgctgagc 2100

aaacgtaacg aaaaatggga tgaagtttac aaatatatcg tgaccaactg gctggctaag 2160

gttaatactc agatcgacct catccgcaaa aaaatgaaag aagcactgga aaaccaggcg 2220

gaagctacca aggcaatcat taactaccag tacaaccagt acaccgagga agaaaaaaac 2280

aacatcaact tcaacatcga cgatctgtcc tctaaactga acgaatccat caacaaagct 2340

atgatcaaca tcaacaagtt cctgaaccag tgctctgtaa gctatctgat gaactccatg 2400

atcccgtacg gtgttaaacg tctggaggac ttcgatgcgt ctctgaaaga cgccctgctg 2460

aaatacattt acgacaaccg tggcactctg atcggtcagg ttgatcgtct gaaggacaaa 2520

gtgaacaata ccttatcgac cgacatccct tttcagctca gtaaatatgt cgataaccaa 2580

cgccttttgt ccactctaga agcacaccat catcaccacc atcaccatca ccat 2634

<210> 4
<211> 878
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLHN/A之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rL/A之核苷酸序列

<400> 5
atgccattcg tcaacaagca attcaactac aaagacccag tcaacggcgt cgacatcgca 60

tacatcaaga ttccgaacgc cggtcaaatg cagccggtta aggcttttaa gatccacaac 120

aagatttggg ttatcccgga gcgtgacacc ttcacgaacc cggaagaagg cgatctgaac 180

ccgccaccgg aagcgaagca agtccctgtc agctactacg attcgacgta cctgagcacg 240

gataacgaaa aagataacta cctgaaaggt gtgaccaagc tgttcgaacg tatctacagc 300

acggatctgg gtcgcatgct gctgactagc attgttcgcg gtatcccgtt ctggggtggt 360

agcacgattg acaccgaact gaaggttatc gacactaact gcattaacgt tattcaaccg 420

gatggtagct atcgtagcga agagctgaat ctggtcatca ttggcccgag cgcagacatt 480

atccaattcg agtgcaagag ctttggtcac gaggttctga atctgacccg caatggctat 540

ggtagcaccc agtacattcg tttttcgccg gattttacct tcggctttga agagagcctg 600

gaggttgata ccaatccgtt gctgggtgcg ggcaaattcg ctaccgatcc ggctgtcacg 660

ctggcccatg aactgatcca cgcaggccac cgcctgtacg 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 cgcgtcgttg cagtatatga agaatgtgtt 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 agaatacgga aatcaacaac atgaatttca cgaagttgaa gaacttcacg 1260

ggtctgttcg agttctataa gctgctgggt ctagaagcac accatcatca ccaccatcac 1320

catcaccat 1329

<210> 6
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rL/A之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A之核苷酸序列

<400> 7
atgcatcatc accatcacca caaaaacatc atcaatacta gcattctgaa cctgcgttac 60

gagagcaatc atctgattga tctgagccgt tatgcaagca agatcaacat cggtagcaag 120

gtcaattttg acccgatcga taagaaccag atccagctgt ttaatctgga atcgagcaaa 180

attgaggtta tcctgaaaaa cgccattgtc tacaactcca tgtacgagaa tttctccacc 240

agcttctgga ttcgcatccc gaaatacttc aacagcatta gcctgaacaa cgagtatact 300

atcatcaact gtatggagaa caacagcggt tggaaggtgt ctctgaacta tggtgagatc 360

atttggacct tgcaggacac ccaagagatc aagcagcgcg tcgtgttcaa gtactctcaa 420

atgatcaaca tttccgatta cattaatcgt tggatcttcg tgaccattac gaataaccgt 480

ctgaataaca gcaagattta catcaatggt cgcttgatcg atcagaaacc gattagcaac 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 tcgtggttac atgtatttga agggtccgcg tggcagcgtt 840

atgacgacca acatttacct gaactctagc ctgtaccgtg gtacgaaatt catcattaag 900

aaatatgcca gcggcaacaa agataacatt gtgcgtaata acgatcgtgt ctacatcaac 960

gtggtcgtga agaataaaga gtaccgtctg gcgaccaacg cttcgcaggc gggtgttgag 1020

aaaattctga gcgcgttgga gatccctgat gtcggtaatc tgagccaagt cgtggttatg 1080

aagagcaaga acgaccaggg tatcactaac aagtgcaaga tgaacctgca agacaacaat 1140

ggtaacgaca tcggctttat tggtttccac cagttcaaca atattgctaa actggtagcg 1200

agcaattggt acaatcgtca gattgagcgc agcagccgta ctttgggctg tagctgggag 1260

tttatcccgg tcgatgatgg ttggggcgaa cgtccgctg 1299

<210> 8
<211> 433
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/A之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/B(0)之核苷酸序列

<400> 9
atgccggtga cgattaacaa cttcaactac aacgacccga ttgacaacaa caacattatc 60

atgatggaac cgccgtttgc acgcggcacg ggccgttatt acaaagcgtt taaaatcacc 120

gatcgtattt ggattatccc ggaacgctac acgtttggtt ataaaccgga agacttcaac 180

aaaagctctg gcatcttcaa ccgtgatgtt tgcgaatact acgatccgga ctacctgaac 240

accaacgata agaaaaacat ttttctgcaa acgatgatca aactgttcaa tcgcattaaa 300

agcaaaccgc tgggtgaaaa actgctggaa atgattatca atggcattcc gtatctgggt 360

gatcgtcgcg tgccgctgga agaatttaac accaatatcg cgagtgttac ggtcaacaaa 420

ctgatttcca atccgggtga agtcgaacgt aaaaaaggca tcttcgccaa cctgatcatc 480

ttcggcccgg gtccggtgct gaacgaaaat gaaaccattg atatcggtat tcagaaccat 540

tttgcctcac gcgaaggctt cggcggtatt atgcaaatga aattttgccc ggaatatgtg 600

tcggttttca acaatgttca ggaaaacaaa ggtgcaagca tctttaatcg tcgcggctat 660

ttctctgatc cggctctgat cctgatgcac caactgattt atgtgctgca cggcctgtat 720

ggtatcaaag tggatgacct gccgatcgtt ccgaacgaga aaaaattttt catgcagagc 780

accgacgcaa ttcaagctga agaactgtat acgtttggcg gtcaggaccc gtctattatc 840

accccgagca ccgacaaaag catctacgat aaagtgctgc 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 caaaacccgc gcctcctatt tcagcgactc tctgccgccg 1140

gttaaaatca aaaatctgct ggataacgaa atttatacga tcgaagaagg tttcaacatc 1200

agcgataaag acatggaaaa agaataccgt ggccagaata aagcaatcaa caaacaggcg 1260

tatgaagaaa ttagtaaaga 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 tgtcccggtg 1560

tatgaaaaac agccggcaat taagaaaatt tttaccgatg aaaacacgat cttccagtac 1620

ctgtacagcc aaacctttcc gctggacatt cgcgatatct ctctgacgag ttcctttgat 1680

gacgcactgc tgttcagcaa caaagtgtac tccttttttct caatggatta catcaaaacc 1740

gctaacaaag tggttgaagc gggcctgttt gccggttggg tgaaacagat cgttaacgat 1800

ttcgtcatcg aagccaacaa aagtaacacg atggataaaa ttgctgatat ctccctgatt 1860

gtcccgtata ttggcctggc actgaatgtg ggtaacgaaa cggcgaaagg caattttgaa 1920

aacgccttcg aaattgcagg cgcttcaatc ctgctggaat ttattccgga actgctgatc 1980

ccggtcgtgg gtgcgttcct gctggaatct tacatcgaca acaaaaacaa aatcatcaaa 2040

accattgata acgcgctgac gaaacgtaac gaaaaatggt cagatatgta cggcctgatt 2100

gttgcccagt ggctgagcac cgtcaacacg caattttaca ccatcaaaga aggtatgtac 2160

aaagcgctga attatcaggc gcaagccctg gaagaaatca tcaaataccg ctacaacatc 2220

tacagcgaaa aagaaaaatc taacatcaac atcgacttta atgatatcaa cagcaaactg 2280

aacgaaggta tcaaccaggc aatcgataac atcaacaact tcatcaacgg ctgctcagtg 2340

tcgtatctga tgaagaaaat gatcccgctg gctgttgaaa aactgctgga ttttgacaac 2400

accctgaaga aaaacctgct gaactacatc gatgaaaaca aactgtacct gatcggctca 2460

gccgaatacg aaaaatcgaa agtgaacaaa tacctgaaaa ccatcatgcc gtttgacctg 2520

agtatttaca ccaacgatac gatcctgatc gaaatgttca acaaatacaa ctccgaaatt 2580

ctgaacaata ttatcctgaa cctgcgttac aaagacaaca atctgatcga tctgagcggc 2640

tatggtgcaa aagttgaagt ctacgacggt gtcgaactga acgataaaaa ccagttcaaa 2700

ctgacctcat cggctaactc aaaaattcgt gtgacgcaga accaaaacat catcttcaac 2760

tcggtctttc tggacttcag cgtgtctttc tggattcgca tcccgaaata taaaaatgat 2820

ggcatccaga actacatcca taacgaatac accatcatca actgtatgaa aaacaacagt 2880

ggttggaaaa tttccatccg tggcaaccgc attatctgga ccctgattga tatcaatggt 2940

aaaacgaaaa gcgtgttttt cgaatacaac atccgtgaag atatctctga atacatcaat 3000

cgctggtttt tcgtgaccat tacgaacaat ctgaacaatg cgaaaatcta tatcaacggc 3060

aaactggaaa gtaataccga catcaaagat attcgtgaag ttatcgccaa cggtgaaatc 3120

atcttcaaac tggatggcga catcgatcgc acccagttca tttggatgaa atacttctcc 3180

atcttcaaca cggaactgag tcagtccaat atcgaagaac gctacaaaat ccaatcatac 3240

tcggaatacc tgaaagattt ctggggtaac ccgctgatgt acaacaaaga atactacatg 3300

ttcaacgcgg gcaacaaaaa ctcatacatc aaactgaaaa aagattcgcc ggtgggtgaa 3360

atcctgaccc gtagcaaata caaccagaac tctaaataca tcaactatcg cgatctgtac 3420

attggcgaaa aatttattat ccgtcgcaaa agcaactctc agagtattaa tgatgacatc 3480

gtgcgtaaag aagactacat ctatctggat ttctttaatc tgaaccaaga atggcgcgtt 3540

tatacctaca aatacttcaa aaaagaagaa gagaaactgt tcctggcccc gattagcgac 3600

agcgatgaat tttacaacac catccagatc aaagaatacg atgaacagcc gacgtatagt 3660

tgccaactgc tgttcaaaaa agacgaagaa tccaccgatg aaattggcct gattggtatc 3720

caccgtttct atgaaagcgg tatcgttttc gaagaataca aagattactt ctgtatctct 3780

aaatggtatc tgaaagaagt caaacgcaaa ccgtacaacc tgaaactggg ctgcaactgg 3840

caatttatcc cgaaagacga aggctggacc gaa 3873

<210> 10
<211> 1291
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/B(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/C(0)之核苷酸序列

<400> 11
atgccgatca cgattaataa tttcaactat agcgatccgg tggacaataa gaatattctg 60

tatctggata ctcatctgaa tacgctggct aacgaaccgg agaaagcgtt ccgcatcaca 120

ggcaacatct gggttattcc cgatcgcttt tcacgcaaca gcaaccctaa tctgaacaaa 180

cctcctcgtg tcaccagtcc taaatccggt tattacgacc caaactatct gagtacggat 240

agcgataaag atccctttct gaaagagatc attaagctgt tcaaacgcat taactctcgc 300

gaaattgggg aagagctgat ctatcggctt tcgacagata tcccgttccc aggtaacaat 360

aataccccga ttaatacttt cgactttgat gttgatttca attctgtgga tgtgaaaacg 420

cgtcaaggca 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 gaggcccgac cattgacctg 840

attccgaaat ctgcacgcaa atacttcgaa gaaaaggcgt tagattacta tcgcagcatc 900

gcgaaacgcc tgaactcgat taccacggcc aatccgtcgt cgttcaacaa atacattggt 960

gaatataaac agaaactgat tcgcaaatat cggtttgtcg tagaaagctc tggtgaagtg 1020

actgtaaacc gcaacaaatt tgtcgaactc tacaacgagt tgacccaaat ctttaccgag 1080

tttaactacg caaagatcta taacgtacag aaccgcaaga tttatcttag caatgtatac 1140

acaccggtta ctgcgaacat cttagacgac aatgtgtatg atattcagaa tggctttaac 1200

atcccgaaat caaatctgaa cgttctgttt atgggccaga acctgagtcg taatccagca 1260

ctgcgtaaag tgaacccgga aaatatgctc tacttgttta ccaaattttg ccacaaagcg 1320

attgatggcc gctctctcta taacaaaacg ctggattgtc gtgagttact tgtgaagaac 1380

actgatttac cgttcattgg ggatatctcc gacgtgaaaa ccgatatctt cctgcgcaaa 1440

gacattaatg aagaaacgga agtcatctat taccccgaca atgtgagcgt tgatcaggtc 1500

attttatcga agaacacctc cgaacatggt cagttggatt tgctgtaccc tagcattgac 1560

tcggagagtg aaatccttcc gggcgaaaat caagtgtttt acgacaaccg tacccaaaat 1620

gttgattatt tgaattctta ttactacctg gaatctcaga aattgagcga caatgtggaa 1680

gatttcacgt tcacacgctc cattgaggaa gcgctggata atagcgcgaa agtgtatacg 1740

tatttcccta ccttggcgaa taaagtaaat gctggtgtcc agggaggctt atttctgatg 1800

tgggcgaatg atgtggtaga agattttacg accaatattt tgcgtaagga caccttagat 1860

aaaattagcg atgttagcgc catcatcccc tatattggcc cagcactgaa tatctcgaac 1920

tctgtgcgtc gcggaaactt caccgaagca tttgcggtga ccggggttac tattctgttg 1980

gaagcctttc cggagtttac tattccggcg ctgggtgcgt ttgtgattta ttcgaaagta 2040

caagaacgca atgaaattat caaaaccatc gataattgcc tggaacaacg cattaaacgc 2100

tggaaggatt cttatgaatg gatgatgggc acctggttat cccgtattat cacacagttt 2160

aacaacatct cgtatcagat gtacgattca ctgaactacc aagcaggggc gatcaaagcc 2220

aagatcgact tagaatacaa gaaatattca ggtagcgata aagagaatat taaaagccag 2280

gttgaaaacc tgaagaactc tctggatgtc aaaatttcag aggctatgaa caacattaac 2340

aaatttatcc gcgaatgtag cgtcacgtat ctgtttaaaa acatgctccc gaaagtgatt 2400

gatgagctca acgagtttga tcgcaacaca aaggccaaac tgattaacct gattgatagt 2460

cacaatatta ttttagtcgg tgaagttgac aagctgaagg ctaaggtcaa taacagcttt 2520

cagaacacta ttccgtttaa tattttctcc tatacgaaca atagtctgct gaaagacatt 2580

atcaacgaat acttcaacaa tattaatgac agcaaaattc tgagcctgca gaatcgtaag 2640

aatacgctgg tagataccag tggatataat gcggaagtct cagaagaggg tgatgtacag 2700

ctgaacccga tctttccgtt cgactttaaa ctggggtcta gtggtgaaga tcgcggtaaa 2760

gtgatcgtta cccaaaacga gaacattgtg tataacagca tgtacgagag tttctcaatt 2820

tctttctgga ttcgcatcaa taaatgggtt tctaatttgc ctggctatac catcattgat 2880

agcgtcaaaa acaactcggg ctggtcgatt ggcattatta gcaactttct ggtgtttacc 2940

ctgaaacaga atgaggattc ggaacagagc attaacttct cctacgacat cagcaacaat 3000

gcaccagggt ataacaaatg gttcttcgta 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 tccctgcagt ataccaatgt cgttaaggac 3300

tattggggca atgatctccg ctacaataaa gaatactaca tggttaacat cgactatctc 3360

aatcgctaca tgtatgctaa ctcgcgtcaa attgtgttta acacacgtcg taacaacaac 3420

gattttaacg aaggttataa aatcattatc aaacggatcc gcggcaatac gaacgatact 3480

cgtgttcgtg gcggtgacat tctgtatttc gacatgacga ttaataataa agcgtacaat 3540

ctgttcatga agaacgaaac catgtacgcc gataaccatt ccactgaaga tatctacgca 3600

atcggacttc gcgaacagac caaagacatt aacgacaaca tcatctttca gattcaaccg 3660

atgaataata cctactacta tgcctcccag atcttcaaaa gtaatttcaa cggcgaaaac 3720

atttcaggca tttgctcaat cggcacttat cggttccggt taggtggtga ttggtatcgt 3780

cacaactacc ttgttcccac agtgaaacaa ggcaactatg catcgctctt agaaagcaca 3840

tctacgcatt ggggttttgt gccagtcagt gaa 3873

<210> 12
<211> 1291
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/C(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/E(0)之核苷酸序列

<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 tgaaaatcgt taccaaaatc ttcaaccgta tcaacaacaa cctgtctggt 300

ggtatcctgc tggaagaact gtctaaagct aacccgtacc 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 tctttccgtt tcaacgacaa cagcatgaac 600

gagttcatcc aggacccggc tctgaccctg atgcaccaac tgatctactc tctgcacggt 660

ctgtacggtg ctaaaggtat caccaccaaa tacaccatca cccagaaaca gaacccgctg 720

atcaccaaca tccgtggtac caacatcgaa gagttcctga ccttcggtgg taccgacctg 780

aacatcatca cctctgctca gtctaacgac atctacacca acctgctggc tgactacaaa 840

aaaatcgctt ctaaactgtc taaagttcag gtttctaacc cgctgctgaa cccgtacaaa 900

gacgttttcg aagctaaata cggtctggac aaagacgctt ctggtatcta ctctgttaac 960

atcaacaaat tcaacgacat cttcaaaaaa ctgtactctt tcaccgagtt cgacctggcg 1020

accaaattcc aggttaaatg ccgtcagacc tacatcggtc agtacaaata cttcaaactg 1080

tctaacctgc tgaacgactc tatctacaac atctctgaag gttacaacat caacaacctg 1140

aaagttaact tccgtggtca gaacgctaac ctgaacccgc gtatcatcac cccgatcacc 1200

ggtcgtggtc tggttaaaaa aatcatccgt ttctgcaaga atattgtaag cgttaaagga 1260

ataagaaaaa 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 catcccgaaa 1500

tacgactcta acggtacctc tgacatcgaa cagcacgacg ttaacgaact gaacgttttc 1560

ttctacctgg acgctcagaa agttccggaa ggtgaaaaca acgttaacct gacctcttct 1620

atcgacaccg ctctgctgga acagccgaaa atctacacct tcttctcttc tgagttcatc 1680

aacaacgtta acaaaccggt tcaggctgct ctgttcgttt cttggattca gcaggttctg 1740

gttgacttca ccaccgaagc taaccagaaa tctaccgttg acaaaatcgc tgacatctct 1800

atcgttgttc cgtacatcgg tctggctctg aacatcggta acgaagctca gaaaggtaac 1860

ttcaaagacg ctctggaact gctgggtgct ggtatcctgc tggagttcga accggaactg 1920

ctgatcccga ccatcctggt tttcaccatc aaatctttcc tgggttcttc tgacaacaaa 1980

aacaaagtta tcaaagctat caacaacgct ctgaaagaac gtgacgaaaa atggaaagaa 2040

gtttactctt tcatcgtttc taactggatg accaaaatca acacccagtt caacaaacgt 2100

aaagaacaga tgtaccaggc tctccagaac caggttaacg ctatcaaaac catcatcgaa 2160

tctaaataca actcttacac cctggaagaa aaaaacgaac tgaccaacaa atacgacatc 2220

aaacagatcg aaaacgaact gaaccagaaa gtttctatcg ctatgaacaa catcgaccgt 2280

ttcctgaccg aatcttctat ctcttacctg atgaaactca tcaacgaagt taaaatcaac 2340

aaactgcgtg aatacgacga aaacgttaaa acctacctgc tgaactacat catccagcac 2400

ggttctatcc tgggtgaatc tcagcaggaa ctgaactcta tggttaccga caccctgaac 2460

aactctatcc cgttcaaact gtcttcttac accgacgaca aaatcctgat ctcttacttc 2520

aacaaattct ttaaacgcat taagagttca tcggttctga atatgcggta caaaaatgat 2580

aaatatgtcg atacttctgg atatgatagc aatatcaaca ttaacggcga cgtgtataaa 2640

tatccgacaa ataaaaacca gtttgggata tataacgaca agctgtcgga ggtcaatatt 2700

tctcaaaacg actatatcat ttacgataat aaatataaaa actttagcat tagtttttgg 2760

gttcgtatac ctaattatga caataaaatt gtaaatgtga ataacgagta taccattata 2820

aactgtatgc gcgacaataa cagtggttgg 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 caatactaat atattgaaag atttttgggg taactatctt 3240

ttatatgata aagaatacta tctcctgaat gtattgaagc caaacaattt catagataga 3300

cgcaaggata gcacattaag tatcaacaat atcagatcta ctatactgtt agcaaatcgc 3360

ctctactccg 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

tttaagaata acaatgggaa caatattgga cttttgggct tcaaagccga cacagtggtg 3660

gcgtccacct ggtattacac gcacatgcgg gaccatacga attcgaacgg ttgcttctgg 3720

aactttatct cggaagaaca cgggtggcaa gaaaaa 3756

<210> 14
<211> 1252
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/E(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/F(0)之核苷酸序列

<400> 15
atgccggtgg tcatcaacag cttcaactac aacgacccag taaacgacga cacgatcctg 60

tatatgcaaa tcccgtatga agagaagagc aagaagtact ataaggcctt tgaaatcatg 120

cgcaatgtgt ggattattcc ggagcgtaat acgattggta ctgacccaag cgacttcgat 180

ccacctgcgt ctttggaaaa cggctcgtcc gcatattacg acccgaatta cctgaccacc 240

gatgcggaga aagatcgtta tttgaaaacc accatcaagc tgttcaaacg cattaacagc 300

aatccggcag gtgaggtcct gctgcaagag attagctacg caaagcctta tctgggtaat 360

gagcatacgc ctattaacga gtttcacccg gttacccgca ctaccagcgt taacatcaag 420

tcctcgacca acgtgaagtc tagcattatc ctgaacctgc tggttctggg tgccggtccg 480

gacatcttcg aaaactctag ctacccggtg cgtaaactga tggatagcgg cggtgtttat 540

gacccgagca atgacggttt tggcagcatc aatatcgtga cgtttagccc ggagtacgag 600

tacaccttca atgatatcag cggtggttac aattcttcta ccgagagctt catcgccgac 660

ccggcgatca gcctggcaca ccaactgatc tatgcattgc atggcttgta cggtgcccgt 720

ggtgtgacgt ataaagagac tatcaaggtt aagcaggcac ctctgatgat tgcggaaaag 780

ccgattcgcc tggaagagtt cctgaccttc ggcggtcaag atttgaacat cattacctcg 840

gccatgaaag agaaaatcta taacaatttg ctggccaact atgaaaagat tgcaacgcgc 900

ttgtctcgtg ttaactccgc tccgccggaa tacgacatta atgagtacaa agactacttt 960

caatggaaat atggcctgga caaaaatgcg gatggttctt ataccgtgaa tgaaaacaaa 1020

ttcaatgaaa tctacaagaa actgtacagc ttcaccgaaa tcgatctggc gaacaagttc 1080

aaagtcaaat gtcgtaatac ctacttcatc aaatatggct tcctgaaagt cccgaacctg 1140

ctggacgatg acatctatac cgtcagcgaa ggcttcaaca tcggcaatct ggccgtgaat 1200

aatcgtggtc agaacatcaa actgaatccg aaaatcattg actccatccc agacaagggc 1260

ctggttgaga aaatcgtgaa gttctgcaaa agcgttattc cgcgtaaagg tacgaaagca 1320

ccgcctcgcc tgtgcattcg cgttaacaac cgtgagttgt tctttgtggc atctgaaagc 1380

agctacaacg agaacgacat caacacccct 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

gacaccgcgc tgtctgagga gagccaagtc tacacctttt tcagcagcga gtttatcaac 1740

actattaaca agccagttca tgctgcattg tttatctctt ggattaacca ggtgattcgc 1800

gactttacga cggaggcgac ccagaagtct accttcgaca aaattgcaga catctccctg 1860

gtcgtcccat acgtcggcct ggcgttgaat attggcaatg aagttcaaaa agagaacttc 1920

aaagaagcgt tcgagctgct gggtgcaggc atcctgctgg agttcgtgcc ggaactgttg 1980

atcccgacca tcctggtgtt 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

atcaccgaaa gcagcatctt ttacctgatg aaattgatta atgaggcgaa agtctcgaaa 2400

ctgcgtgagt acgacgaagg tgtgaaagag tatctgctgg attacattag cgagcaccgt 2460

agcatcttgg gtaactcggt tcaggagctg aacgatctgg tgacctctac cctgaacaat 2520

agcatcccgt tcgaactgag cagctatacc aatgacaaga ttctgattct 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 cggcgggtaa caatcagaaa ctggtgttta actacacgca aatgatcagc 3000

atttctgact atatcaacaa gtggatcttt gttaccatca ccaataatcg tctgggcaat 3060

agccgtattt acatcaacgg taacctgatt gatgagaaaa gcatcagcaa cctgggcgat 3120

attcacgtca gcgacaacat tctgttcaaa attgttggtt gtaacgatac ccgttacgtc 3180

ggcatccgtt atttcaaggt tttcgatacg gagctgggta aaacggaaat cgaaacgttg 3240

tactccgatg aaccagatcc gagcattctg aaggactttt ggggtaacta cttgctgtac 3300

aataaacgtt actatctgct 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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/F(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/A(0)(His標籤)之核苷酸序列

<400> 17
atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc 60

tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccggtta aagcctttaa aatccataac 120

aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaccaatc cggaagaagg tgatctgaat 180

ccgcctccgg aagcaaaaca ggttccggtt agctattatg atagcaccta tctgagcacc 240

gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt 300

accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttggggtggt 360

agcaccattg ataccgaact gaaagttatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg 420

gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctggttatta ttggtccgag cgcagatatc 480

attcagtttg aatgtaaaag ctttggccac gaagttctga atctgacccg taatggttat 540

ggtagtaccc agtatattcg tttcagtccg gattttacct ttggctttga agaaagcctg 600

gaagttgata caaatccgct gttaggtgca ggtaaatttg caaccgatcc ggcagttacc 660

ctggcacacc agctgattta tgccggtcat cgtctgtatg gtattgccat taatccgaat 720

cgtgtgttca aagtgaatac caacgcctat tatgaaatga gcggtctgga agtgagtttt 780

gaagaactgc gtacctttgg tggtcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat 840

gaatttcgcc tgtactacta taacaaattc aaggatattg cgagcaccct gaataaagcc 900

aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa 960

tatctgctga gcgaagatac cagcggtaaa tttagcgttg acaaactgaa 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 gttcgtggca ttattaccag caaaaccaaa 1320

agtctggata aaggctacaa taaagccctg aatgatctgt gcattaaggt gaataattgg 1380

gacctgtttt ttagcccgag cgaggataat ttcaccaacg atctgaacaa aggcgaagaa 1440

attaccagcg ataccaatat tgaagcagcc gaagaaaaca ttagcctgga tctgattcag 1500

cagtattatc tgaccttcaa cttcgataat gagccggaaa atatcagcat tgaaaacctg 1560

agcagcgata ttattggcca gctggaactg atgccgaata ttgaacgttt tccgaacggc 1620

aaaaaatacg agctggataa atacaccatg ttccattatc tgcgtgccca agaatttgaa 1680

catggtaaaa gccgtattgc actgaccaat agcgttaatg aagcactgct gaacccgagc 1740

cgtgtttata ccttttttag cagcgattac gtgaaaaagg ttaacaaagc aaccgaagca 1800

gccatgtttt taggttgggt tgaacagctg gtttatgatt tcaccgatga aaccagcgaa 1860

gttagcacca ccgataaaat tgcagatatt accatcatca tcccgtatat cggtccggca 1920

ctgaatattg gcaatatgct gtataaagac gattttgtgg gtgccctgat ttttagcggt 1980

gcagttattc tgctggaatt tattccggaa attgccattc cggttctggg caccttttgca 2040

ctggtgagct atattgcaaa taaagttctg accgtgcaga ccatcgataa tgcactgagc 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 agcaaactga acgaaagcat caacaaagcc 2340

atgattaaca ttaacaaatt tctgaaccag tgcagcgtga gctatctgat gaatagcatg 2400

attccgtatg gtgtgaaacg tctggaagat tttgatgcaa 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 ttgaggtgat cctgaaaaac gccattgtgt ataatagcat gtacgagaat 2820

ttctcgacca gcttttggat tcgtatcccg aaatacttta atagcatcag cctgaacaac 2880

gagtacacca ttattaactg catggaaaac aatagcggct ggaaagttag cctgaattat 2940

ggcgaaatta tctggaccct gcaggatacc caagaaatca aacagcgtgt ggttttcaaa 3000

tacagccaga tgattaatat cagcgactat atcaaccgct ggatttttgt gaccattacc 3060

aataatcgcc tgaataacag caagatctat attaacggtc gtctgattga ccagaaaccg 3120

attagtaatc tgggtaatat tcatgcgagc aacaacatca tgtttaaact ggatggttgt 3180

cgtgataccc atcgttatat ttggatcaag tacttcaacc tgttcgataa agagttgaac 3240

gaaaaagaaa ttaaagacct gtatgataac cagagcaaca gcggtattct gaaggatttt 3300

tggggagatt atctgcagta tgacaaaccg tattatatgc tgaatctgta cgacccgaat 3360

aaatacgtgg atgtgaataa tgttggcatc cgtggttata tgtacctgaa aggtccgcgt 3420

ggtagcgtta tgaccacaaa catttatctg aatagcagcc tgtatcgcgg aaccaaattc 3480

atcattaaaa agtatgccag cggcaacaag gataatattg tgcgtaataa tgatcgcgtg 3540

tacattaacg ttgtggtgaa gaataaagaa tatcgcctgg caaccaatgc aagccaggca 3600

ggcgttgaaa aaattctgag tgccctggaa attccggatg ttggtaatct gagccaggtt 3660

gttgtgatga aaagcaaaaa tgatcagggc atcaccaaca agtgcaaaat gaatctgcag 3720

gacaataacg gcaacgatat tggttttatt ggcttccacc agttcaacaa tattgcgaaa 3780

ctggttgcaa gcaattggta taatcgtcag attgaacgta gcagtcgtac cctgggttgt 3840

agctgggaat ttatccctgt ggatgatggt tggggtgaac gtccgctgga aaacctgtat 3900

tttcaaggtg caagtcatca tcaccatcac caccatcatt aa 3942

<210> 18
<211> 1313
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/A(0)(His標籤)之多肽序列

<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 His
1310

<210> 19
<211> 2649
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> rLHN/A(His標籤)之核苷酸序列

<400> 19
atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc 60

tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccggtta aagcctttaa aatccataac 120

aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaccaatc cggaagaagg tgatctgaat 180

ccgcctccgg aagcaaaaca ggttccggtt agctattatg atagcaccta tctgagcacc 240

gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt 300

accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttggggtggt 360

agcaccattg ataccgaact gaaagttatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg 420

gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctggttatta ttggtccgag cgcagatatc 480

attcagtttg aatgtaaatc ctttggccac gaagttctga atctgacccg taatggttat 540

ggtagtaccc agtatattcg tttcagtccg gattttacct ttggctttga agaaagcctg 600

gaagttgata caaatccgct gttaggtgca ggtaaatttg caaccgatcc ggcagttacc 660

ctggcacatg aactgattca tgccggtcat cgtctgtatg gtattgcaat taatccgaac 720

cgtgtgttca aagtgaatac caacgcatat tatgaaatga gcggtctgga agtgtcattt 780

gaagaactgc gtacctttgg tggtcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat 840

gaatttcgcc tgtactacta taacaaattc aaggatattg cgagcaccct gaataaagcc 900

aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa 960

tatctgctga gcgaagatac cagcggtaaa tttagcgttg acaaactgaa 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 gttcgtggca ttattaccag caaaaccaaa 1320

agtctggata aaggctacaa taaagccctg aatgatctgt gcattaaggt gaataattgg 1380

gacctgtttt ttagcccgag cgaggataat ttcaccaacg atctgaacaa aggcgaagaa 1440

attaccagcg ataccaatat tgaagcagcc gaagaaaaca ttagcctgga tctgattcag 1500

cagtattatc tgaccttcaa cttcgataat gagccggaaa atatcagcat tgaaaacctg 1560

agcagcgata ttattggcca gctggaactg atgccgaata ttgaacgttt tccgaacggc 1620

aaaaaatacg agctggataa atacaccatg ttccattatc tgcgtgccca agaatttgaa 1680

catggtaaaa gccgtattgc actgaccaat agcgttaatg aagcactgct gaacccgagc 1740

cgtgtttata ccttttttag cagcgattac gtgaaaaagg ttaacaaagc aaccgaagca 1800

gccatgtttt taggttgggt tgaacagctg gtttatgatt tcaccgatga aaccagcgaa 1860

gttagcacca ccgataaaat tgcagatatt accatcatca tcccgtatat cggtccggca 1920

ctgaatattg gcaatatgct gtataaagac gattttgtgg gtgccctgat ttttagcggt 1980

gcagttattc tgctggaatt tattccggaa attgccattc cggttctggg caccttttgca 2040

ctggtgagct atattgcaaa taaagttctg accgtgcaga ccatcgataa tgcactgagc 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 agcaaactga acgaaagcat caacaaagcc 2340

atgattaaca ttaacaaatt tctgaaccag tgcagcgtga gctatctgat gaatagcatg 2400

attccgtatg gtgtgaaacg tctggaagat tttgatgcaa gcctgaaaga tgccctgctg 2460

aaatatatct atgataatcg tggcaccctg attggtcagg ttgatcgtct gaaagataaa 2520

gtgaacaaca ccctgagtac cgatattcct tttcagctga gcaaatatgt ggataatcag 2580

cgtctgctgt caaccgaaaa tctgtatttc cagggtgcaa gtcatcatca ccatcaccac 2640

catcattaa 2649

<210> 20
<211> 882
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLHN/A(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A(His標籤)之核苷酸序列

<400> 21
atgcatcatc accatcacca cgaaaatcta tacttccaag gaaaaaacat catcaatact 60

agcattctga acctgcgtta cgagagcaat catctgattg atctgagccg ttatgcaagc 120

aagatcaaca tcggtagcaa ggtcaatttt gacccgatcg 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 agtatttcaa cctgtttgat 660

aaagaactga atgagaagga gatcaaagat ttgtatgaca accaatctaa cagcggcatt 720

ttgaaggact tctggggcga ttatctgcaa tacgataagc cgtactatat gctgaacctg 780

tatgatccga acaaatatgt ggatgtcaat aatgtgggta ttcgtggtta 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 tcgtggttat gaagagcaag aacgaccagg gtatcactaa caagtgcaag 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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLC/A(His標籤)之核苷酸序列

<400> 23

```
atgccgtttg tgaacaagca gttcaactat aaagatccgg ttaatggtgt ggatatcgcc       60

tatatcaaaa ttccgaatgc aggtcagatg cagccggtta aagcctttaa aatccataac      120

aaaatttggg tgattccgga acgtgatacc tttaccaatc cggaagaagg tgatctgaat      180

ccgcctccgg aagcaaaaca ggttccggtt agctattatg atagcaccta tctgagcacc      240

gataacgaga aagataacta tctgaaaggt gtgaccaaac tgtttgaacg catttatagt      300

accgatctgg gtcgtatgct gctgaccagc attgttcgtg gtattccgtt ttggggtggt      360

agcaccattg ataccgaact gaaagttatt gacaccaact gcattaatgt gattcagccg      420

gatggtagct atcgtagcga agaactgaat ctggttatta ttggtccgag cgcagatatc      480

attcagtttg aatgtaaatc ctttggccac gaagttctga atctgacccg taatggttat      540

ggtagtaccc agtatattcg tttcagtccg gattttacct ttggctttga agaaagcctg      600

gaagttgata caaatccgct gttaggtgca ggtaaatttg caaccgatcc ggcagttacc      660
```

ctggcacatg aactgattca tgccggtcat cgtctgtatg gtattgcaat taatccgaac 720

cgtgtgttca aagtgaatac caacgcatat tatgaaatga gcggtctgga agtgtcattt 780

gaagaactgc gtacctttgg tggtcatgat gccaaattta tcgatagcct gcaagaaaat 840

gaatttcgcc tgtactacta taacaaattc aaggatattg cgagcaccct gaataaagcc 900

aaaagcattg ttggcaccac cgcaagcctg cagtatatga aaaatgtgtt taaagaaaaa 960

tatctgctga gcgaagatac cagcggtaaa tttagcgttg acaaactgaa 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

ggtctgtttg aagagaatct gtatttccag ggtgcaagtc atcatcacca tcaccaccat 1320

cattaa 1326

<210> 24
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLC/A(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/FA(0)(His標籤)之核苷酸序列

<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 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 gcaaatctga ttatttgggg tccgggtcct 480

gatctgacca caaataaaac cggtggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca 540

accccgtata aagatggttt tggtagcatt atgaccgtgg aatttagtcc ggaatatgca 600

accgccttta acgatatttc aattgcaagc catagtccgt cgctgtttat caaagatccg 660

gcactgattc tgatgcacca gctgatttat gttctgcatg gtctgtatgg cacctatatc 720

accgaataca aaattacccc gaatgtggtt cagagctata tgaaagttac caaaccgatt 780

accagcgcag aatttctgac ctttggtggt cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt 840

cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat 900

aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg 960

aaataccagt 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 acactggatc cgagctttga agatattctg 1440

gataaagtga tcctgaactt caacgaacag gttattccgc agatgccgaa tcgtaatgtt 1500

agcaccgata ttcagaaaga caactacatc ccgaaatacg attataaccg caccgacatt 1560

atcgatagct atgaagttgg tcgcaactac aacacctttt tctatctgaa tgcccagaaa 1620

tttagcccga acgaaagcaa tattaccctg accagcagct ttgatacagg tctgttagaa 1680

ggtagcaaag tgtatacctt tttcagcagc gatttcatta acaacatcaa caaaccggtt 1740

caggccctgc tgtttattga atgggttaaa caggtgattc gcgattttac caccgaagca 1800

accaaaacct caaccgttga taaactgaaa gatattagcc tggtggtgcc gtatattggt 1860

ctggcactga atattggtga tgagatctac aaacagcatt ttgcagaagc agttgaactg 1920

gttggtgcag gtctgctgct ggaattttca ccggaatttc ttattccgac gctgctgatt 1980

tttaccatca aaggttatct gaccggtagc attcgcgata aagacaaaat cattaaaacc 2040

ctggataacg ccctgaatgt tcgtgatcag aaatggaaag aactgtatcg ttgggttgtt 2100

agcaaatggc tgaccaccat taatacgcag ttcaacaaac gcaaagaaca aatgtacaaa 2160

gccctgaaaa atcaggccac cgccattaaa aagatcatcg agaacaaata taacaactat 2220

accaccgatg aaaaaagcaa gatcgatagc agctataaca tcaacgaaat tgaacgcacc 2280

ctgaacgaaa aaatcaatct ggccatgaaa aacatcgagc agtttattac cgaaagcagc 2340

attgcctatc tgatcaatat catcaacaac gaaacgatcc agaaactgaa aagctatgat 2400

gacctggttc gtcgttatct gctgggttat attcgtaatc atagcagcat tctgggcaat 2460

agcgttgaag aactgaattc caaagtgaac aaccatctgg ataatggcat tccgtttgaa 2520

ctgagcagtt ataccaatga tagcctgctg atccgctact tcaataaaaa ctatggcgaa 2580

ctgaagtaca actgcattct gaacatcaaa tatgagatgg atcgtgacaa actggttgat 2640

agcagcggtt atcgtagccg tatcaatatt ggtacaggcg tcaaatttag cgagatcgat 2700

aaaaatcaag tgcagctgag caatctggaa tccagcaaaa ttgaagtcat tctgaataac 2760

ggcgtcatct ataacagcat gtatgaaaac ttttcgacca gcttttggat tcgcattccg 2820

aaatactttc gcaacatcaa taacgagtac aagatcatca gctgtatgca gaataatagc 2880

ggttgggaag tgagcctgaa ttttagcaat atgaactcga aaatcatctg gaccctgcag 2940

gataccgaag gtatcaaaaa aaccgttgtg tttcagtaca cccagaacat taacattagc 3000

gactatatca accgctggat ctttgtgacc attacaaata atcgtctgag caacagcaaa 3060

atctacatta atggtcgcct 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 ccgcgtggtc gtattgtgac caccaacatt 3420

tatctgaata gcaccctgta tatgggcacc aaattcatca ttaagaaata tgccagcggc 3480

aacaaagata acattgtgcg taataatgat cgcgtgtata ttaacgtggt ggtgaagaat 3540

aaagaatatc gcctggcaac caatgcaagc caggcaggcg ttgaaaaaat tctgagcgca 3600

gttgaaatcc cggatgttgg taatctgagc caggttgttg tgatgaaaag cgaaaatgat 3660

cagggcattc gcaacaagtg taaaatgaat ctgcaagaca ataacggcaa cgatattggc 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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/FA(0)(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLHN/FA(His標籤)之核苷酸序列

<400> 27
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 gcaaatctga ttatttgggg tccgggtcct 480

gatctgacca caaataaaac cggtggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca 540

accccgtata 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 ctttggtggt cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt 840

cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat 900

aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg 960

aaataccagt 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 acactggatc cgagctttga agatattctg 1440

gataaagtga tcctgaactt caacgaacag gttattccgc agatgccgaa tcgtaatgtt 1500

agcaccgata ttcagaaaga caactacatc ccgaaatacg attataaccg caccgacatt 1560

atcgatagct atgaagttgg tcgcaactac aacacctttt tctatctgaa tgcccagaaa 1620

tttagcccga acgaaagcaa tattaccctg accagcagct ttgatacagg tctgttagaa 1680

ggtagcaaag tgtatacctt tttcagcagc gatttcatta acaacatcaa caaaccggtt 1740

caggccctgc tgtttattga atgggttaaa caggtgattc gcgattttac caccgaagca 1800

accaaaacct caaccgttga taaactgaaa gatattagcc tggtggtgcc gtatattggt 1860

ctggcactga atattggtga tgagatctac aaacagcatt ttgcagaagc agttgaactg 1920

gttggtgcag gtctgctgct ggaattttca ccggaatttc ttattccgac gctgctgatt 1980

tttaccatca aaggttatct gaccggtagc attcgcgata aagacaaaat cattaaaacc 2040

ctggataacg ccctgaatgt tcgtgatcag aaatggaaag aactgtatcg ttgggttgtt 2100

agcaaatggc tgaccaccat 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> 人工序列

<220>
<223> rLHN/FA(His標籤)之多肽序列

<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                 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 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> 人工序列

<220>
<223> rHC/FA(His標籤)之核苷酸序列

<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

agcggttggg aagttagcct gaatttcagc aatatgaaca gcaaaatcat ttggaccctg 360

caggataccg aaggtatcaa aaaaaccgtt gtgtttcagt acacccagaa cattaacatc 420

agcgattaca ttaaccgctg gatctttgtg accattacca ataatcgtct gagcaacagc 480

aagatctata ttaacggtcg cctgattaac gaagagagca ttagcgatct gggtaatatt 540

catgccagca acaacatcat gtttaaactg gatggttgtc gtgatccgca tcgttatatt 600

tggatcaaat acttcaacct gtttgataaa gaactgaaca aaaaagaaat caaagacctg 660

tatgataacc agagcaatag cggcattctg aaagattttt ggggtgatta tctgcagtat 720

gacaaaccgt attacatgct gaatctgtac gatccgaaca aatatctgga tgtgaataat 780

gtgggtatcc gtggctatat gtatctgaaa ggtccgcgtg gtcgtattgt taccaccaac 840

atttatctga atagcaccct gtatatgggc accaaattca tcattaaaaa gtatgccagc 900

ggcaacaaag ataacattgt gcgtaataat gatcgcgtgt 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 tggtggcgag caattggtat 1200

aatcgtcaga ttggtaaagc aagccgtacc tttggttgta gctgggaatt tattccggtt 1260

gatgatggtt ggggtgaaag cagcctggaa aatctgtatt ttcagggtgc aagtcatcat 1320

caccaccatc accatcatta a 1341

<210> 30
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/FA(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLC/FA(His標籤)之核苷酸序列

<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 gcaaatctga ttatttgggg tccgggtcct 480

gatctgacca caaataaaac cggtggtatc atctatagcc cgtatcagag catggaagca 540

accccgtata 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 ctttggtggt cgtgatcgca atattgttcc gcagagcatt 840

cagagccagc tgtataacaa agttctgagc gattataaac gtattgccag ccgtctgaat 900

aaagttaata ccgcaaccgc actgatcaac atcgatgaat tcaaaaacct gtacgagtgg 960

aaataccagt 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 agcgaaaatc tgtattttca gggtgccagt 1320

catcatcacc accatcacca tcactga 1347

<210> 32
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLC/FA(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/F(0)(His標籤)之核苷酸序列

<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 aagatcgtta tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaacg cattaatagc 300

aatccggcag gcgaagttct gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat 360

gaacataccc cgattaatga atttcatccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa 420

agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg 480

gatatttttg aaaattcaag ctatccggtg cgcaaactga tggatagcgg tggtgtgtat 540

gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa 600

tacaccttca acgatattag cggtggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat 660

ccggcaatta gcctggcaca ccagctgatt tatgcactgc atggtctgta tggtgcacgt 720

ggtgttacct ataaagaaac cattaaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa 780

ccgattcgtc tggaagaatt tctgaccttt ggtggtcagg atctgaacat tattaccagc 840

gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaat tgcaacccgt 900

ctgagccgtg ttaatagcgc acctcctgaa tatgatatca acgagtataa agactatttt 960

cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggtagct ataccgtgaa cgagaacaaa 1020

tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttcaccgaaa tcgatctggc caacaaattc 1080

aaagtgaaat gccgcaacac ctacttcatc aaatatggct ttctgaaagt tccgaacctg 1140

cttgatgatg atatctatac cgttagcgaa ggctttaaca ttggtaatct ggccgttaat 1200

aatcgcggtc agaacattaa actgaacccg aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc 1260

ctggttgaaa aaattgtgaa attctgcaaa 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 atcagaccct gaataccctg 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 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 aaaccaaatg gaaagaaatt 2100

tacagctgga ttgtgagcaa ttggctgacc cgtatcaata cccagtttaa caaacgcaaa 2160

gaacaaatgt atcaggccct gcagaatcag gttgatgcaa ttaaaaccgt gatcgaatac 2220

aaatacaaca actataccag cgacgaacgt aatcgcctgg aaagcgaata caacattaat 2280

aacattcgcg aagaactgaa caaaaaagtg agcctggcaa tggaaaacat cgaacgtttt 2340

attaccgaaa gcagcatctt ctacctgatg aaactgatta acgaagccaa agttagcaaa 2400

ctgcgcgaat atgatgaagg cgttaaagaa tatctgctgg actatattag cgaacatcgt 2460

agcattctgg gtaatagcgt tcaagagctg aatgatctgg ttaccagcac actgaataat 2520

agcattccgt ttgaactgag cagctacacc aacgataaaa tcctgatcct gtacttcaac 2580

aaactgtaca agaagatcaa ggacaacagc atactggata tgcgctatga aaacaacaag 2640

ttcattgata tcagcggcta tggtagcaac attagcatta atggtgatgt gtatatctac 2700

agcaccaacc gcaatcagtt tggtatttat agcagcaaac cgagcgaagt taatattgcg 2760

cagaataacg atatcatcta caacggtcgc tatcagaact ttagcattag cttttgggtt 2820

cgcattccga aatactttaa caaggtgaac ctgaacaacg agtacaccat tattgattgc 2880

attcgcaata ataacagcgg ctggaaaatc agcctgaact ataacaaaat tatctggacc 2940

ctgcaggata ccgcaggtaa taatcagaaa ctggtgttta actacaccca gatgattagc 3000

atcagcgact atatcaacaa atggatcttt gtgaccatta ccaacaatcg tctgggtaac 3060

agccgcattt atatcaatgg caatctgatc gacgaaaaaa gcatttcaaa tctgggcgat 3120

attcacgtga gcgataacat tctgttcaaa attgttggct gcaacgatac ccgttatgtt 3180

ggtattcgtt 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 cgatatcagc 3480

aacaccgata actttgtgcg 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 agggtgcaag tcatcatcac catcaccacc atcattaa 3888

<210> 34
<211> 1295
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rBoNT/F(0)(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLHN/F(His標籤)之核苷酸序列

<400> 35
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 aagatcgtta tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaacg cattaatagc 300

aatccggcag gcgaagttct gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat 360

gaacataccc cgattaatga atttcatccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa 420

agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg 480

gatatttttg aaaattcaag ctatccggtg cgcaaactga tggatagcgg tggtgtgtat 540

gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa 600

tacaccttca acgatattag cggtggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat 660

ccggcaatta gcctggcaca tgaactgatt catgcactgc atggtctgta tggtgcacgt 720

ggtgttacct ataaagaaac cattaaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa 780

ccgattcgtc tggaagaatt tctgaccttt ggtggtcagg atctgaacat tattaccagc 840

gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaat tgcaacccgt 900

ctgagccgtg ttaatagcgc acctcctgaa tatgatatca acgagtataa agactatttt 960

cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggtagct ataccgtgaa cgagaacaaa 1020

tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttcaccgaaa tcgatctggc caacaaattc 1080

aaagtgaaat gccgcaacac ctacttcatc aaatatggct ttctgaaagt tccgaacctg 1140

cttgatgatg atatctatac cgttagcgaa ggctttaaca ttggtaatct ggccgttaat 1200

aatcgcggtc agaacattaa actgaacccg aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc 1260

ctggttgaaa aaattgtgaa attctgcaaa 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 atcagaccct gaataccctg 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 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 aaaccaaatg gaaagaaatt 2100

tacagctgga ttgtgagcaa ttggctgacc cgtatcaata cccagtttaa caaacgcaaa 2160

gaacaaatgt atcaggccct gcagaatcag gttgatgcaa ttaaaaccgt gatcgaatac 2220

aaatacaaca actataccag cgacgaacgt aatcgcctgg aaagcgaata caacattaat 2280

aacattcgcg aagaactgaa caaaaaagtg agcctggcaa tggaaaacat cgaacgtttt 2340

attaccgaaa gcagcatctt ctacctgatg aaactgatta acgaagccaa agttagcaaa 2400

ctgcgcgaat atgatgaagg cgttaaagaa tatctgctgg actatattag cgaacatcgt 2460

agcattctgg gtaatagcgt tcaagagctg aatgatctgg ttaccagcac actgaataat 2520

agcattccgt ttgaactgag cagctacacc aacgataaaa tcctgatcct gtacttcaac 2580

aaactgtaca agaaagaaaa cctgtatttt cagggtgcaa gccatcatca ccaccatcac 2640

catcattaa 2649

<210> 36
<211> 882
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLHN/F(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/F(His標籤)之核苷酸序列

<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 tacacccaga 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 agcgtggtgt ttatcagaaa ccgaacattt ttagcaacac ccgtctgtat 840

accggtgtgg aagttattat 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 cattaa 1296

<210> 38
<211> 431
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/F(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLC/F(His標籤)之核苷酸序列

<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 aagatcgtta tctgaaaacc accatcaaac tgttcaaacg cattaatagc 300

aatccggcag gcgaagttct gctgcaagaa attagctatg caaaaccgta tctgggcaat 360

gaacataccc cgattaatga atttcatccg gttacacgta ccacgagcgt taacattaaa 420

agcagcacca atgtgaagtc cagcattatt ctgaatctgc tggttttagg tgcaggtccg 480

gatatttttg aaaattcaag ctatccggtg cgcaaactga tggatagcgg tggtgtgtat 540

gatccgtcaa atgatggttt tggcagcatt aacattgtga cctttagtcc ggaatatgaa 600

tacaccttca acgatattag cggtggctat aatagcagca ccgaaagttt tattgcagat 660

ccggcaatta gcctggcaca tgaactgatt catgcactgc atggtctgta tggtgcacgt 720

ggtgttacct ataaagaaac cattaaagtt aaacaggcac cgctgatgat tgcggaaaaa 780

ccgattcgtc tggaagaatt tctgaccttt ggtggtcagg atctgaacat tattaccagc 840

gcaatgaaag agaaaatcta taataacctg ctggccaact atgagaaaat tgcaacccgt 900

ctgagccgtg ttaatagcgc acctcctgaa tatgatatca acgagtataa agactatttt 960

cagtggaaat acggcctgga taaaaatgca gatggtagct ataccgtgaa cgagaacaaa 1020

tttaacgaga tctacaaaaa actgtatagc ttcaccgaaa tcgatctggc caacaaattc 1080

aaagtgaaat gccgcaacac ctacttcatc aaatatggct ttctgaaagt tccgaacctg 1140

cttgatgatg atatctatac cgttagcgaa ggctttaaca ttggtaatct ggccgttaat 1200

aatcgcggtc agaacattaa actgaacccg aaaattatcg atagcatccc ggataaaggc 1260

ctggttgaaa aaattgtgaa attctgcaaa agcgagaacc tgtattttca gggtgcaagt 1320

catcatcacc atcaccacca tcattaa 1347

<210> 40
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rLC/F(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> 陽離子性rHC/A(His標籤)之核苷酸序列

<400> 41
atgatcatca acaccagcat tctgaacctg cgttatgaaa gcaaacatct gattgatctg 60

agccgttatg ccagcaaaat caatataggc agcaaggtta acttcgaccc gattgacaaa 120

aatcagatac agctgtttaa 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 gttcaaatac agccagatga ttaatatcag cgactatatc 420

aaccgctgga tttttgtgac cattaccaat aatcggctga acaagagcaa gatctatatt 480

aacggtcgtc tgattgacca gaaaccgatt agtaatctgg gtaatattca tgcgagcaac 540

aaaatcatgt ttaaactgga tggttgccgt gatacccatc gttatatttg gatcaaatac 600

ttcaacctgt tcgataaaga gttgaacgaa aaagaaatta aagacctgta cgataaccag 660

agcaatagcg gcatactgaa agatttttgg ggagattatc tgcagtatga caaaccgtat 720

tatatgctga atctgtacga cccgaataaa tacgtggatg ttaataatgt gggcatccgt 780

ggttatatgt acctgaaagg tccgcgtggt agcgttatga ccacaaacat ttatctgaat 840

agcagcctgt atcgcggaac caaattcatc attaaaaagt atgccagcgg caacaaggat 900

aatattgtgc gtaataatga tcgcgtgtac attaacgttg tggtgaagaa taaagaatat 960

cgcctggcaa 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 gggttgtagc tgggaattta tccctgtgga tgatggttgg 1260

ggtgaacgtc cgctgaagct tgcggccgca ctcgagcacc accaccacca ccactga 1317

<210> 42
<211> 438
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 陽離子性rHC/A(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/AB(His標籤)之核苷酸序列

<400> 43
atgattctga acaatattat cctgaacctg cgttacaaag acaacaatct gatcgatctg 60

agcggctatg gtgcaaaagt tgaagtctac gacggtgtcg aactgaacga taaaaaccag 120

ttcaaactga cctcatcggc taactcaaaa attcgtgtga cgcagaacca aaacatcatc 180

ttcaactcgg tctttctgga cttcagcgtg tctttctgga ttcgcatccc gaaatataaa 240

aatgatggca tccagaacta catccataac gaatacacca tcatcaactg tatgaaaaac 300

aacagtggtt ggaaaatttc catccgtggc aaccgcatta tctggaccct gattgatatc 360

aatggtaaaa cgaaaagcgt gtttttcgaa tacaacatcc gtgaagatat ctctgaatac 420

atcaatcgct ggtttttcgt gaccattacg aacaatctga acaatgcgaa aatctatatc 480

aacggcaaac tggaaagtaa taccgacatc aaagatattc gtgaagttat cgccaacggt 540

gaaatcatct tcaaactgga tggcgacatc gatcgcaccc agttcatttg gatgaaatac 600

ttctccatct tcaacacgga actgagtcag tccaatatcg aagaacgcta caaaatccaa 660

tcatactcgg aatacctgaa agatttctgg ggtaacccgc tgatgtacaa caaagaatac 720

tacatgttca acgcgggcaa caaaaactca tacatcaaac tgaaaaaaga ttcgccggtg 780

ggtgaaatcc tgacccgtag caaatacaac cagaactcta aatacatcaa ctatcgcgat 840

ctgtacattg gcgaaaaatt tattatccgt cgcaaaagca actctcagag tattaatgat 900

gacatcgtgc gtaaagaaga ctacatctat ctggatttct ttaatctgaa ccaagaatgg 960

cgcgtttata cctacaaata cttcaaaaaa gaagaaatga aactgttcct ggccccgatt 1020

tacgacagcg atgaatttta caacaccatc cagatcaaag aatacgatga acagccgacg 1080

tatagttgcc aactgctgtt caaaaaagac gaagaatcca ccgatgaaat tggcctgatt 1140

ggtatccacc gtttctatga aagcggtatc gttttcgaag aatacaaaga ttacttctgt 1200

atctctaaat ggtatctgaa agaagtcaaa cgcaaaccgt acaacctgaa actgggctgc 1260

aactggcaat ttatcccgaa agacgaaggc tggaccgaaa agcttgcggc cgcactcgag 1320

caccaccacc accaccactg a 1341

<210> 44
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/AB(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V H1253K(His標籤)之核苷酸序列

<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 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 gggtattcgt 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

ttcaaacagt tcaacaatat tgctaaactg gtagcgagca attggtacaa tcgtcagatt 1200

gagcgcagca gccgtacttt gggctgtagc tgggagttta tcccggtcga tgatggttgg 1260

ggcgaacgtc cgctgcacca tcaccatcac catcaccatc accatt 1306

<210> 46
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V H1253K(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V F1252Y H1253K L1278F(His標籤)之核苷酸序列

<400> 47

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 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 gggtattcgt 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 tgggagttta tcccggtcga tgatggttgg 1260

ggcgaacgtc cgctgcacca tcaccatcac catcaccatc accattaa 1308

<210> 48
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V F1252Y H1253K L1278F(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V F1252Y H1253K L1278H(His標籤)之核苷酸序列

<400> 49
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 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 gggtattcgt 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 gccgtactca tggctgtagc tgggagttta tcccggtcga tgatggttgg 1260

ggcgaacgtc cgctgcacca tcaccatcac cat 1293

<210> 50
<211> 431
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> rHC/A變異體Y1117V F1252Y H1253K L1278H(His標籤)之多肽序列

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可為任何天然存在的胺基酸

<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> 破傷風桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 肉毒桿菌

<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> 人工序列

<220>
<223> mrBoNT/AB(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> mrBoNT/A(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XB(0)(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XB(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XB(0)變異體(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XB(0)變異體之多肽序列

<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

785 790 795 800

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
1295

<210> 67
<211> 1331
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XA(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XA(0)變異體之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XD(0)之多肽序列

<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 Tyr 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> 人工序列

<220>
<223> BoNT/XF(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> C1活化圈共通序列

<220>
<221> SITE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa為任何胺基酸之1-10個殘基

<220>
<221> 變異體
<222> (4)..(4)
<223> Xaa為Asp或Glu

<220>

<221> SITE
<222> (7)..(7)
<223> Xaa為任何胺基酸之4-15個殘基

<400> 71

Cys Xaa Ile Xaa Gly Arg Xaa Cys

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C1活化圈

<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> 人工序列

<220>
<223> C1活化圈變異體

<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> 人工序列

<220>
<223> rLC/A(0)(His標籤)之多肽序列

<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 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> 人工序列

<220>
<223> rLHN/A(0)(His標籤)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> rLC/X(0)之多肽序列

<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> 人工序列

<220>
<223> PreScission蛋白酶位

<400> 77

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 78
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> C1活化圈變異體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

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種於治療膀胱疼痛中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 2】一種治療膀胱疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 3】一種多肽在製造治療膀胱疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 4】一種於治療膀胱疼痛中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項 5】一種治療膀胱疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項 6】一種多肽在製造治療膀胱疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項 7】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該膀胱疼痛係由間質性膀胱炎所引起或與其有關。

【請求項 8】一種於治療疼痛中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 9】一種治療疼痛的方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 10】一種多肽在製造治療疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 11】一種於治療疼痛中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項12】一種治療疼痛之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項13】一種多肽在製造治療疼痛的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項14】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不藉由下列任一者來治療疼痛：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【請求項15】一種於治療下泌尿道病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項16】一種治療下泌尿道病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項17】一種多肽在製造治療下泌尿道病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽

孢桿菌神經毒素受體結合域(Hc 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 18】一種於治療下泌尿道病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。

【請求項 19】一種治療下泌尿道病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。

【請求項 20】一種多肽在製造治療下泌尿道病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 Hcc 域或 Hc 域。

【請求項 21】如請求項 15 至 20 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該下泌尿道病症為膀胱病症。

【請求項 22】如請求項 15 至 21 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該下泌尿道病症為傳入神經(afferent nerve)相關病症。

【請求項 23】如請求項 15 至 22 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該病症包含以下一種或多種：膀胱疼痛症候群(較佳為間質性膀胱炎)；過動性膀胱(overactive bladder)；及逼尿肌過動(detrusor overactivity)(例如，神經性逼尿肌過動)。

【請求項 24】如請求項 15 至 23 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不藉由下列任一者來治療下泌尿道病症：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【請求項 25】一種於治療發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 26】一種治療發炎性病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 27】一種多肽在製造治療發炎性病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)，其中當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 28】一種於治療發炎性病症中使用的多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項29】一種治療發炎性病症之方法，該方法包含對於受試者投予多肽，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項30】一種多肽在製造治療發炎性病症的醫藥之用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)並缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性 H_{CC} 域或 H_C 域。

【請求項31】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)。

【請求項32】如請求項25至31中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不藉由下列任一者來治療發炎性病況：藉由促進神經元生長、藉由促進神經元修復、或藉由促進神經元生長及修復。

【請求項33】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不包含另外的催化活性域。

【請求項34】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽除了梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、H_N 域及/或 H_C 域之外，不包含治療或診斷劑(例如，共價或非共價聯結的治療或診斷劑)。

【請求項35】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不與另外的治療或診斷劑一起投予(例如，依序地或後續地)。

【請求項 36】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 35 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含非催化活性的梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈。

【請求項 37】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 36 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈、H_N 域及 H_C 域，其中該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 38】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 36 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成，其中當該多肽包含或實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈所組成時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 39】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 36 或 38 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 40】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 38 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽實質上由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L 鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N 域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C 域)所組成，其中該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項41】如請求項1至3、7至10、14至17、21至27或31至36或38中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及/或梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)所組成，其中當該多肽包含或由梭狀芽孢桿菌神經毒素L鏈所組成時，該L鏈為非催化活性的。

【請求項42】如請求項1至3、7至10、14至17、21至27或31至36、39或41中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)及梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)所組成，其中該L鏈為非催化活性的。

【請求項43】如請求項1至3、7至10、14至17、21至27或31至37、40或41中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽由梭狀芽孢桿菌神經毒素輕鏈(L鏈)、梭狀芽孢桿菌神經毒素轉位域(H_N域)及梭狀芽孢桿菌神經毒素受體結合域(H_C域)所組成，其中該L鏈為非催化活性的。

【請求項44】如請求項1至36、38、39、41或42中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不包含梭狀芽孢桿菌神經毒素H_N域及H_C域兩者。

【請求項45】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽不進一步包含非梭狀芽孢桿菌催化域。

【請求項46】如請求項1至14或31至45中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為慢性疼痛。

【請求項47】如請求項1至14或31至45中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為急性疼痛。

【請求項48】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為發炎性疼痛。

【請求項49】如請求項48之使用的多肽、方法或用途，其中該發炎性疼痛係由下列所引起或與其有關：曬傷、UV誘導的損傷、關節炎性病症、自體免疫疾病、結締組織病症、創傷、感染、神經炎、關節發炎或頭痛(較佳為肌肉/肌原性頭痛、血管性頭痛、高血壓頭痛、荷爾蒙頭痛、反彈性頭痛、慢性鼻竇炎頭痛、器質性頭痛(organic headache)、或癲癇發作性頭痛(ictal headache))。

【請求項50】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為神經病變性疼痛。

【請求項51】如請求項50之使用的多肽、方法或用途，其中該神經病變性疼痛為(或由其引起或與其有關)：神經痛、傳入神經阻滯(deafferentation)、複雜性局部疼痛症候群(complex regional pain syndrome；CRPS)、或神經病變(例如，中樞或周圍神經病變)。

【請求項52】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為混合性疼痛。

【請求項53】如請求項1至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為觸摸痛(allodynia)。

【請求項54】如請求項1至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為內臟痛。

【請求項55】如請求項54之使用的多肽、方法或用途，其中該內臟痛為(或由其引起或與其有關)：功能性內臟痛、慢性胃腸道發炎、自體免疫疼痛、器質性內臟痛、或治療誘導的內臟痛。

【請求項56】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為頭痛(例如，偏頭痛)。

【請求項57】如請求項56之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為偏頭痛。

【請求項58】如請求項56之使用的多肽、方法或用途，其中該頭痛係由下列所引起或與其有關：肌肉/肌原性頭痛、血管性頭痛、高血壓頭痛、荷爾蒙頭痛、反彈性頭痛、慢性鼻竇炎頭痛、器質性頭痛、或癲癇發作性頭痛。

【請求項59】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為術後疼痛。

【請求項60】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為轉移痛(referred pain)。

【請求項61】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為體感性疼痛(somatic pain)。

【請求項62】如請求項61之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為由下列所引起或與其有關的體感性疼痛：過度肌張力、重覆性動作病症(repetitive motion disorder)、肌肉病症、肌痛(myalgia)、感染、或藥物。

【請求項63】如請求項1至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為膀胱疼痛症候群，較佳為其中該膀胱疼痛係由間質性膀胱炎所引起或與其有關。

【請求項64】如請求項8至14或31至47中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為幻肢痛(phantom limb pain)。

【請求項65】如請求項25至45中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該發炎性病症為選自下列之一或多種：膀胱炎、子宮內膜異位、類風濕性關節炎、複雜性局部疼痛症候群、及神經炎。

【請求項66】如請求項65之使用的多肽、方法或用途，其中該膀胱炎為間質性膀胱炎。

【請求項67】如請求項65之使用的多肽、方法或用途，其中該神經炎為周圍神經炎。

【請求項68】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為大於250 μg。

【請求項69】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251 μg 至 10 g。

【請求項70】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251 μg 至 1 g。

【請求項71】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中所投予的多肽的單一劑量為 251-1000 μg。

【請求項72】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽係被反覆地投予(例如，作為疼痛治療方案之一部分)。

【請求項73】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽係被皮內投予。

【請求項74】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 73 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少 70%序列同一性之多肽序列：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 或 76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項75】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 74 中任一項之使用的多肽、方法或用途，

其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少80%序列同一性之多肽序列：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 或 76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 76】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 75 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含與下列 SEQ ID NO 之任一者具有至少90%序列同一性之多肽序列：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 或 76；其但書為當該多肽包含梭狀芽孢桿菌神經毒素 L 鏈時，該 L 鏈為非催化活性的。

【請求項 77】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 76 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含下列 SEQ ID NO 之任一者之多肽序列：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 或 76。

【請求項 78】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27 或 31 至 77 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為非催化活性的 BoNT/A。

【請求項79】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為經修飾的梭狀芽孢桿菌神經毒素，如嵌合梭狀芽孢桿菌神經毒素或雜合梭狀芽孢桿菌神經毒素，較佳為其中該多肽不包含天然的梭狀芽孢桿菌神經毒素H鏈。

【請求項80】如請求項1至3、7至10、14至17、21至27或31至77或79中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性H_{CC}域或H_C域。

【請求項81】如請求項1至3、7至10、14至17、21至27或31至77或79至80中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非梭狀芽孢桿菌靶向部分(Targeting Moiety；TM)之重定靶向的(retargeted)梭狀芽孢桿菌神經毒素。

【請求項82】如請求項1至77或79至80中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽缺乏梭狀芽孢桿菌神經毒素之功能性H_C域且亦缺乏任何功能上等效的外源性配體靶向部分(TM)。

【請求項83】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽未於該受試者的細胞中表現，例如，其中該用途或方法不包含於該受試者的細胞中表現編碼該多肽的核酸。

【請求項84】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽進一步包含一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列。

【請求項 85】如請求項 84 之使用的多肽、方法或用途，其中該一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列不與細胞受體結合。

【請求項 86】如請求項 84 或 85 之使用的多肽、方法或用途，其中該一或多個非梭狀芽孢桿菌神經毒素序列不包含細胞受體的配體。

【請求項 87】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27、31 至 77、79 或 83 至 86 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的 BoNT/A 輕鏈及轉位域、以及 BoNT/B 受體結合域(H_C域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)，較佳為其中該 BoNT/B H_C 域包含一或多個選自以下組成之群組的取代突變：E1191M、S1199Y、V1118M、Y1183M、E1191I、E1191Q、E1191T、S1199F、S1199L、S1201V、及其之組合；更佳為其中該 BoNT/B H_C域包含在 E1191M 及 S1199Y 之取代突變。

【請求項 88】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27、31 至 79 或 83 至 86 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含經修飾的 BoNT/A H_C 域，其包含在選自下列之一或多個胺基酸殘基的修飾：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、及 THR 1277；其中該修飾係選自：

i. 以鹼性胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基、

ii. 以不帶電的胺基酸殘基取代酸性表面暴露的胺基酸殘基、

iii. 以鹼性胺基酸殘基取代不帶電的表面暴露的胺基酸殘基、

iv. 鹼性胺基酸殘基之插入、及

v. 酸性表面暴露的胺基酸殘基之刪除。

【請求項 89】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27、31 至 77 或 79 至 86 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含非催化活性的肉毒桿菌神經毒素血清型 X(BoNT/X) L 鏈、BoNT/X H_N 域、及/或 BoNT/X H_C 域。

【請求項 90】如請求項 1 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27、31 至 77、83 至 86 或 89 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的 BoNT/X 輕鏈及轉位域、以及源自不同(即，非 BoNT/X)梭狀芽孢桿菌神經毒素的受體結合域(H_C 域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。

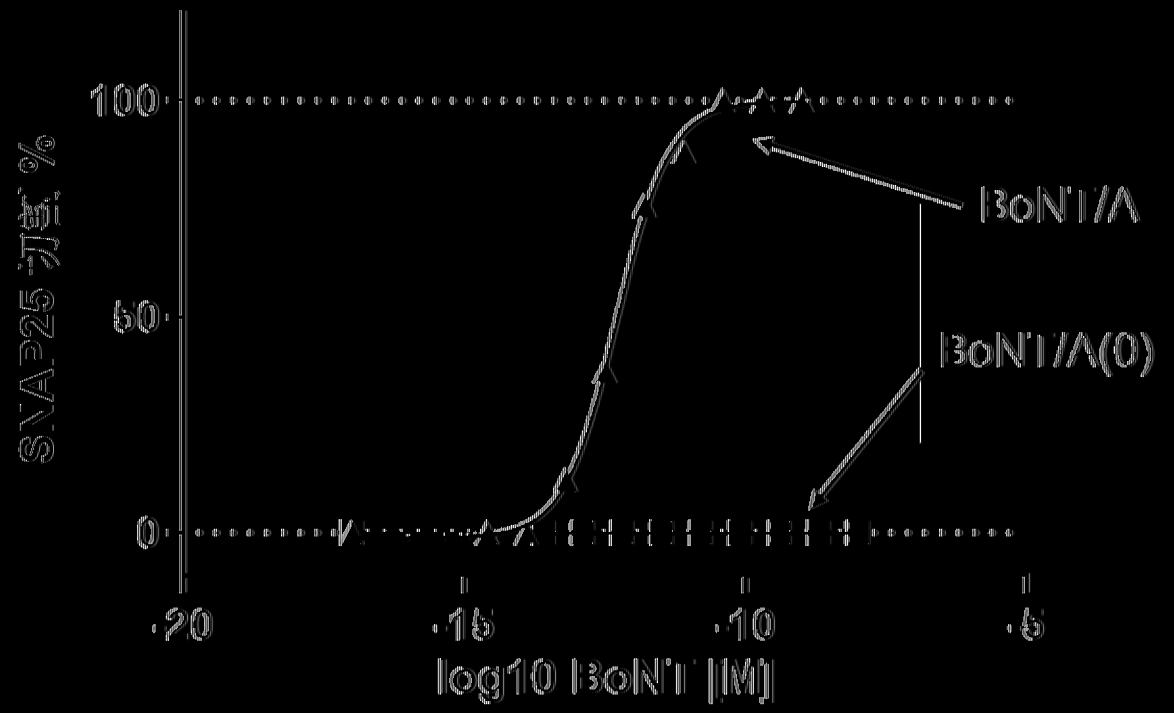
【請求項 91】如請求項 11 至 3、7 至 10、14 至 17、21 至 27、31 至 77、83 至 86 或 89 至 90 中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽為包含非催化活性的

BoNT/X輕鏈及轉位域、以及BoNT/B受體結合域(H_C域)之嵌合肉毒桿菌神經毒素(BoNT)。

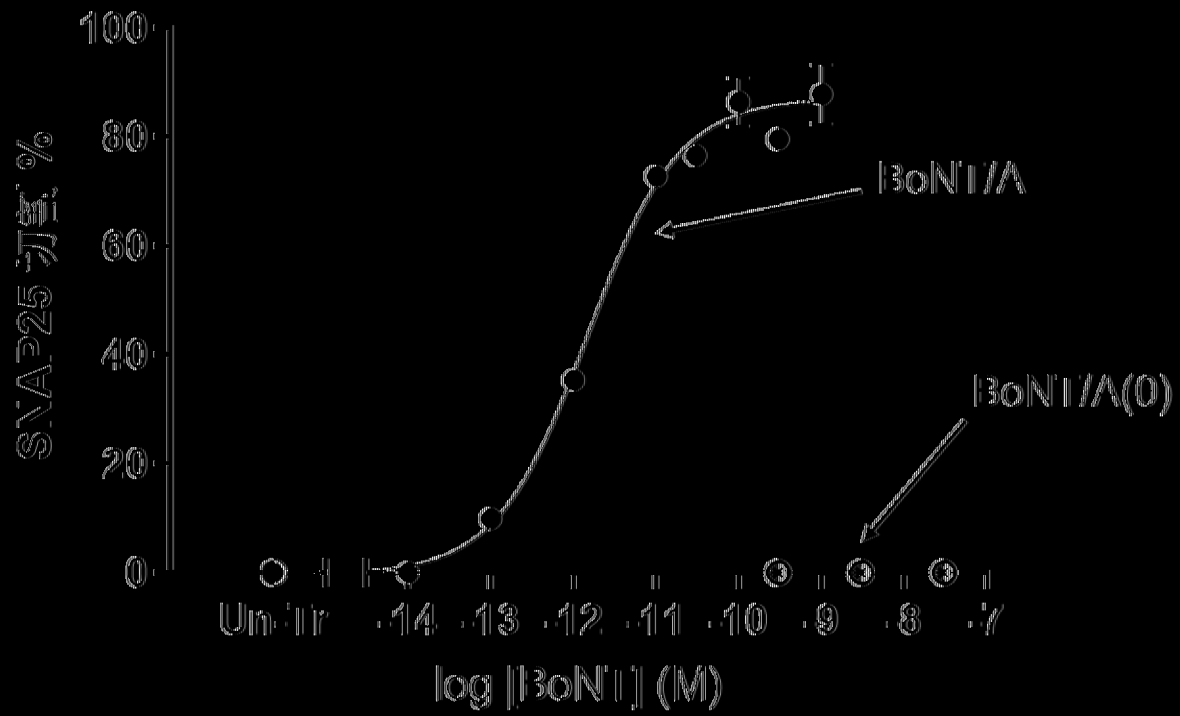
【請求項92】如請求項89至91中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該疼痛為發炎性疼痛。

【請求項93】如前述請求項中任一項之使用的多肽、方法或用途，其中該多肽包含 $Cys\text{-}(Xaa)_a\text{-}Ile\text{-}Asp/Glu\text{-}Gly\text{-}Arg\text{-}(Yaa)_b\text{-}Cys$ (SEQ ID NO: 71)，其中 a=1-10 且 b=4-15。

【発明の名称】


100
50
0
SNAP25 切断 %
BoNT/A
BoNT/A(0)
-20
-15
-10
-5
log10 BoNT [M]

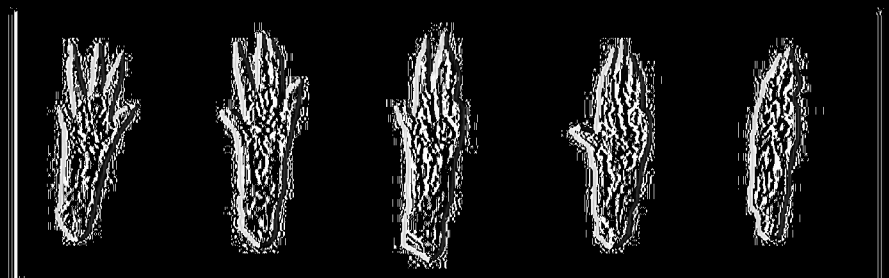
【図 1】


100
80
60
40
20
0
SNAP25 切断 %
BoNT/A
BoNT/A(0)
Untr
-14
-13
-12
-11
-10
-9
-8
-7
log [BoNT] (M)

【図 2】

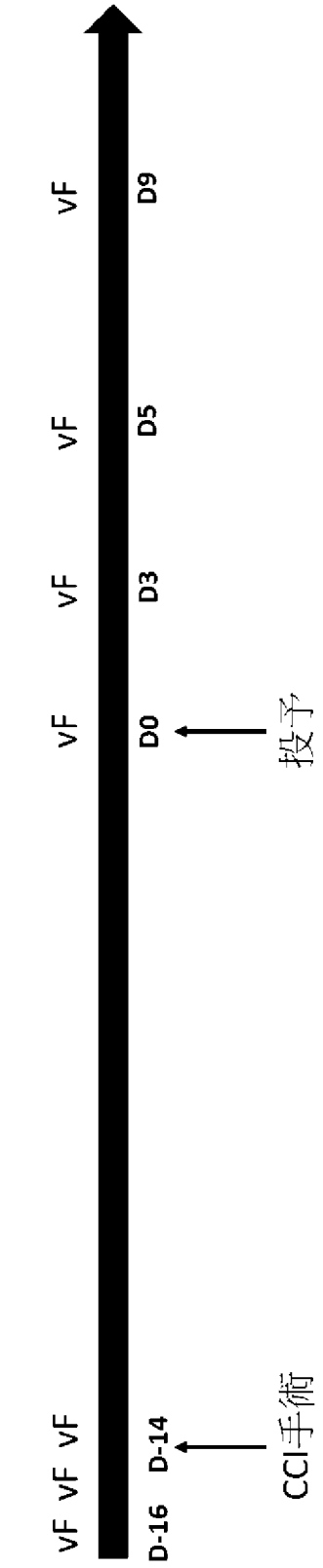
(A)

(B)



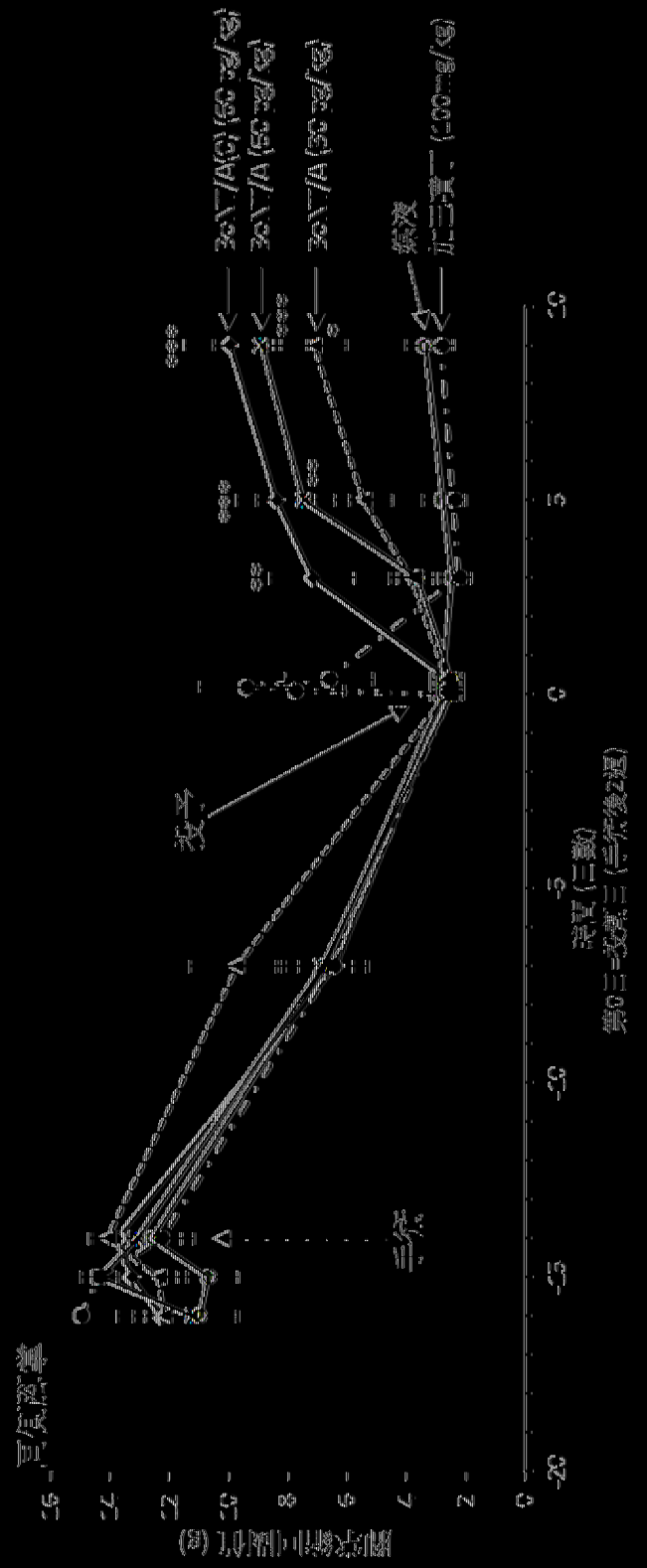
(圖 3)

A

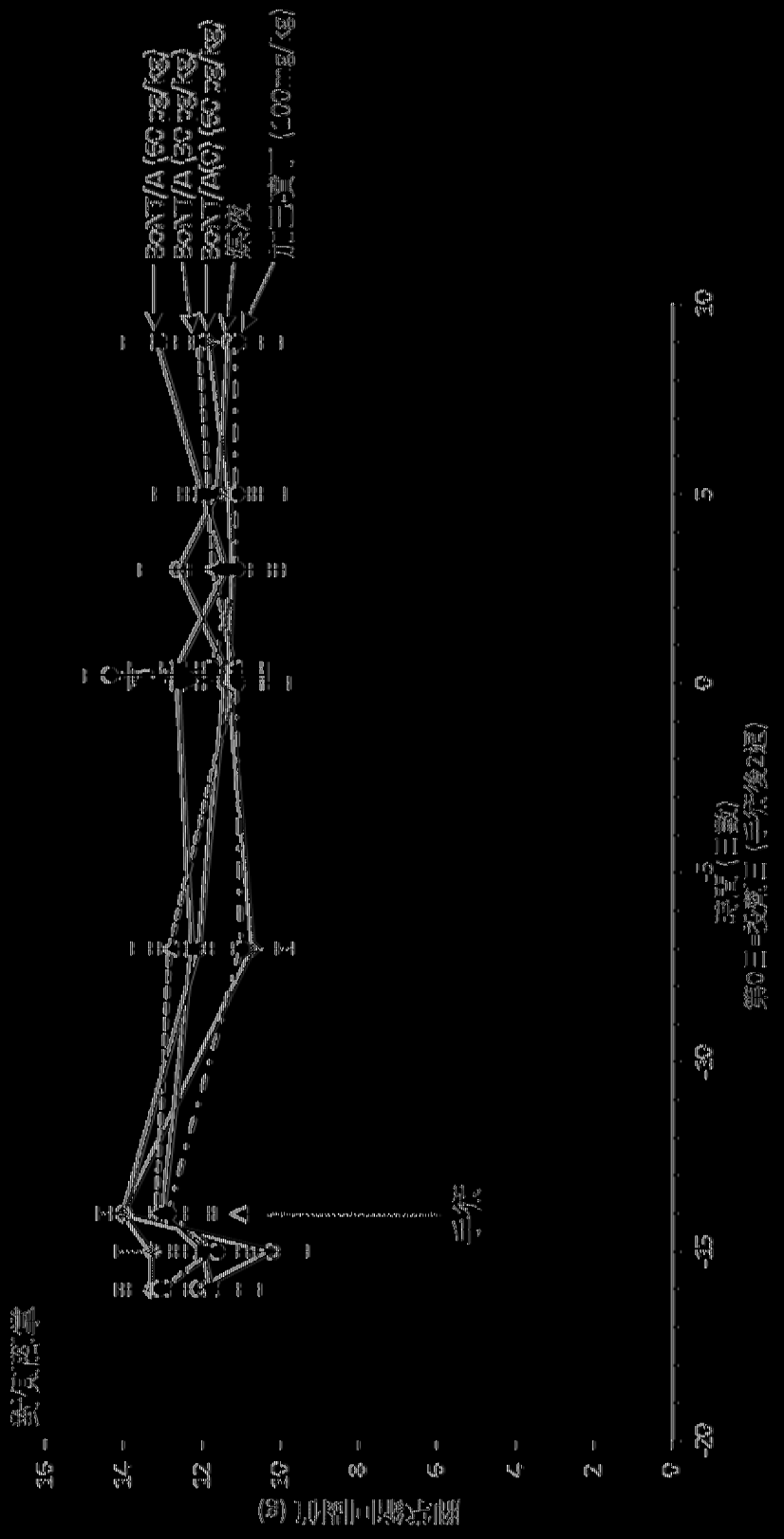


【圖 4】

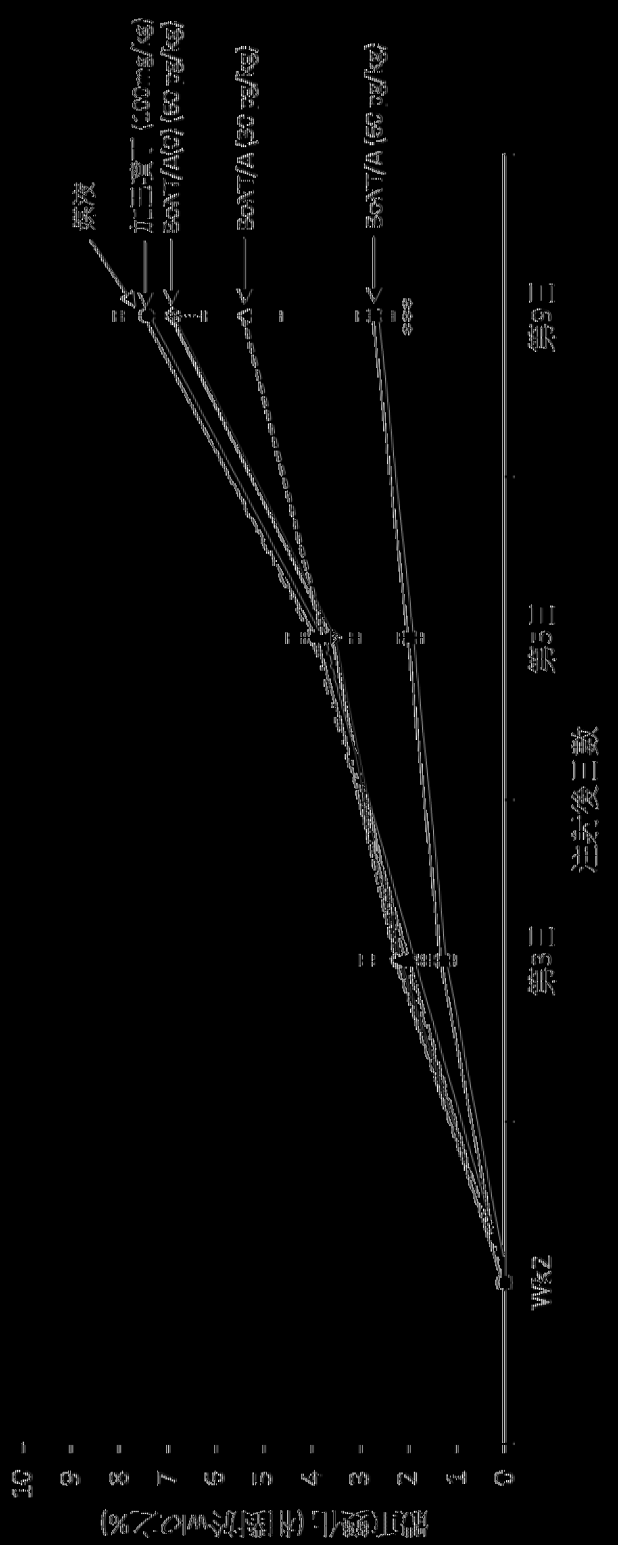
[B]


測定時間 (s)
測定値
0
2
4
6
8
10
12
14
16
-20
-15
-10
-5
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
105
110
115
120
125
130
135
140
145
150
155
160
165
170
175
180
185
190
195

C

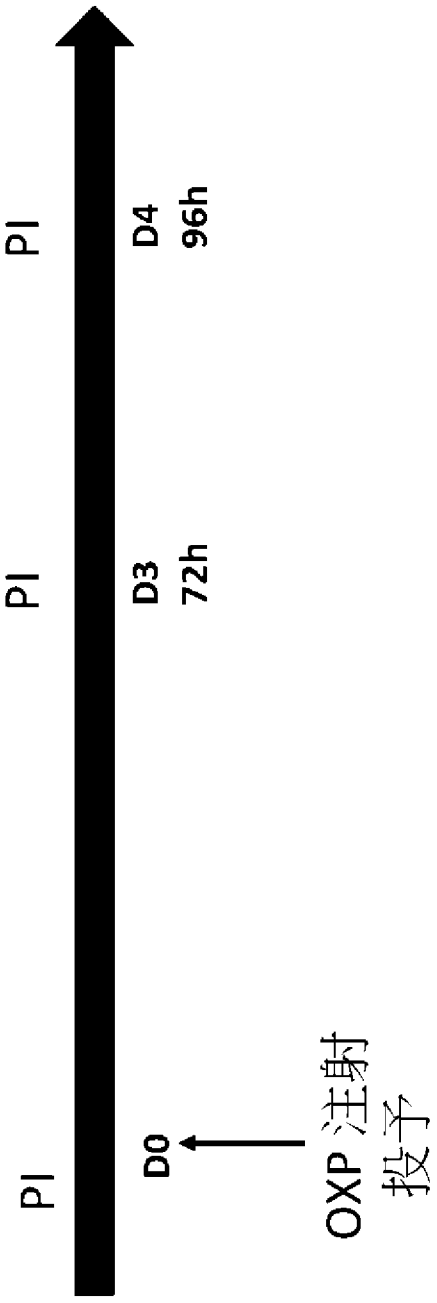

(g/cm²)
(g/cm²)
(g/cm²)

(D)


麻痺
ボツリヌス毒素複合体 (30pg/kg)
BoNT/A (30pg/kg)
BoNT/A (6pg/kg)
W2
第3週
第5週
第7週
麻痺の重症度（体重減少%）
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

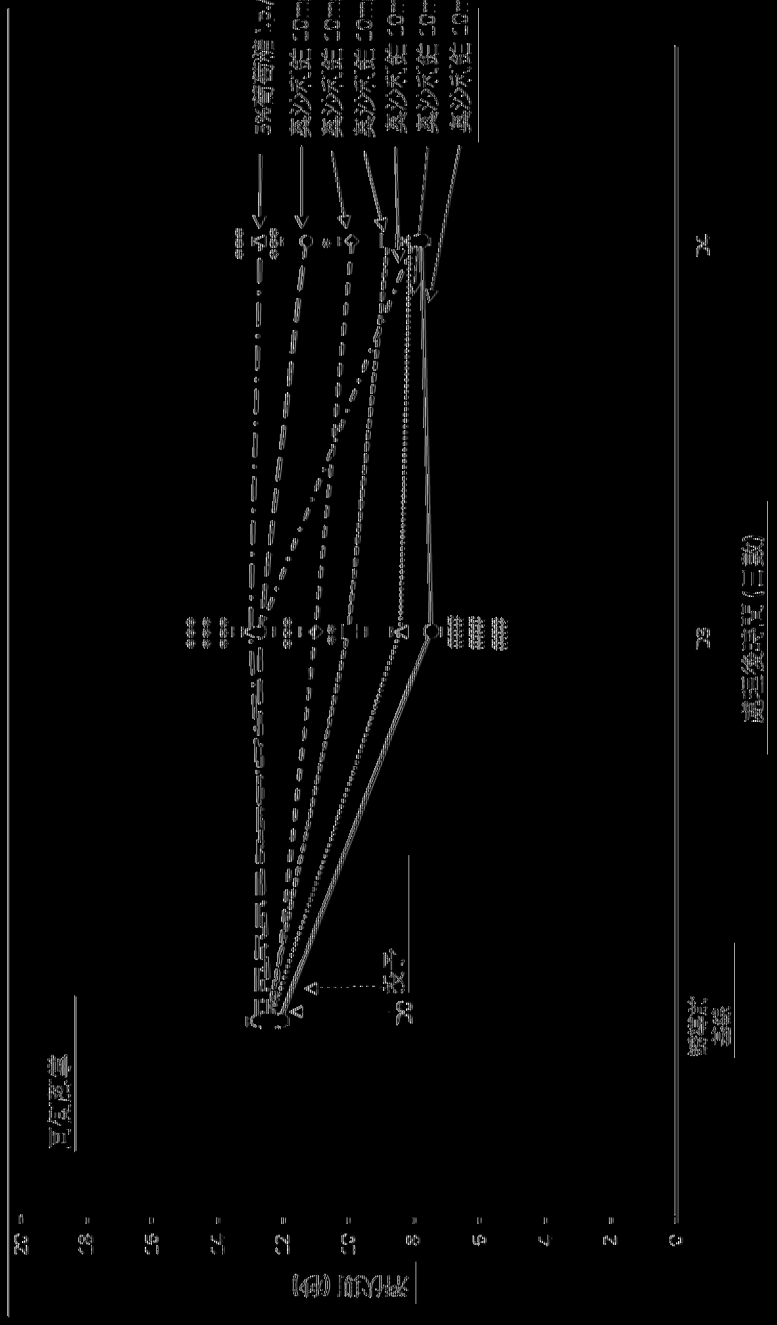
【図4(続き)】

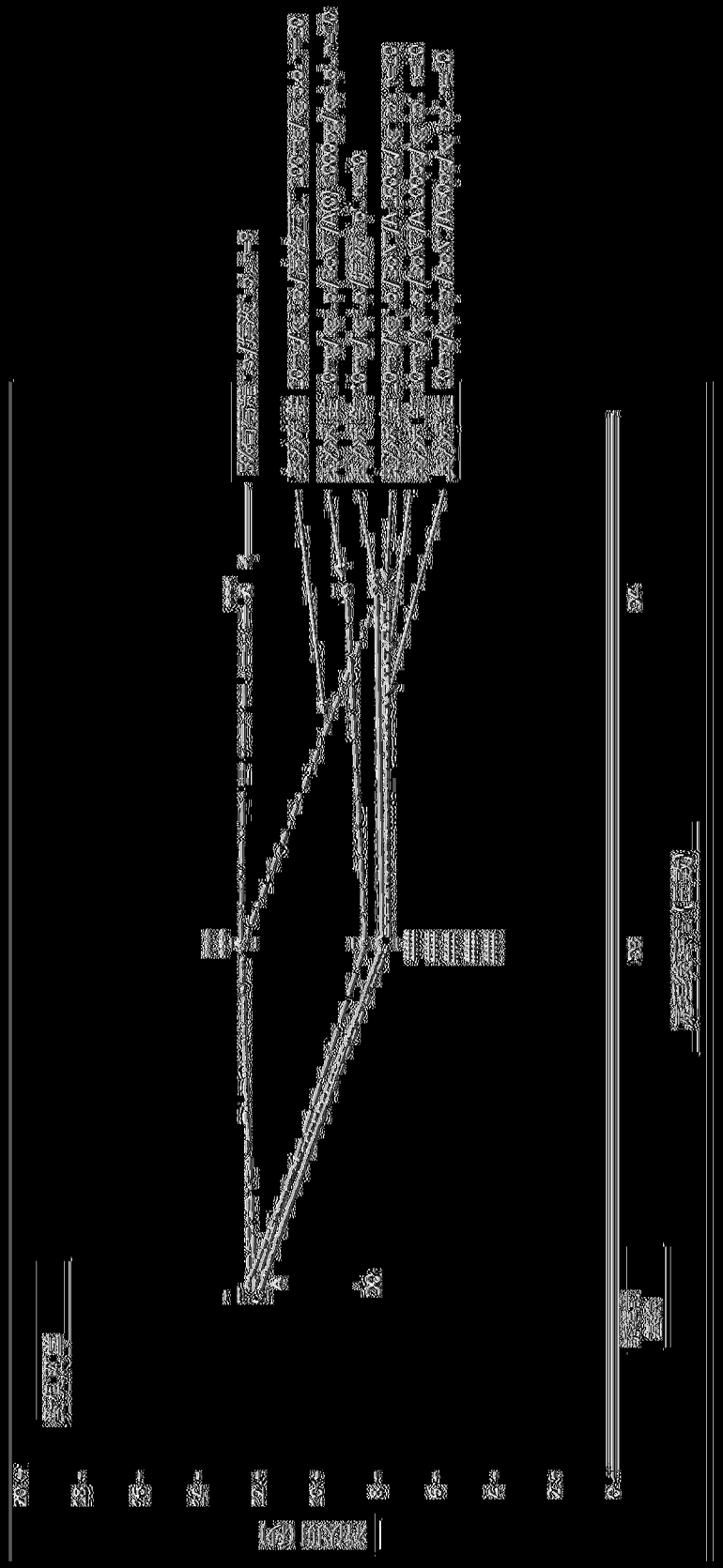
A



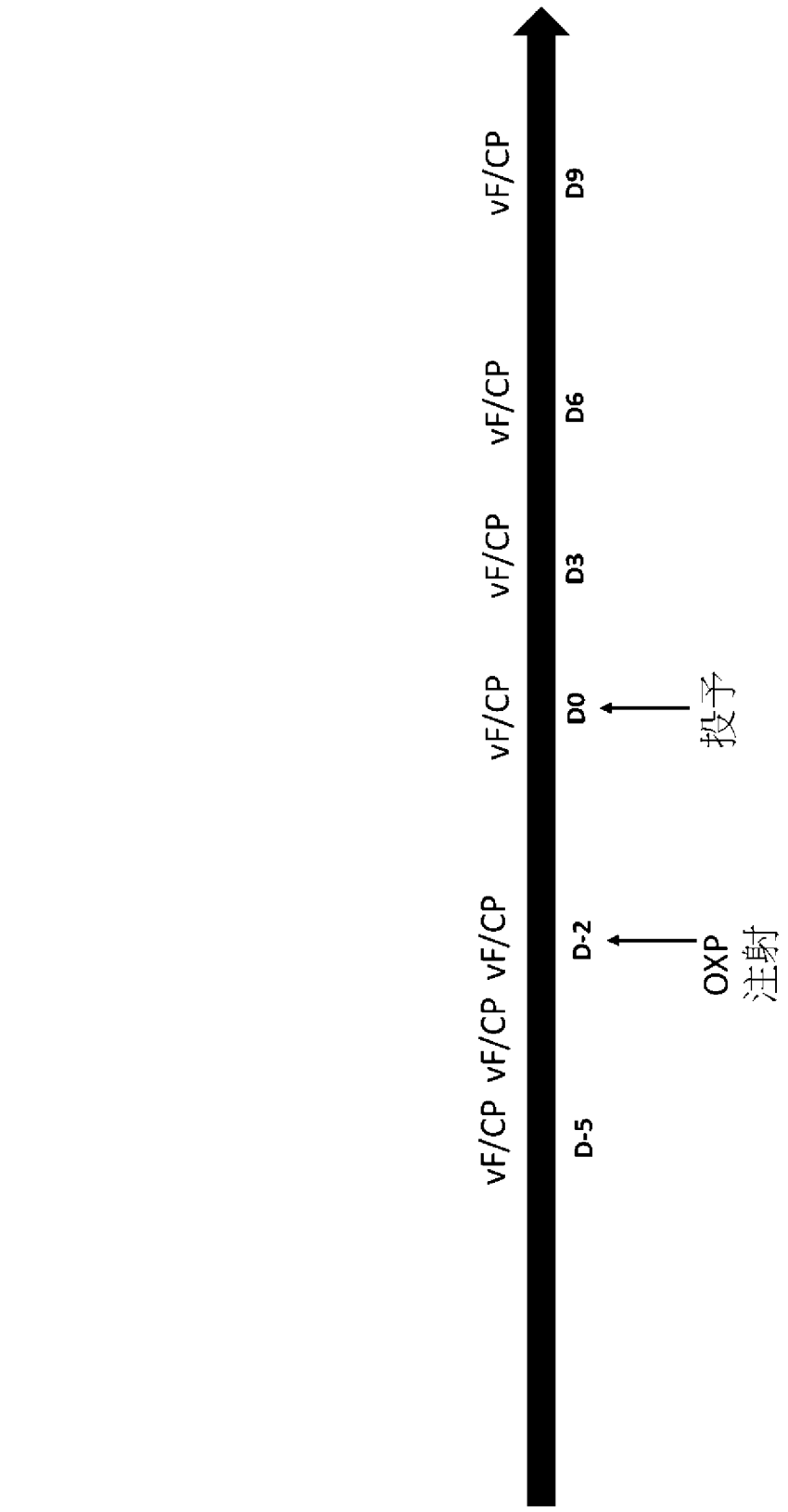
【圖 5】

圖3B


增益 (dB)
頻率 (Hz)
增益 (dB)
頻率 (Hz)
-3dB
-3dB
-3dB

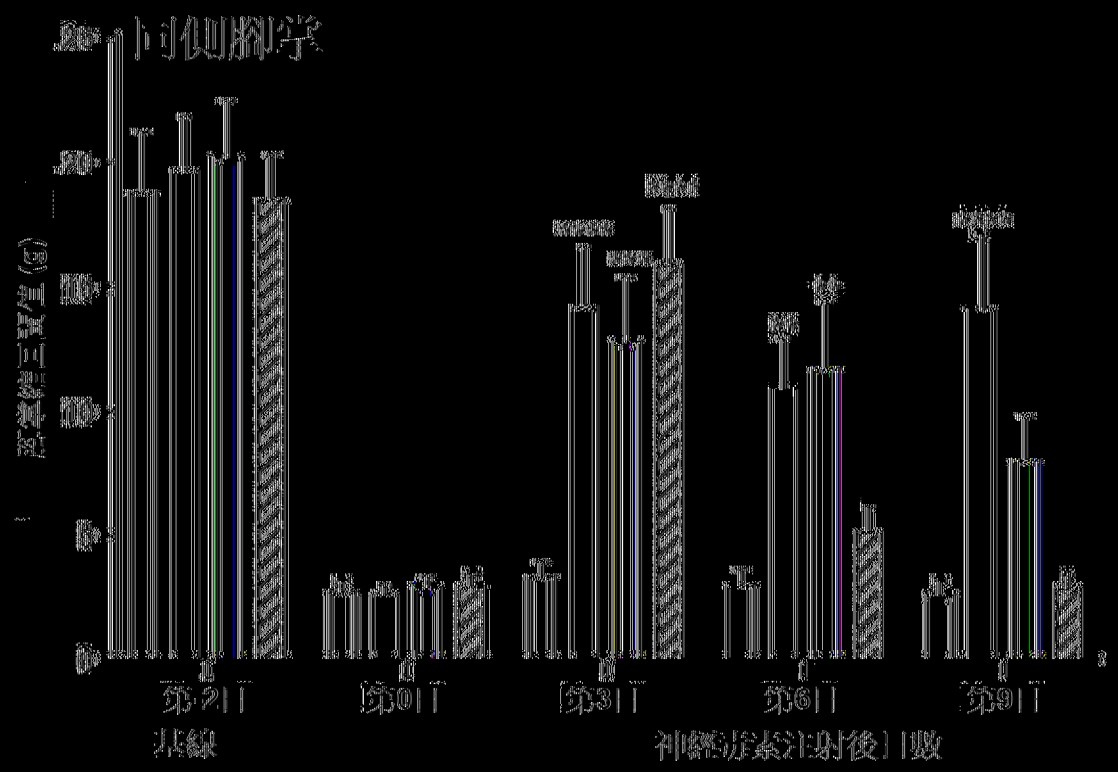


(圖 5(接續))



【圖 6】

B


下肢肌等
基線
第2日
第0日
第3日
第6日
第9日
神経毒素注射後日数
媒液 n=12
BoNT/A n=11
BoNT/A[0] n=11
許諾巴林 n=12

（図 6(接続)）

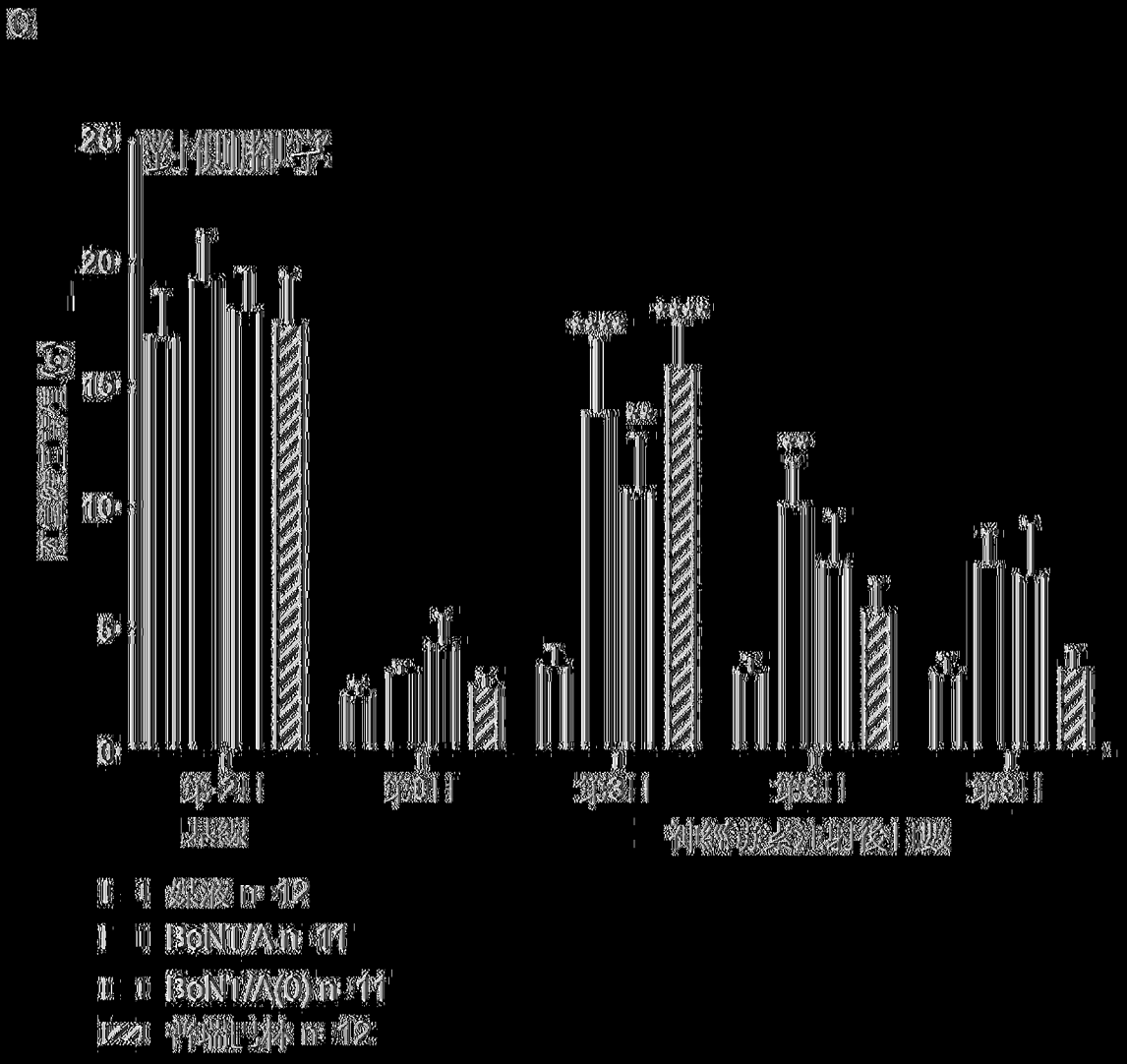
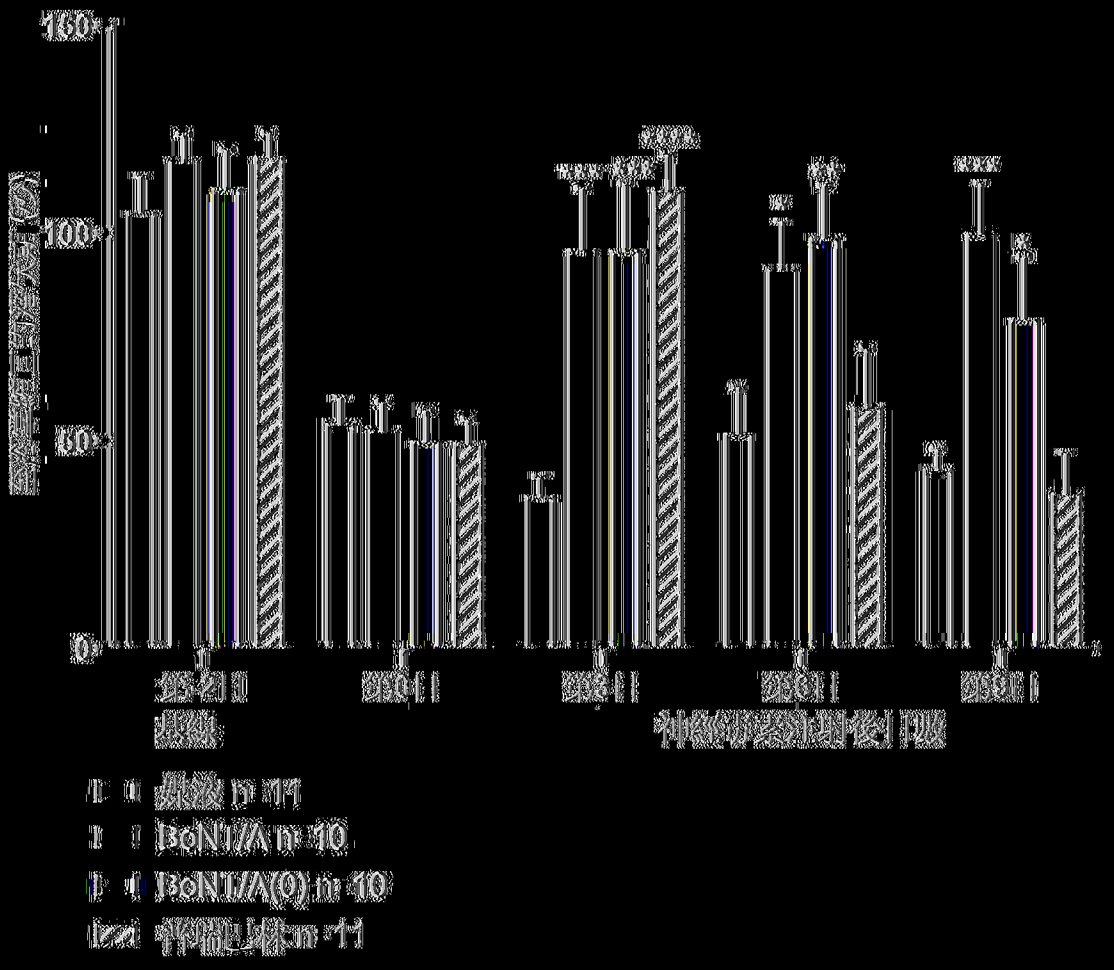


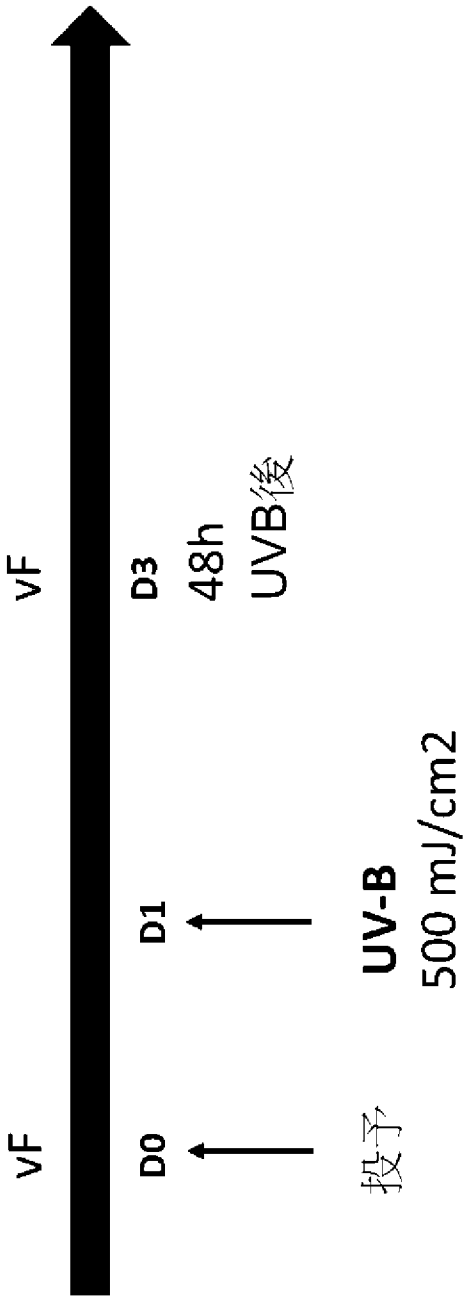
圖 6(接續)

圖

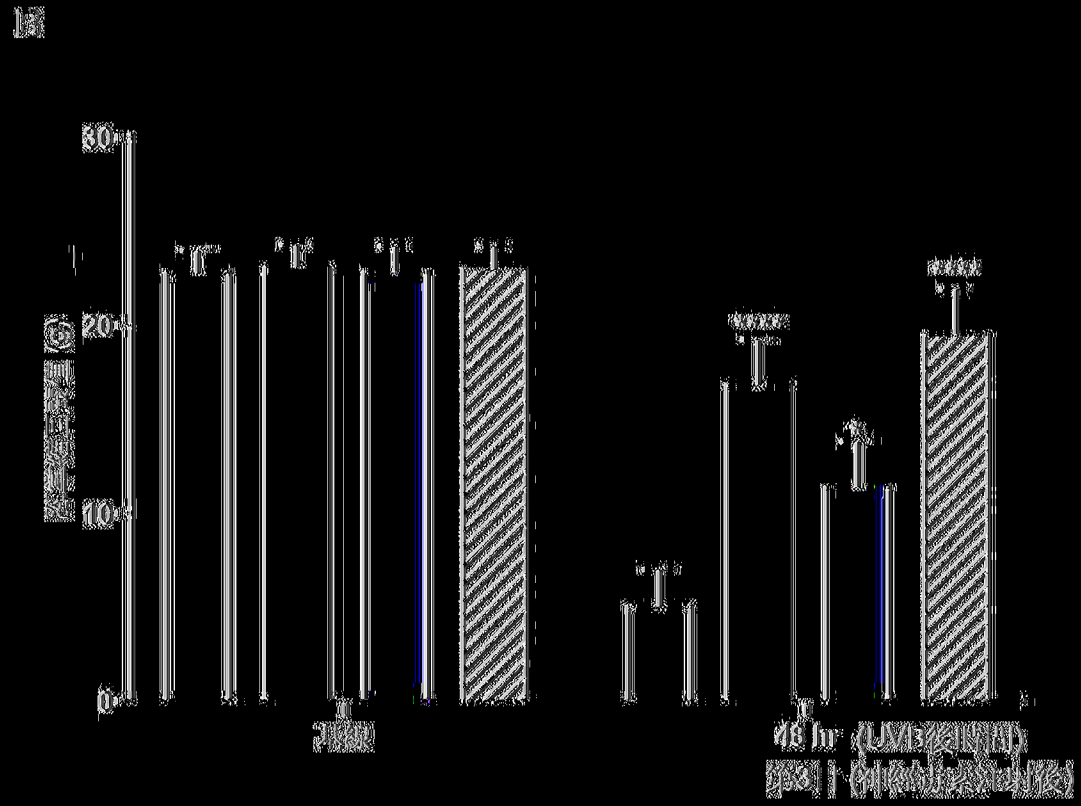


（圖 6(接續)）

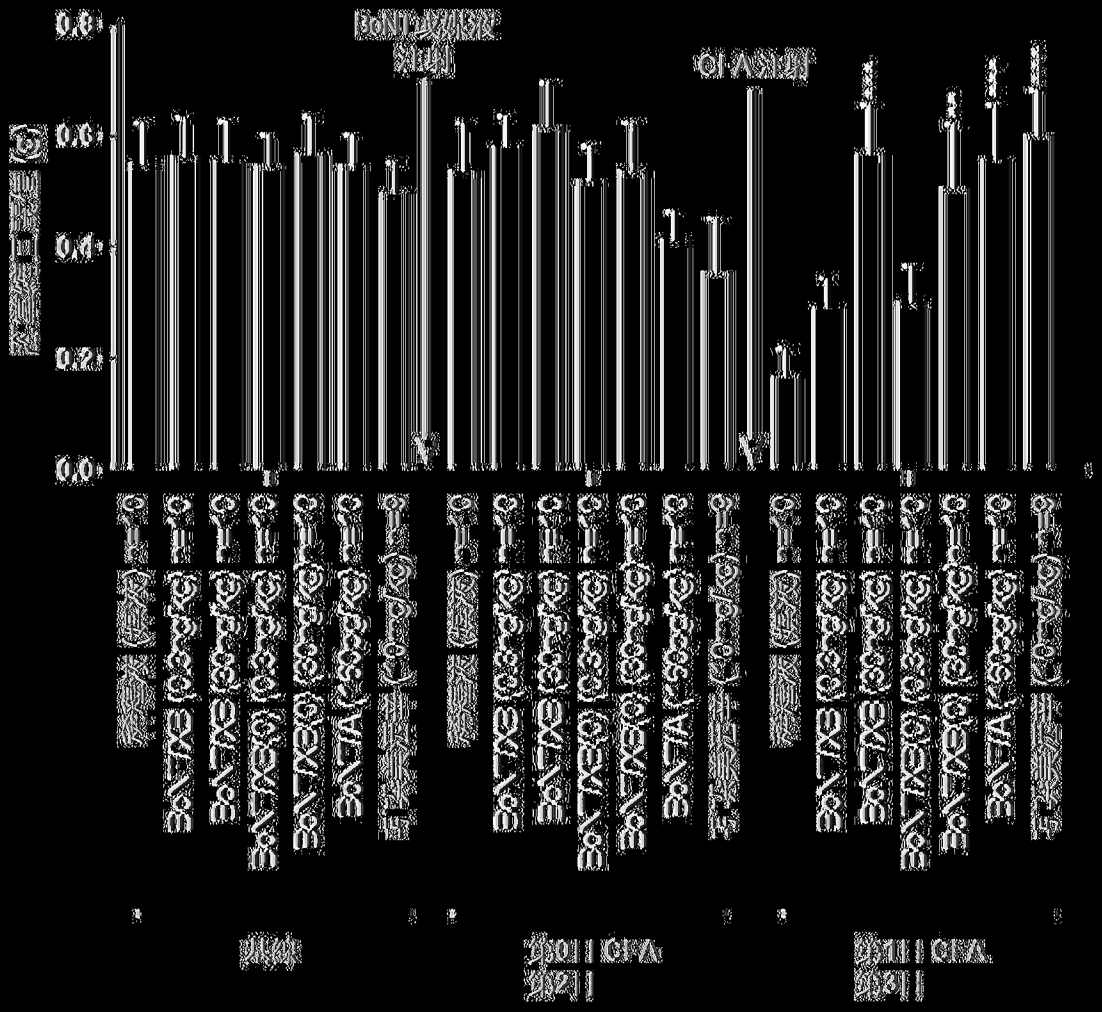
A



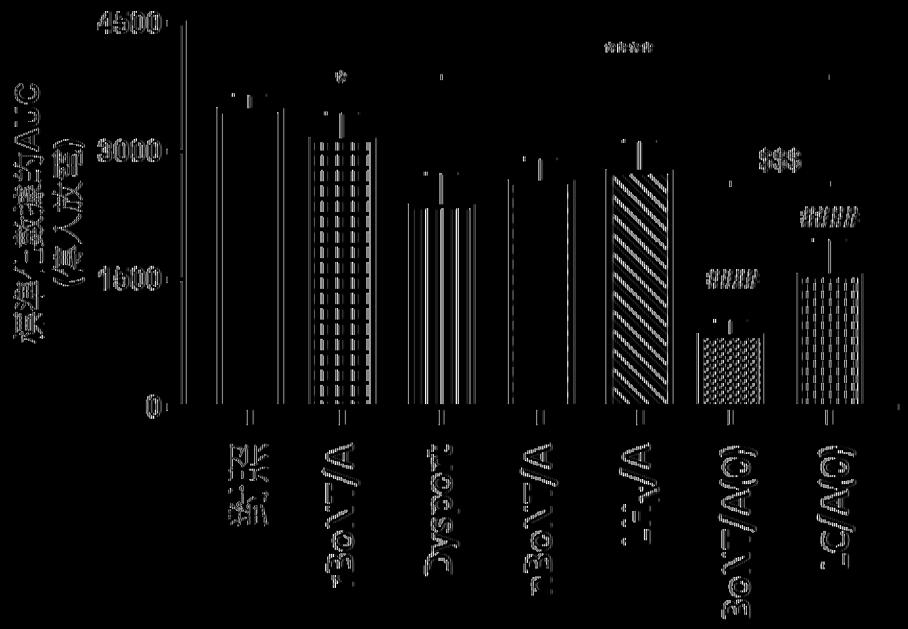
【圖 7】



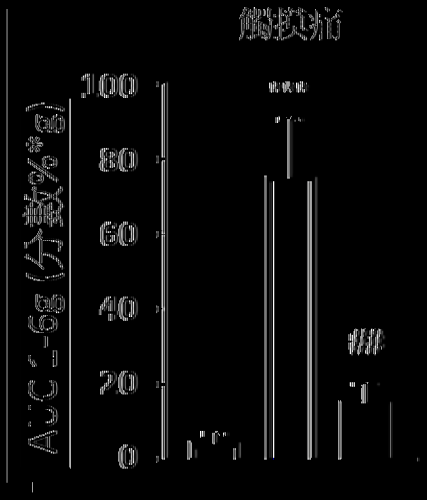
(圖 7(接續))


0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
BoNT/A
GT1b
GT1a
GD1b
GD1a
GM1a
GM3
Asialo GM1
Asialo GD1a
Asialo GT1b
Neu5Ac
Neu5Gc
Gal
GalNAc
Glc
Cer

(図 8)


4500
3000
1500
0
****
**
$$$$
$$$
$$$

B


餵食前
AUC 0-6 h (分鐘*g)
100
80
60
40
20
0
****
####
對照大鼠
CYP 大鼠 食鹽水
CYP 大鼠 BoNT/AB(0)

C

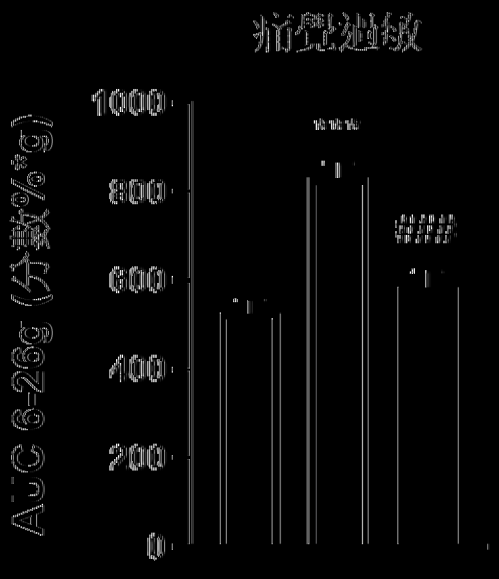

補豐過後
AUC 0-2 h (分鐘*g)
1000
800
600
400
200
0
****
####
對照大鼠
CYP 大鼠 食鹽水
CYP 大鼠 BoNT/AB(0)

圖 10(接續)