



(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 201708249 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：105110361

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/435 (2006.01)**A61K38/17 (2006.01)**C12N15/12 (2006.01)**C12N15/85 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2015/04/02

美國

62/142,069

(71)申請人：健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：費林斯帕克 瑪克 FLINSPACH, MACK (US)；威肯登 艾倫 WICKENDEN, ALAN

(GB)；斐樂絲 羅斯 FELLOWS, ROSS (US)；徐晴皓 XU, QINGHAO (CN)；皮

耶卡日 安德魯 PIEKARZ, ANDREW (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：34 項 圖式數：14 共 414 頁

(54)名稱

原毒素－I 變體及使用方法

PROTOXIN-II VARIANTS AND METHODS OF USE

(57)摘要

本發明關於原毒素-II 變體、編碼彼等之聚核苷酸、及製造和使用前述的方法。

The present invention relates to Protoxin-II variants, polynucleotides encoding them, and methods of making and using the foregoing.

發明摘要

※ 申請案號：105110361

※ 申請日：105. 3. 31 ※ IPC 分類：

C07K 14/35 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

C12N 15/105 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

【發明名稱】 (中文/英文)

原毒素-II變體及使用方法

PROTOXIN-II VARIANTS AND METHODS OF USE

● 【中文】

本發明關於原毒素-II 變體、編碼彼等之聚核苷酸、及製造和使用
前述的方法。

● 【英文】

The present invention relates to Protoxin-II variants, polynucleotides
encoding them, and methods of making and using the foregoing.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

原毒素-II變體及使用方法

PROTOXIN-II VARIANTS AND METHODS OF USE

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案根據 35 U.S.C. §119(e)主張 2015 年 4 月 2 日申請之美國臨時專利申請案第 62/142069 號的優先權，其所揭露之全文以引用方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明關於原毒素(Protoxin)-II 變體、編碼彼等之合成聚核苷酸、及製造和使用前述的方法。

【先前技術】

【0003】 電位門控型鈉離子通道(voltage-gated sodium channel, VGSC)存在所有可興奮細胞中，包括心肌和骨骼肌細胞及中樞和周邊神經元。在神經元細胞中，鈉離子通道負責放大閾下(sub-threshold)去極化並產生動作電位的迅速提升。因此，鈉離子通道對於神經系統中電性信號的啟動和傳播至關重要。異常的鈉離子通道功能被認為會引起多種醫學病症(Hübner and Jentsch, Hum Mol Genet 11:2435-45, 2002)，包括癲癇(Yogeeswari 等人, Curr Drug Targets 5:589-602, 2004)、心律不整(Tfelt-Hansen 等人, J Cardiovasc Electrophysiol 21:107-15, 2010)、肌強直(Cannon and Bean, J Clin Invest 120:80-3,

2010)、及疼痛(Cregg 等人, J Physiol 588:1897-904, 2010)。鈉離子通道一般為多個不同次單元的複合物，主要次單元係孔隙形成性 α 次單元，其單獨便足以發揮作用。

【0004】 人類中存在九種已知的電位門控型鈉離子通道 α 次單元家族成員：Nav1.1 至 Nav1.9。該 Nav1.x 次家族可在藥理學上再細分為兩組：河豚毒素(TTX)敏感型及 TTX 不敏感型。由 SCN9A 基因編碼的 Nav1.7 (又名 PN1 或 hNE) 係 TTX 敏感型且主要表現於周邊交感神經及感覺神經元。Nav1.7 累積在神經纖維末梢並將小的閾下去極化放大，作為調節興奮性的閾值通道。

【0005】 Nav1.7 的功能與各種疼痛狀態有關，包括急性、發炎性及/或神經病變性(neuropathic)疼痛。在人類中，Nav1.7 的功能獲得型突變已被發現與原發性肢端紅痛症(PE) (其特徵在於四肢灼痛及發炎) (Yang 等人, J Med Genet 41:171-4, 2004)以及陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)有關(Fertleman 等人, Neuron 52:767-74, 2006)。與該觀察一致的是，非選擇性鈉離子通道阻斷劑利多卡因(lidocaine)、墨西律定(mexiletine)及卡巴馬平(carbamazepine)可在這些疼痛病症中提供症狀緩解(Legroux-Crespel 等人, Ann Dermatol Venereol 130:429-33, 2003; Fertleman 等人, Neuron 52:767-74, 2006)。

【0006】 在人類中 Nav1.7 的功能喪失型突變會造成先天性無痛覺症(congenital indifference to pain, CIP)，其係一種罕見的體染色體隱性病(autosomal recessive disorder)，特徵在於對疼痛刺激完全無

感或不敏感(Cox 等人, Nature 444:894-8, 2006; Goldberg *et al*, Clin Genet 71:311-9, 2007; Ahmad 等人, Hum Mol Genet 16:2114-21, 2007)。

【0007】 在 SCN9A 編碼區的單核苷酸多型性已知與增加的痛覺受器興奮性和疼痛敏感性有關。例如，造成人類 Nav1.7 中之 R1150W 取代的多型性 rs6746030 已知與骨關節炎疼痛、腰椎間盤摘除術(lumbar discectomy)疼痛、幻痛(phantom pain)、及胰臟炎疼痛有關(Reimann 等人, Proc Natl Acad Sci USA 107:5148-53, 2010)。表現該 R1150W 突變 Nav1.7 的 DRG 神經元顯示出回應於去極化而增加的放電頻率(Estacion 等人, Ann Neurol 66:862-6, 2009)。致殘型纖維肌痛(fibromyalgia)已知與 SCN9A 鈉離子通道多型性 rs6754031 有關，這表示一些患有嚴重纖維肌痛的病患可能具有背根神經節鈉離子通道病變(Vargas-Alarcon 等人, BMC Musculoskelet Disord 13:23, 2012)。

【0008】 在小鼠中，刪除傷害感受性神經元中的 SCN9A 基因會導致機械痛閾和熱痛閾降低，及發炎性疼痛反應的減少或廢除(Nassar 等人, Proc Natl Acad Sci USA 101:12706-11, 2004)。在所有的感覺神經元中剔除 SCN9A 會廢除機械性疼痛、發炎性疼痛及對熱的縮回反射反應。在感覺和交感神經元中均刪除 SCN9A 會廢除機械性疼痛、熱痛和神經病變性疼痛，並重現在具有 Nav1.7 功能喪失型突變的人類中可見之無痛表型(Minett 等人, Nat Commun 3:791, 2012)。因此，Nav1.7 抑制劑或阻斷劑可用於治療與多種病症有關之廣泛疼痛。

【0009】 已知蜘蛛毒液含有大量的鈉離子通道阻斷肽，包括虎紋捕鳥蛛毒素(Huwentoxin)-IV (HwTx-IV) (Peng 等人, J Biol Chem 277:47564-71, 2002)、原毒素-I、原毒素-II (Middleton 等人, Biochemistry 41:14734-47, 2002) 及智利粉爆紋捕鳥蛛毒素(Phrixotoxin)-III (Bosmans 等人, Mol Pharmacol 69:419-29, 2006)。有需要識別其他的 Nav1.7 阻斷劑以治療廣泛的疼痛適應症。尤其需要新穎的 Nav1.7 阻斷劑，其對 Nav1.7 的選擇性高於其他電位門控型鈉離子通道異構體(isoform)。

【發明內容】

【0010】 本發明的一個實施例係一種抑制人類 Nav1.7 活性的單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體具有至少一個選自由 W7Q 及 W30L 所組成之群組的胺基酸取代；其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。

【0011】 本發明的另一實施例係一種單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體以約 1×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-9} M 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量，其中該原毒素-II 變體具有 W7Q 及/或 W30L 取代，其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。

【0012】 本發明的另一實施例係一種單離的原毒素-II 變體，其包含 SEQ ID NO: 30、40、44、52、56、56、59、65、78、109、110、111、114、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、162、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、177、178、179、180、182、183、184、185、186、189、190、193、195、197、199、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、224、226、227、231、232、243、244、245、247、249、252、255、258、261、263、264、265、266、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、332、334、335、336、337、339、340、341、342、346、351、358、359、364、366、367、368、369、370、371、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、430、431、434、435、436、437、438、439、440、441、442、443、444、445、446、447、

448 、 449 、 450 、 451 、 452 、 453 、 454 、 455 、 456 、 457 、 458 、
 459 、 460 、 461 、 462 、 463 、 464 、 465 、 466 、 467 、 468 、 469 、
 470 、 471 、 472 、 473 、 474 、 475 、 476 、 477 、 478 、 479 、 480 、
 481 、 482 、 483 、 484 、 485 、 486 、 487 、 488 、 489 、 490 、 491 、
 492 、 493 、 494 、 495 、 496 、 497 、 498 、 499 、 500 、 501 、 502 、
 503 、 504 、 505 、 506 、 507 、 508 、 509 、 510 、 511 、 512 、 513 、
 514 、 515 、 516 、 517 、 518 、 519 、 520 、 521 、 522 、 523 、 524 、
 525 、 526 、 527 、 528 、 529 、 530 、 531 、 532 、 533 、 534 、 535 、
 536 、 537 、 538 、 539 、 540 、 541 、 542 、 543 、 544 、 545 、 546 、
 547 、 548 、 549 、 550 、 551 、 552 、 553 、 554 、 555 、 556 、 557 、
 558 、 559 、 560 、 561 、 562 、 563 、 564 、 565 、 566 、 567 、 568 、
 569 、 570 、 571 、 572 、 573 、 574 、 575 、 576 、 577 、 578 、 579 、
 580 、 581 、 582 、 583 、 584 、 585 、 586 、 587 、 588 、 589 、 590 、
 591 、 592 、 593 、 594 、 595 、 596 、 597 、 598 、 599 、 600 、 601 、
 602 、 603 、 604 、 605 、 606 、 607 、 608 、 609 、 610 、 611 、 612 、
 613 、 614 、 615 、 616 、 617 、 618 、 619 、 620 、 621 、 622 、 623 、
 624 、 625 、 626 、 627 、 628 、 629 、 630 、 631 、 632 、 633 、 634 、
 635 、 636 、 637 、 638 、 639 、 640 、 641 、 642 、 643 、 644 、 645 、
 646 、 647 、 648 、 649 、 650 、 651 、 652 、 653 、 654 、 655 、 656 、
 657 、 658 、 659 、 660 、 661 、 662 、 663 、 664 、 665 、 666 、 667 、
 668 、 669 、 670 、 671 、 672 、 673 、 674 、 675 、 676 、 677 、 678 、
 679 、 680 、 681 、 682 、 683 、 684 、 685 、 686 、 687 、 688 、 689 、

690、691、692、693、694、695、696、697、698、699、700、
701、702、703、704、705、706、707、708、709、710、711、
712、713、714、715、716、717、718、719、720、721、722、
723、724、725、726、727、728、729、730、731、732、733、
734、735、或 736 之胺基酸序列。

【0013】 本發明的另一實施例係一種單離的原毒素-II 變體，其
包 含 與 SEQ ID NO: 422
(GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH) 之 胺 基
酸序列具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、
98%、或 99%同一性的胺基酸序列；其中當殘基編號係根據 SEQ ID
NO: 1 時，該胺基酸序列在位置 7 具有 Q 且在位置 30 具有 L。

【0014】 本發明的另一實施例係一種單離的融合蛋白，其包含接
合至半衰期延長部分的本發明之原毒素-II 變體。

【0015】 本發明的另一實施例係一種單離的聚核苷酸，其編碼本
發明之原毒素-II 變體。

【0016】 本發明的另一實施例係一種載體，其包含本發明之單離
的聚核苷酸。本發明的另一實施例係一種宿主細胞，其包含本發明之
載體。

【0017】 本發明的另一實施例係一種生產本發明之單離的原毒素
-II 變體的方法，其包含培養本發明之宿主細胞以及回收由該宿主細胞
所生產之原毒素-II 變體。

【0018】 本發明的另一實施例係一種醫藥組成物，其包含本發明之單離的原毒素-II 變體或融合蛋白以及醫藥上可接受的賦形劑。

【0019】 本發明的另一實施例係一種在個體中治療 Nav1.7 介導的疼痛之方法，其包含向有其需要之個體投予有效量的本發明之原毒素-II 變體或融合蛋白以治療該疼痛。

【圖式簡單說明】

【0020】

圖 1 顯示原毒素-II 變體的屬胺基酸序列 (genus amino acid sequence)，該等原毒素-II 變體在 FLIPR Tetra 檢定中抑制 Nav1.7 的 IC_{50} 值為 30 nM 或更小。殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II。屬(genus) SEQ ID NO: 403。

圖 2 顯示各變體在 QPatch 檢定中抑制 Nav1.7 及 Nav1.6 的 IC_{50} 值，以及藉由 QPatch 檢定所獲得之 $IC_{50}(\text{Nav1.6})/IC_{50}(\text{Nav1.7})$ 比率計算的各個變體之選擇性。SE：標準誤差。

圖 3 顯示原毒素-II 變體的序列及屬序列，該等變體在 FLIPR Tetra 檢定中抑制 Nav1.7 的 IC_{50} 值為 30 nM 或更小，且對 Nav1.7 的選擇性高出對 Nav1.6 之選擇性 30 倍。各變體的選擇性係藉由 QPatch 檢定法所得之 $IC_{50}(\text{Nav1.6})/IC_{50}(\text{Nav1.7})$ 比率計算。殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II。

圖 4A 顯示 NV1D3034 (NV1D3034-OH) (SEQ ID NO: 78) 對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏(thermal hyperalgesia)的效力，其係藉由在 Hargreaves 測試中於 CFA 注射前 (CFA 前) 與 CFA 注射後(0)及

投予肽後 1 天(1)測量爪縮回潛伏期(paw withdrawal latency)來評估。*** $P < 0.001$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 4B 顯示 NV1D3034 (NV1D3034-OH) (SEQ ID NO: 78)對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏的效力，其係以投予肽後第 1 天各劑量的 MPE（最大可能作用）百分比(MPE%)來表示。 $*P < 0.05$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 5A 顯示 NV1D3368 (NV1D3368-OH) (SEQ ID NO: 198)對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏的效力，其係藉由在 Hargreaves 測試中於 CFA 注射前（CFA 前）與 CFA 注射後(0)及投予肽後 1 天(1)測量爪縮回潛伏期來評估。 $**P < 0.01$ 及 $****P < 0.0001$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 5B 顯示 NV1D3368 (NV1D3368-OH) (SEQ ID NO: 198)對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏的效力，其係以投予肽後第 1 天各劑量的 MPE 百分比(MPE%)來表示。 $*P < 0.05$ 及 $**P < 0.01$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 6A 顯示 NV1D2775-OH (SEQ ID NO: 56)對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏的效力，其係藉由在 Hargreaves 測試中於 CFA 注射前（CFA 前）與 CFA 注射後(0)及投予肽後 1 天(1)測量爪縮回潛伏期來評估。 $****P < 0.0001$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 6B 顯示 NV1D2775-OH (SEQ ID NO: 56)對 CFA 誘發的小鼠熱痛覺過敏的效力，其係以投予肽後第 1 天各劑量的 MPE 百分比 (MPE%)來表示。*** $P < 0.001$ 及**** $P < 0.0001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 6C 顯示 NV1D2775-OH (SEQ ID NO: 56)對 CFA 誘發的小鼠觸摸痛(tactile allodynia)的效力。於 CFA 注射前（CFA 前）與 CFA 注射後(0)及投予肽後 1 天(1)的後爪觸覺閾值。**** $P < 0.0001$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 6D 顯示 NV1D2775-OH (SEQ ID NO: 56)對 CFA 誘發的小鼠觸摸痛的效力，其係以投予肽後第 1 天的 MPE 百分比(MPE%)來表示。*** $P < 0.001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 7A 顯示在小鼠 CFA 模型中 NV1D2775-OH 介導的逆轉熱痛覺過敏之時程，如藉由在 Hargreaves 測試中於 CFA 注射前與注射後及投予肽後的不同時間點所測量之爪縮回潛伏期來評估。*** $P < 0.01$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。陰影區域表示化合物遞送期間（0 至 24 小時）。

圖 7B 顯示在小鼠 CFA 模型中 NV1D2775-OH 介導的逆轉觸摸痛之時程，如藉由於 CFA 注射前與注射後及投予肽後的不同時間點所測量之觸覺閾值來評估。*** $P < 0.01$ （相對於 PBS），二因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。陰影區域表示化合物遞送期間（0 至 24 小時）。

圖 8 顯示 NV1D2775-OH 在小鼠熱板測試(hotplate test)中產生顯著的止痛作用。熱縮回潛伏期係在 50 及 55°C 下分別於泵植入前及泵植入後評估。泵植入對於對照 PBS 組中的潛伏期沒有影響。泵植入後一天，經 NV1D2775-OH 治療的小鼠相較於 PBS 組展現出延長的潛伏期。 $*P<0.05$ 及 $****P<0.0001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 9 顯示 NV1D2775-OH 預處理使動物免於發生角叉菜膠(carrageenan)誘發的小鼠熱痛覺過敏。爪縮回潛伏期係於泵植入前及泵植入後第 1 天足底內注射角叉菜膠之前測量。並在角叉菜膠注射後第 2、3 及 4 小時再次測量潛伏期。

圖 10 顯示野生型原毒素-II 的 NMR 結構之表面代表圖。左側顯示的疏水面包括殘基 W5、M6、W7、L23、及 W24。右側顯示的選擇性面包括殘基 S11、E12、K14、E17、G18、L29、及 W30。殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。

圖 11A 顯示在大鼠甩尾測試(tail flick test)中單次鞘內(IT)投予原毒素-II 變體 63955918 (SEQ ID NO: 422)後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量對熱刺激的尾縮回潛伏期。

圖 11B 顯示在大鼠甩尾測試中單次鞘內(IT)投予原毒素-II 變體 63955918 (SEQ ID NO: 422)後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。 $***P<0.001$ 及 $****P<0.0001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 11C 顯示在大鼠熱板測試(52.5°C)中單次鞘內(IT)投予原毒素-II 變體 63955918 (SEQ ID NO: 422)後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量熱板上傷害感受性反應的潛伏期。

圖 11D 顯示在熱板測試中單次鞘內(IT)投予原毒素-II 變體 63955918 (SEQ ID NO: 422)後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。*** $P < 0.001$ 及**** $P < 0.0001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 11E 顯示在大鼠福馬林測試(formalin test)中原毒素-II 變體 63955918 (SEQ ID NO: 422)的效力。注射福馬林到大鼠後爪以誘發雙相縮腳行為。透過自動裝置測量在相 I（福馬林注射後 0 至 10 分鐘）及相 II（福馬林注射後 11 至 60 分鐘）中的縮腳總次數。由於群組大小過小，因此在 E)中未進行統計。

圖 12A 顯示在大鼠甩尾測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D2775-OH 後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量對熱刺激的尾縮回潛伏期。

圖 12B 顯示在大鼠甩尾測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D2775-OH 後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。
* $P < 0.05$ 及** $P < 0.01$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 12C 顯示在大鼠熱板測試(52.5°C)中單次鞘內(IT)投予 NV1D2775-OH 後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量熱板上傷害感受性反應的潛伏期。

圖 12D 顯示在大鼠熱板測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D2775-OH 後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。
 $**P<0.01$ 及 $****P<0.0001$ （相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 12E 顯示在福馬林測試中 NV1D2775-OH 的效力。注射福馬林到大鼠後爪以誘發雙相縮腳行為。透過自動裝置測量在相 I（福馬林注射後 0 至 10 分鐘）及相 II（福馬林注射後 11 至 60 分鐘）中的縮腳總次數。 $**P<0.01$ （相對於 PBS），相 I， $*P<0.05$ （相對於 PBS），相 II，單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。

圖 13A 顯示在大鼠甩尾測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D3034-OH 後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量對熱刺激的尾縮回潛伏期。

圖 13B 顯示在大鼠甩尾測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D3034-OH 後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。
 $***P<0.005$ （相對於 PBS），t 檢定。

圖 13C 顯示在大鼠熱板測試(52.5°C)中單次鞘內(IT)投予 NV1D3034-OH 後的效力。在所指示的投予肽後之時間測量熱板上傷害感受性反應的潛伏期。

圖 13D 顯示在大鼠熱板測試中單次鞘內(IT)投予 NV1D3034-OH 後前 120 分鐘內的效力，其係以曲線下面積百分比(AUC%)表示。
 $**P<0.01$ （相對於 PBS），t 檢定。

圖 13E 顯示在大鼠福馬林測試中 NV1D3034-OH 的效力。注射福馬林到大鼠後爪以誘發雙相縮腳行為。透過自動裝置測量在相 I（福馬林注射後 0 至 10 分鐘）及相 II（福馬林注射後 11 至 60 分鐘）中的縮腳總次數。 $*P<0.05$ （相對於 PBS），相 I， $**P<0.01$ （相對於 PBS），相 II，t 檢定。

圖 14 顯示家族 3 半胱胺酸結毒素肽之胺基酸排比。

【實施方式】

【0021】 所有在本說明中引用、包括但不限於專利及專利申請文件之發表文獻在此全部併入作為參照。

【0022】 本文及申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱，除非上下文另有明確說明。

【0023】 除非另有定義，本文中所使用之所有技術與科學用語的意義，均與本發明所屬技術領域中具有通常知識者所一般理解的意義相同。雖然任何類似或等效於本文中所述者之組成物及方法可在本發明的實踐或測試中使用，本文中仍描述例示性組成物及方法。

【0024】 用語「多肽(polypeptide)」意指包含至少兩個以肽鍵連接之胺基酸殘基以形成多肽的分子。少於 50 個胺基酸的小型多肽可稱為「肽(peptide)」。多肽亦可稱為「蛋白質(protein)」。

【0025】 用語「聚核苷酸(polynucleotide)」意指包含以糖-磷酸主鏈或其他等效共價化學結構所共價連接之核苷酸鏈的分子。雙股及單股 DNA 及 RNA 為聚核苷酸的典型實例。

【0026】 用語「互補序列(complementary sequence)」意指與第一個單離的聚核苷酸序列反向平行之第二個單離的聚核苷酸序列，其包含與第一個聚核苷酸序列中的核苷酸互補的核苷酸。

【0027】 用語「載體(vector)」意指在生物系統內能夠被複製或者可在此等系統之間移動的非天然聚核苷酸。載體聚核苷酸一般含有編碼感興趣蛋白質的 cDNA 及其他元件，諸如複製源、多腺核苷酸化信號或選擇標記，其作用為促進這些聚核苷酸在生物系統中的複製或維持。此等生物系統的實例可包括細胞、病毒、動物、植物、及利用能夠複製載體之生物組件的重構生物系統(reconstituted biological system)。包含載體之聚核苷酸可為 DNA 或 RNA 分子或這些分子的雜交物。

【0028】 用語「表現載體(expression vector)」意指可在生物系統或重構生物系統中用以指引多肽轉譯的載體，該多肽係由存在於該表現載體中之聚核苷酸序列所編碼。

【0029】 本文中使用之用語「變體(variant)」意指與 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II 多肽或編碼野生型原毒素-II 的序列 SEQ ID NO: 107 聚核苷酸有一或多個修飾（例如核苷酸或胺基酸的取代、插入或刪除）之不同的多肽或聚核苷酸。

【0030】 在整個說明書中，原毒素-II 變體中經取代的殘基之編號係對應於其在 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II 中的位置。例如，說明書中的「Y1A」意指在對應於 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II 中位置 1 的殘基位置的酪胺酸被丙胺酸取代。

【0031】 「互補 DNA (Complementary DNA)」或「cDNA」意指習知的合成聚核苷酸，其具有帶有鄰近外顯子之天然成熟 mRNA 物種中可發現之序列元件排列，且存在於基因組 DNA 中的間插內含子則被除去。編碼起始子甲硫胺酸的密碼子可存在或不存在於 cDNA 中。cDNA 可藉由例如反轉錄或合成基因總成來合成。

【0032】 本文中使用之「合成(Synthetic)」或「非天然(non-natural)」意指不存在於自然界之聚核苷酸或多肽分子。

【0033】 本文中使用之「Nav1.7」(亦稱為 hNE 或 PN1)或「hNav1.7」意指習知的人類鈉離子通道蛋白 9 型 α 次單元，其具有顯示於 GenBank 登錄號 NP_002968.1 及 SEQ ID NO: 79 的序列。

【0034】 本文中使用之用語「野生型原毒素-II (wild type Protoxin-II)」或「野生型 ProTx-II」意指秘魯綠絲絨狼蛛 (*Thrixopelma pruriens*) 的毒素肽，其具有胺基酸序列 YCQKWMWTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH (SEQ ID NO: 1)，如 Middleton 等人在 Biochemistry 41(50):14734-47, 2002 中所述。

【0035】 本文中使用之用語「重組原毒素-II (recombinant Protoxin-II)」或「重組 ProTx-II」意指由表現及後續切割原毒素-II 融合蛋白所得之重組原毒素-II，其具有如 SEQ ID NO: 2 所示之序列 GPYCQKWMWTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLW-OH。當與野生型原毒素-II 相比，重組原毒素-II 包含兩個胺基酸 N-端延伸(殘基 G 及 P)。

【0036】 本文中使用之「阻斷人類 Nav1.7 活性(Blocks human Nav1.7 activity)」或「抑制人類 Nav1.7 活性(inhibits human Nav1.7 activity)」意指本發明之原毒素-II 變體在利用螢光共振能量轉移(FRET)的 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法中，以約 1×10^{-7} M 或更小之 IC_{50} 值減少藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)所誘發之細胞膜去極化的能力，其中藜蘆定鹼誘發的去極化係於穩定表現人類 Nav1.7 的細胞系中以 FRET 信號的減少來測量，其利用 DISBAC2(3) ([雙-(1,3-二乙基硫巴比妥酸)三次甲基氧雜菁] ([bis-(1,3-diethylthiobarbituric acid) trimethine oxonol])) 作為受體及 PTS18 (8-十八基氧芘-1,3,6-三磺酸三鈉(trisodium 8-octadecyloxypyrene-1,3,6-trisulfonate)) 作為供體，且在 390 至 420 nm 刺激該供體並在 515 至 575 nm 測量 FRET。本發明之原毒素-II 變體阻斷人類 Nav1.7 活性的能力亦可根據實例 3 中所述之規程在單一或數個原毒素-II 變體濃度下使用 QPatch 電生理法測量。當使用實例 3 中所述之檢定規程時，若本發明之原毒素-II 變體抑制至少約 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%之使用 QPatch 所測量的 Nav1.7 電流時，其阻斷人類 Nav1.7 活性。

【0037】 本文中使用之「FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法(FLIPR® Tetra membrane depolarization assay)」係指實例 3 中所述之檢定法。

【0038】 本文中使用之「QPatch 檢定法(QPatch assay)」或「QPatch 電生理檢定法(QPatch electrophysiology assay)」係指實例 3 中所述之檢定法。

【0039】 本文中使用之用語「實質上同一(substantially identical)」意指所比較的兩個原毒素-II 變體胺基酸序列係同一或具有「無實質差異(insubstantial differences)」。無實質差異係在原毒素-II 變體胺基酸序列中有 1、2、3、4、5、6、或 7 個不會對肽性質產生不利影響的胺基酸取代。與本文揭示之原毒素-II 變體實質上同一的胺基酸序列係在本申請案之範圍內。在一些實施例中，該序列同一性可為約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。同一性百分比可例如藉由使用 Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA)之 AlignX 模組的預設設定進行成對排比來測定。本發明的蛋白質序列可被用作查詢序列(query sequence)來執行針對公開或專利數據庫的檢索以（例如）鑑定相關序列。用來執行該等檢索之示例性程式係 XBLAST 或 BLASTP 程式 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)，或使用預設設定的 GenomeQuest™ (GenomeQuest, Westborough, MA)套件。

【0040】 本文中使用的天然胺基酸的縮寫如表 1a 所示。

表 1

胺基酸	三字母代碼	一字母代碼
-----	-------	-------

胺基酸	三字母代碼	一字母代碼
丙胺酸	Ala	A
精胺酸	Arg	R
天冬醯胺酸	Asn	N
天冬胺酸	Asp	D
半胱胺酸	Cys	C
麩胺酸	Glu	E
麩醯胺酸	Gln	Q
甘胺酸	Gly	G
組胺酸	His	H
異白胺酸	Ile	I
白胺酸	Leu	L
離胺酸	Lys	k
甲硫胺酸	Met	M
苯丙胺酸	Phe	F
脯胺酸	Pro	P
絲胺酸	Ser	S
蘇胺酸	Thr	T
色胺酸	Trp	W
酪胺酸	Tyr	Y
纈胺酸	Val	V

【0041】 本發明提供抑制人類 Nav1.7 活性的單離原毒素-II (ProTx-II)變體多肽、編碼彼等之聚核苷酸、載體、宿主細胞、及使用本發明之聚核苷酸與多肽的方法。本發明之多肽抑制由 Nav1.7 活化引起的去極化/電流，因此可用於治療與疼痛相關的各種病況以及與感覺或交感神經元功能異常相關的病況。

【0042】 本發明之變體係 Nav1.7 的有效抑制劑。本發明係至少部分地基於以下發現：原毒素-II 中的某些殘基取代會增強選擇性、合成產量及/或同質性(homogeneity)，且對所產生的原毒素-II 變體之效價無不利影響，特別是 W7 及 M19，以及其他殘基 Y1 及 S11，及進

一步其他殘基 E12、R22（殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1）。例如，位置 W7 及 W30 的取代增強原毒素-II 變體折疊並提高產量。位置 S11、E12、K14、E17、G18、L29 及 W30 的取代改善所生成的原毒素-II 變體對 Nav1.7 的選擇性。

【0043】 在本文中所揭露之本發明的一個實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體以約 1×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-9} M 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼 (3-veratroylveracevine) 的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量。

【0044】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體以約 1×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-9} M 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼 (3-veratroylveracevine) 的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量，其中該原毒素-II 變體具有至少一個選自由 W7Q 及 W30L 所組成之群組的胺基酸取代；其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。

【0045】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種抑制人類 Nav1.7 活性的單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體具有至少一個選自由 W7Q 及 W30L 所組成之群組的胺基酸取代；其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。

【0046】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該原毒素-II 變體具有 W7Q 取代。

【0047】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該原毒素-II 變體具有 W30L 取代。

【0048】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該原毒素-II 變體具有 W7Q 及 W30L 取代。

【0049】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），當該 Nav1.7 活性係根據實例 3 中所述之規程使用 QPatch 檢定法測量時，該原毒素-II 變體抑制至少 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的 Nav1.7 活性。

【0050】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該原毒素-II 變體在一或多個殘基位置 Y1、W7、S11、E12、K14、E17、G18、R22、L29、及 W30 具有取代。

【0051】 位置 Y1 的取代改善對人類 Nav1.7 的效價。

【0052】 位置 W7 的取代改善原毒素-II 變體的折疊及蛋白質產量。

【0053】 位置 S11 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0054】 位置 E12 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0055】 位置 K14 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0056】 位置 E17 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0057】 位置 G18 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0058】 位置 L29 的取代改善對人類 Nav1.7 的選擇性。

【0059】 位置 W30 的取代改善原毒素-II 變體的折疊及蛋白質產量，以及對 Nav1.7 的選擇性。

【0060】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列 YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH (SEQ ID NO: 416)；其中殘基 Y1、S11、E12、K14、E17、G18、L29、及/或 W30 係經表 1 所示的任何其他胺基酸或非天然胺基酸取代，且可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸。

【0061】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列 YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH (SEQ ID NO: 422)；其中殘基 Y1、S11、E12、K14、E17、G18、M19、L29、及/或 W30 係經表 1 所示的任何其他胺基酸或非天然胺基酸取代，且可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸。

【0062】 在一些實施例中，本文中所述之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）含有至少一個非天然胺基酸。

【0063】 非天然胺基酸包括胺基 β -丙胺酸(β -Ala)及其他 ω -胺基酸，諸如 3-胺基丙酸(Dap)、2,3-二胺基丙酸(Dpr)、4-胺基丁酸等等； α -胺基異丁酸(Aib)； ϵ -胺基己酸(Aha)； δ -胺基戊酸(Ava)；N-甲基甘胺酸或肌胺酸(MeGly)；鳥胺酸(Om)；瓜胺酸(Cit)；t-丁基丙胺酸(t-BuA)；t-丁基甘胺酸(t-BuG)；N-甲基異白胺酸(MeIle)；苯基甘胺酸(Phg)；環己基丙胺酸(Cha)；正白胺酸(Nle)；2-萘基丙胺酸(2-Nal)；4-氯苯基丙胺酸(Phe(4-Cl))；2-氟苯基丙胺酸(Phe(2-F))；3-氟苯基丙胺酸(Phe(3-F))；4-氟苯基丙胺酸(Phe(4-F))；青黴胺(Pen)；1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸(Tic)； α -2-噻吩基丙胺酸(Thi)；甲硫胺酸亞砷(MSO)；N(ω)-甲基-L-精胺酸；N(ω),N(ω)-二甲基-L-精胺酸（非對稱）；4-胍基-L-苯基丙胺酸；L-Lys(N- ϵ -(N- α -棕櫚醯基-L- γ -麩胺醯基)；L-天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷；L-麩胺醯基-4-胺基丁烷；高精胺酸(hArg)；N-乙醯基離胺酸(AcLys)；2,3-二胺基丁酸(Dab)；2,4-二胺基丁酸(Dbu)；p-胺基苯基丙胺酸(Phe(pNH₂))；N-甲基纈胺酸(MeVal)；同半胱胺酸(hCys)及同絲胺酸(hSer)；4-溴苯基丙胺酸(Phe(4-Br))；5-溴色胺酸(Trp(5-Br))；3-氯酪胺酸(Tyr(3-Cl))；或 β -氯丙胺酸。

【0064】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列

$X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}CX_{17}LW$
 $CX_{18}KKLX_{19}$ (SEQ ID NO: 432) ,

X_1 係 G、P、A、或經刪除；

X_2 係 P、A、或經刪除；

X_3 係 S、Q、A、R、或 Y；

X_4 係 Q、R、K、A、S、或 Y；

X_5 係 K、S、Q、或 R；

X_6 係 M 或 F；

X_7 係 T、S、R、K、或 Q；

X_8 係 D、T、或天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷；

X_9 係 S、A、R、I、或 V；

X_{10} 係 E、R、N、K、T、Q、Y、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X_{11} 係 R 或 K；

X_{12} 係 K、Q、S、A、或 F；

X_{13} 係 E、Q、D、L、N、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X_{14} 係 G、Q、或 P；

X_{15} 係 M 或 F；

X_{16} 係 V 或 S；

X_{17} 係 R、T、或 N- ω 甲基-L-精胺酸(N-omega methyl-L-arginine)；且

X_{18} 係 K 或 R；且

X_{19} 係 W 或 L，

可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸。

【0065】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列
 $X_1X_2X_3CQKWMQTCDX_4X_5RX_6CCX_7X_8X_9VCRLWCKKKX_{10}X_{11}$
(SEQ ID NO: 737)；

其中

- X_1 係 G、P、A、或經刪除；
- X_2 係 P、A、或經刪除；
- X_3 係 S、Q、A、R、或 Y；
- X_4 係 S、A、R、I、或 V；
- X_5 係 E、R、N、K、T、Q、Y、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；
- X_6 係 K、Q、S、A、或 F；
- X_7 係 E、Q、D、L、N、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；
- X_8 係 G、Q、或 P；
- X_9 係 M 或 F；
- X_{10} 係 L、V；且
- X_{11} 係 W 或 L。

【0066】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該原毒素-II 變體以約 1×10^{-7} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在

穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量。

【0067】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），當該 Nav1.7 活性係根據實例 3 中所述之規程使用 QPatch 檢定法測量時，該原毒素-II 變體抑制至少 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的 Nav1.7 活性。

【0068】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該 N-端延伸包含 SEQ ID NO: 372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、或 385 之胺基酸序列。

【0069】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該 C-端延伸包含 SEQ ID NO: 374、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、或 397 之胺基酸序列。

【0070】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該 N-端及/或該 C-端延伸係透過連接子接合至該原毒素-II 變體。

【0071】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該連接子包含 SEQ ID NO: 383、392、398、399、400、401、或 402 之胺基酸序列。

【0072】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該 N-端延伸係由 SEQ ID NO: 372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、或 385 之胺基酸序列所組成。

【0073】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該 C-端延伸係由 SEQ ID NO: 374、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、或 397 之胺基酸序列所組成。

【0074】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該連接子係由 SEQ ID NO: 383、392、398、399、400、401、或 402 之胺基酸序列所組成。

【0075】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列

$X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}LWCX_{17}KKLW$ (SEQ ID NO: 403)，其中

X_1 係 G、P、A、或經刪除；

X_2 係 P、A、或經刪除；

X_3 係 S、Q、A、R、或 Y；

X_4 係 Q、R、K、A、或 S；

X_5 係 K、S、Q、或 R；

X_6 係 M 或 F；

X_7 係 T、S、R、K、或 Q；

X_8 係 D 或 T；

X_9 係 S、A、或 R；

X_{10} 係 E、R、N、K、T、或 Q；

X_{11} 係 R 或 K；

X_{12} 係 K、Q、S、或 A；

X_{13} 係 E、Q、或 D；

X_{14} 係 G 或 Q；

X_{15} 係 V 或 S；

X_{16} 係 R 或 T；且

X_{17} 係 K 或 R；

可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸，

其中該多肽以約 1×10^{-7} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量。

【0076】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）係有效的 Nav1.7 抑制劑。在藜蘆定鹼誘發的去極化抑制檢定中，重組原毒素-II (SEQ ID NO: 2)對人類 Nav1.7 的 IC_{50} 值約為 4×10^{-9} M，該檢定係在穩定表現 Nav1.7 的細胞中使用 FLIPR® Tetra 儀器(Molecular Devices)利用實例 3 中所述之實驗細節測量 FRET（螢光共振能量轉移）的減少。當原毒素-II 變體在上述檢定及

實例 3 中的 IC_{50} 值係約 30×10^{-9} M 或更小（亦即在重組原毒素-II 的 10 倍以內）時，該原毒素-II 變體係「有效的(potent)」Nav1.7 抑制劑。為清楚起見， 30×10^{-9} M 的 IC_{50} 係與 3.0×10^{-8} M 的 IC_{50} 相同。

【0077】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體多肽（包括於下列編號實施例中）可在自動肽合成儀上藉由化學合成（諸如固相肽合成法）來生產。或者，本發明之多肽可藉由使用無細胞表現系統（諸如基於網狀紅血球裂解物(reticulocyte lysate)之表現系統）或藉由重組表現系統，由編碼該多肽之聚核苷酸獲得。所屬技術領域中具有通常知識者將知道用於獲得本發明之多肽的其他技術。在一例示性方法中，本發明之原毒素-II 變體係藉由將其表現為人血清白蛋白(HSA)融合蛋白來產製，其中該原毒素-II 變體利用富含甘胺酸的連接子如(GGGGS)₄ (SEQ ID NO:80)或(GGGGS)₆ (SEQ ID NO: 81)耦合至蛋白酶可切割的連接子，如 HRV3C 蛋白酶（來自人類鼻病毒的重組 14 型 3C 蛋白酶）的辨識序列 LEVLFQGP（HRV3C 連接子）(SEQ ID NO: 82)，並以該 HRV3C 蛋白酶切割所表現的融合蛋白以釋放該重組原毒素-II 變體肽。可利用習知方法使用六組胺酸(SEQ ID NO: 108)或其他標籤來促進純化。

【0078】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可使用本文中所述之方法純化。在一例示性方法中，表現為 HSA 融合蛋白並以 HRV3C 蛋白酶切割的本發明之原毒素-II 變體可使用如本文中所述之固相萃取(SPE)純化。

【0079】 可選地具有 N-端及/或 C-端延伸之在本文中所揭露之原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）以及原毒素-II 變體融合蛋白的產製一般係在核酸層級實現。該等聚核苷酸可根據美國專利第 6,521,427 及 6,670,127 號中所述之方法使用化學基因合成來合成，其利用簡併寡核苷酸以產製所欲變體，或藉由標準 PCR 選殖及突變誘導 (mutagenesis) 來合成。變體庫可藉由標準選殖技術，將編碼原毒素-II 變體的聚核苷酸選殖進入表現載體來產製。

【0080】 當與 SEQ ID NO: 1 的野生型原毒素-II 相比時，在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可併入額外之例如由選殖及/或表現方案所導致之 N-及/或 C-端胺基酸。例如，在將變體表現為 HSA-連接子-HRV3C 可切割肽-原毒素-II 變體融合蛋白後自 HSA 切割，可能導致各原毒素-II 變體的 N-端併入額外的兩個殘基，諸如 G 及 P。

【0081】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）抑制人類 Nav1.7 的能力係使用本文中所述之方法測試。一例示性檢定法係藜蘆定鹼誘發的去極化抑制檢定法，其係在穩定表現 Nav1.7 的細胞中測量 FRET（螢光共振能量轉移）的減少。另一例示性檢定法採用電生理記錄以測量 Nav1.7 介導的電流變化，其係使用習知的膜片鉗技術(patch clamp technique)且如本文中所描述。

【0082】 本發明的另一實施例係一種在本文中所揭露之單離的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中），其包含 SEQ ID NO: 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、

20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、
 34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、
 48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、
 62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、
 76、77、78、109、110、111、112、113、114、115、116、117、
 118、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、
 130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、
 141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、
 152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、
 163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、
 174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、
 185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、
 196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、
 207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、
 218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、
 229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、
 240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、
 251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、
 263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、
 274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、
 285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、
 296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、

307 、 308 、 309 、 310 、 311 、 312 、 313 、 314 、 315 、 316 、 317 、
 318 、 319 、 320 、 321 、 322 、 323 、 324 、 325 、 326 、 327 、 328 、
 329 、 330 、 331 、 332 、 333 、 334 、 335 、 336 、 337 、 338 、 339 、
 340 、 341 、 342 、 343 、 344 、 345 、 346 、 347 、 348 、 349 、 350 、
 351 、 352 、 353 、 354 、 355 、 35 、 357 、 358 、 359 、 360 、 361 、 362 、
 363 、 364 、 365 、 366 、 367 、 368 、 369 、 370 、 371 、 408 、 409 、
 410 、 411 、 412 、 413 、 414 、 415 、 416 、 417 、 418 、 419 、 420 、
 421 、 422 、 423 、 424 、 425 、 426 、 427 、 428 、 429 、 430 、 431 、
 434 、 435 、 436 、 437 、 438 、 439 、 440 、 441 、 442 、 443 、 444 、
 445 、 446 、 447 、 448 、 449 、 450 、 451 、 452 、 453 、 454 、 455 、
 456 、 457 、 458 、 459 、 460 、 461 、 462 、 463 、 464 、 465 、 466 、
 467 、 468 、 469 、 470 、 471 、 472 、 473 、 474 、 475 、 476 、 477 、
 478 、 479 、 480 、 481 、 482 、 483 、 484 、 485 、 486 、 487 、 488 、
 489 、 490 、 491 、 492 、 493 、 494 、 495 、 496 、 497 、 498 、 499 、
 500 、 501 、 502 、 503 、 504 、 505 、 506 、 507 、 508 、 509 、 510 、
 511 、 512 、 513 、 514 、 515 、 516 、 517 、 518 、 519 、 520 、 521 、
 522 、 523 、 524 、 525 、 526 、 527 、 528 、 529 、 530 、 531 、 532 、
 533 、 534 、 535 、 536 、 537 、 538 、 539 、 540 、 541 、 542 、 543 、
 544 、 545 、 546 、 547 、 548 、 549 、 550 、 551 、 552 、 553 、 554 、
 555 、 556 、 557 、 558 、 559 、 560 、 561 、 562 、 563 、 564 、 565 、
 566 、 567 、 568 、 569 、 570 、 571 、 572 、 573 、 574 、 575 、 576 、
 577 、 578 、 579 、 580 、 581 、 582 、 583 、 584 、 585 、 586 、 587 、

588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、
 599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、
 610、611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、
 621、622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、
 632、633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、
 643、644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、
 654、655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、
 665、666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、
 676、677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、
 687、688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、
 698、699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、
 709、710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、
 720、721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、
 731、732、733、734、735、或 736 之胺基酸序列。

【0083】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）以約 1×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-8} M、約 1×10^{-9} 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7。展現該 IC_{50} 值範圍的例示性變體係具有 SEQ ID NO: 30、40、44、52、56、56、59、65、78、109、110、111、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、

150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、162、
165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、
177、178、179、180、182、183、184、185、186、189、190、
193、195、197、199、206、207、208、209、210、211、212、
213、214、215、216、217、218、224、226、227、231、232、
243、244、245、247、249、252、255、258、261、263、264、
265、266、269、270、271、272、273、274、275、276、277、
278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、
289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、
300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、
311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、
322、323、324、325、326、332、334、335、336、337、339、
340、341、342、346、351、358、359、364、366、367、368、
408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、
419、420、421、422、423、424、425、426、427、428、429、
430、或 431 所示之胺基酸序列的變體。

【0084】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），當該 Nav1.7 活性係根據實例 3 中所述之規程使用 QPatch 檢定法測量時，該原毒素-II 變體抑制至少 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的 Nav1.7 活性。於 QPatch 檢定法中抑制至少 25% 的 Nav1.7 活性之

例示性變體係具有如 SEQ ID NO: 109、133、408、409、410、412、419、420、421、422、423、423、424、425、426、427、427、428、429、430、431、431、434、436、437、438、439、440、441、442、444、446、447、448、450、452、453、455、456、459、460、461、462、463、464、465、466、468、469、470、471、473、474、476、477、478、479、480、482、483、485、486、487、490、491、492、494、495、496、497、498、499、500、502、504、505、507、508、510、511、512、514、516、517、518、519、521、522、523、524、526、529、531、532、533、537、546、554、557、559、560、561、562、563、566、571、579、588、589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、611、621、622、632、633、634、635、636、637、638、639、670、671、672、673、674、675、676、677、678、679、680、681、682、683、684、或 685 所示之胺基酸序列的變體。

【0085】 表 2、表 3、表 14、表 18、及表 2 顯示選定原毒素-II 變體之序列。

表 2

蛋白質名稱	原毒素-II 變體肽名稱	SEQ ID NO:	蛋白質胺基酸序列
	野生型	1	YCQKWMWTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH

	NV1D12	2	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D748	3	GPACQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D751	4	GPQCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2292	5	GPRCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D750	6	GPSCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D1328	7	GPYCQKWFWTCDSERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D774	8	GPYCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D786	9	GPYCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2300	10	GPYCQKWMWTCDRERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D791	11	GPYCQKWMWTCDSKRKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D1332	12	GPYCQKWMWTCDSNRKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2512	13	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D1336	14	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGLVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D1337	15	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCTLWCKK KLW-COOH
	NV1D2308	16	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCRK KLW-COOH
NV1G953	NV1D2670	17	GPACQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G951	NV1D2674	18	GPACQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G909	NV1D2664	19	GPACQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G963	NV1D2671	20	GPQCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH

NV1G949	NV1D2675	21	GPQCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G977	NV1D2665	22	GPQCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G957	NV1D2668	23	GPRCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G965	NV1D2672	24	GPRCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G973	NV1D2662	25	GPRCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G975	NV1D2669	26	GPSCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G971	NV1D2673	27	GPSCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G995	NV1D2663	28	GPSCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G961	NV1D2676	29	GPYCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G911	NV1D2666	30	GPYCQKWMQTCDSEKRCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2816	31	GPACQKWFQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G905	NV1D2735	32	GPACQKWMQTCDSEKRCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G919	NV1D2739	33	GPACQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G979	NV1D2731	34	GPACQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2810	35	GPQCQKWFQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1099	NV1D2732	36	GPQCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1011	NV1D2740	37	GPQCQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2819	38	GPRCQKFWTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1105	NV1D2729	39	GPRCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH

NV1G1013	NV1D2733	40	GPRCQKWMQTCDSEKCCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2814	41	GPSCQKWFQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2820	42	GPSCQKFWTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G983	NV1D2730	43	GPSCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1003	NV1D2734	44	GPSCQKWMQTCDSEKCCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
NV1G1009	NV1D2738	45	GPSCQKWMWTCDSEKCCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2851	46	GPYCQKWFKTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2850	47	GPYCQKWFQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G987	NV1D2667	48	GPYCQKWMWTCDSEKCCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2867	49	GPACQKWFQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2881	50	GPACQKWFQTCDSEKCCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2882	51	GPACQKWFQTCDSEKCCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
NV1G899	NV1D2774	52	GPACQKWMQTCDSEKCCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1077	NV1D2902	53	GPACQKWMQTCDSEKCCCEGLVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2861	54	GPQCQKWFQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2870	55	GPQCQKWFQTCDSEKCCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
NV1G1007	NV1D2775	56	GPQCQKWMQTCDSEKCCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1067	NV1D2893	57	GPQCQKWMQTCDSEKCCCEGLVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2887	58	GPRCQKFWTCDSEKCCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH

NV1G1005	NV1D2772	59	GPRCQKWMQTCD AERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
NV1G1061	NV1D2896	60	GPRCQKWMQTCD AERKCCEGLVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2877	61	GPSCQKWFQTCD SERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2878	62	GPSCQKWFQTCD SERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2889	63	GPSCQKFWFTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2889	64	GPSCQKFWFTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
NV1G1001	NV1D2773	65	GPSCQKWMQTCD AERKCCEGFVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2890	66	GPSCQKFWFTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
NV1G1109	NV1D2899	67	GPSCQKWMQTCD AERKCCEGLVCRLWCKK KLW-COOH
	NV1D2905	68	GPYCQKWFQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2906	69	GPYCQKWFQTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2921	70	GPACQKWFQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2922	71	GPACQKWFQTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2909	72	GPQCQKWFQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2910	73	GPQCQKWFQTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2913	74	GPRCQKWFQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2914	75	GPRCQKWFQTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2917	76	GPSCQKWFQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKK LW-COOH
	NV1D2918	77	GPSCQKWFQTCD AERKCCEGLVCRLWCKKK LW-COOH

NV1G1153	NV1D3034	78	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRK KLW-COOH
----------	----------	----	---

表 3

蛋白質名稱	原毒素-II 變體肽 名稱	SEQ ID NO:	蛋白質胺基酸序列
(-GP) NV1G1001	(-GP) NV1D2773	109	SCQKWMQTCD AERKCCEGFVCR LWCKKKLW-COOH
(-GP) NV1G1001- NH-Me	(-GP) NV1D2773-NH2	110	SCQKWMQTCD AERKCCEGFVCR LWCKKKLW-NH2
NV1G1007-NH2	NV1D2775-NH2	111	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLW-NH2
NV1G1107-NH2	NV1D2890-NH2	112	GPSCQKWFWTCD AERKCCEGLV CRLWCKKKLW-NH2
NV1G1137	NV1D2974	113	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
(-GP) N-Ac- NV1G1137-NH2	(-GP) N-Ac- NV1D2974-NH2	114	Ac- QCQKWMQTCD AERKCCEGF SCT LWCKKKLW-NH2
(-GP) N-Ac- NV1G1137-	(-GP) N-Ac- NV1D2974	115	Ac- QCQKWMQTCD AERKCCEGF SCT LWCKKKLW-COOH
NV1G1153	NV1D3034	116	GPQCQKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1153-NH2	NV1D3034-NH2	117	GPQCQKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH2
NV1G1153-NH-丁 基	NV1D3034-NH- 丁基	118	GPQCQKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH-丁基
NV1G1153-NH-甲 基	NV1D3034-NH- 甲基	119	GPQCQKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH-甲基
(-GP) N-Ac- NV1G1153	(-GP) N-Ac- NV1D3034	120	Ac- QCQKWMQTCD RERKCCEGFVCT LWCRKKLW-COOH
(-GP) N-Ac- NV1G1153-NH2	(-GP) N-Ac- NV1D3034-NH2	121	Ac- QCQKWMQTCD RERKCCEGFVCT LWCRKKLW-NH2
NV1G1818	NV1D3368	122	GPQCQKWMQTCD RTRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1818-NH2	NV1D3368-NH2	123	GPQCQKWMQTCDRTRKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH2
NV1G1147	NV1D2969	124	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1145	NV1D2970	125	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1143	NV1D2971	126	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1141	NV1D2972	127	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1139	NV1D2973	128	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1137	NV1D2974	129	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1137-NH2	NV1D2974-NH2	130	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFS CTLWCKKKLW-NH2
NV1G1517	NV1D3004	131	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1515	NV1D3005	132	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1519	NV1D3006	133	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1513	NV1D3007	134	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1523	NV1D3012	135	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1525	NV1D3013	136	GPQCQKWMQTCDRRRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1255	NV1D3014	137	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1187	NV1D3015	138	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1257	NV1D3016	139	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGF VCTLWCKKKLW-COOH
NV1G1221	NV1D3017	140	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1521	NV1D3018	141	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGF VCRLWCRKKLW-COOH

NV1G1531	NV1D3019	142	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1239	NV1D3020	143	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1583	NV1D3030	144	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1527	NV1D3031	145	GPQCQKWMQTCDRRRKCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1511	NV1D3032	146	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1509	NV1D3033	147	GPQCQKWMQTCDRRRKCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1231	NV1D3035	148	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1211	NV1D3036	149	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1267	NV1D3044	150	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1269	NV1D3045	151	GPQCQKWMQTCDRRRKCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1215	NV1D3048	152	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1593	NV1D3050	153	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1263	NV1D3051	154	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGF VCTLWCKKKLW-COOH
NV1G1585	NV1D3052	155	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGF VCRLWCRKKLW-COOH
NV1G1623	NV1D3056	156	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1613	NV1D3057	157	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1259	NV1D3058	158	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1265	NV1D3062	159	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1273	NV1D3109	160	GPQCQKWMWTCDARRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH

NV1G1225	NV1D3121	161	GPQCQKWMWTCDRKRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1886	NV1D3249	162	GPAAAAAQCQKWMQTCD AERK CCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1633	NV1D3251	163	GPAPAPAQCQKWMQTCD AERKC CEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1631	NV1D3252	164	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLWAPAPA-COOH
NV1G1885	NV1D3254	165	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLWGGGGG-COOH
NV1G1884	NV1D3256	166	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGS APAPAPAPAPGSQCQKWMQTCD AERKCCEGFVCRLWCKKKLW- COOH
NV1G1881	NV1D3257	167	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP GSCCNCSSKWCRDHSRCC-COOH
NV1G1879	NV1D3259	168	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD HSRCCGR-COOH
NV1G1883	NV1D3260	169	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGS APAPAPAPAPAPAPAPAPAPGSQ CQKWMQTCD AERKCCEGFVCRL WCKKKLW-COOH
NV1G1880	NV1D3261	170	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD HSRCC-COOH
NV1G1882	NV1D3262	171	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAP APAPAPAPAPAPAPAPAPGSQCQ KWMQTCD AERKCCEGFVCRLW CKKKLW-COOH
NV1G1776	NV1D3339	172	GPQCRKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1775	NV1D3340	173	GPQCKKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1768	NV1D3341	174	GPQCTKWMQTCD RERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1777	NV1D3342	175	GPQCAKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1770	NV1D3344	176	GPQCEKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1767	NV1D3345	177	GPQCSKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1769	NV1D3346	178	GPQCQRWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1774	NV1D3347	179	GPQCQTWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1771	NV1D3348	180	GPQCQAWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1778	NV1D3349	181	GPQCQDWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1773	NV1D3350	182	GPQCQEWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1779	NV1D3351	183	GPQCQQWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1772	NV1D3352	184	GPQCQSWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1868	NV1D3353	185	GPQCQKWMQRCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1824	NV1D3354	186	GPQCQKWMQKCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1863	NV1D3356	187	GPQCQKWMQDCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1826	NV1D3357	188	GPQCQKWMQECDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1810	NV1D3358	189	GPQCQKWMQQCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1836	NV1D3359	190	GPQCQKWMQSCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1834	NV1D3360	191	GPQCQKWMQTCRRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1829	NV1D3361	192	GPQCQKWMQTCKRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1820	NV1D3362	193	GPQCQKWMQTCTRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1828	NV1D3363	194	GPQCQKWMQTCARERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1827	NV1D3365	195	GPQCQKWMQTCQRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1857	NV1D3366	196	GPQCQKWMQTC SRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1823	NV1D3367	197	GPQCQKWMQTC DRQRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1818	NV1D3368	198	GPQCQKWMQTC DRTRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1811	NV1D3369	199	GPQCQKWMQTC DREKKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1853	NV1D3370	200	GPQCQKWMQTC DRETKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1817	NV1D3371	201	GPQCQKWMQTC DREAKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1814	NV1D3372	202	GPQCQKWMQTC DREDKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1831	NV1D3374	203	GPQCQKWMQTC DREQKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1819	NV1D3375	204	GPQCQKWMQTC DRESKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1859	NV1D3376	205	GPQCQKWMQTC DRERRCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1825	NV1D3377	206	GPQCQKWMQTC DRERTCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1821	NV1D3378	207	GPQCQKWMQTC DRERACCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1835	NV1D3379	208	GPQCQDWMQTC DRERDCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1815	NV1D3380	209	GPQCQEWMQTC DRERECCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1833	NV1D3381	210	GPQCQKWMQTC DRERQCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1812	NV1D3382	211	GPQCQKWMQTC DRERSCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1782	NV1D3383	212	GPQCQKWMQTC DRERKCCRGFV CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1783	NV1D3384	213	GPQCQKWMQTCDRERKCCCKGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1785	NV1D3385	214	GPQCQKWMQTCDRERKCCTGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1784	NV1D3386	215	GPQCQKWMQTCDRERKCCAGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1780	NV1D3387	216	GPQCQKWMQTCDRERKCCDGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1781	NV1D3388	217	GPQCQKWMQTCDRERKCCQGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1786	NV1D3389	218	GPQCQKWMQTCDRERKCCSGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1851	NV1D3390	219	GPQCQKWMQTCDRERKCCERFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1852	NV1D3391	220	GPQCQKWMQTCDRERKCCEKFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1854	NV1D3392	221	GPQCQKWMQTCDRERKCCETFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1860	NV1D3393	222	GPQCQKWMQTCDRERKCCEAFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1789	NV1D3394	223	GPQCQKWMQTCDRERKCCEDFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1787	NV1D3396	224	GPQCQKWMQTCDRERKCCEQFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1856	NV1D3397	225	GPQCQKWMQTCDRERKCCESFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1855	NV1D3398	226	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1788	NV1D3399	227	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFT CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1849	NV1D3400	228	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFQ CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1795	NV1D3401	229	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRRKLW-COOH
NV1G1803	NV1D3403	230	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRAKLW-COOH
NV1G1807	NV1D3408	231	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKRLW-COOH

NV1G1806	NV1D3409	232	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKTLW-COOH
NV1G1805	NV1D3410	233	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKALW-COOH
NV1G1809	NV1D3413	234	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKQLW-COOH
NV1G1850	NV1D3414	235	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKSLW-COOH
NV1G1793	NV1D3419	236	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLD-COOH
NV1G1822	NV1D3423	237	GPQCQKWMQTCRRRRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1813	NV1D3424	238	GPQCQKWMQTCKRKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1840	NV1D3425	239	GPQCQKWMQTCRRRDKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1848	NV1D3426	240	GPQCQKWMQTCKRKDKCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1841	NV1D3427	241	GPQCQKWMQTCRRREKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1844	NV1D3428	242	GPQCQKWMQTCKRKEKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1842	NV1D3430	243	GPQCQDWMQTCDRERKCCKGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1846	NV1D3431	244	GPQCQEWMQTCDRERKCCKGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1843	NV1D3432	245	GPQCQEWMQTCDRERKCCRGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1892	NV1D3439	246	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLG-COOH
NV1G1916	NV1D3465	247	GPQCQKFMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1922	NV1D3466	248	GPQCQKWMQTCDEERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1915	NV1D3467	249	GPQCQKWMQTCDRERKCCGGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1924	NV1D3470	250	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGLV CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1709	NV1D3510	251	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPASPGARAF- COOH
NV1G1681	NV1D3511	252	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWSPGARAF-COOH
NV1G1693	NV1D3512	253	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPDG PWRKM-COOH
NV1G1705	NV1D3513	254	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPADGPWRK M-COOH
NV1G1689	NV1D3514	255	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWDGPWRKM- COOH
NV1G1711	NV1D3515	256	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPFG QKASS-COOH
NV1G1685	NV1D3516	257	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAFGQKASS- COOH
NV1G1697	NV1D3517	258	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWFGQKASS-COOH
NV1G1695	NV1D3518	259	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPQR FVTGHFGGLYPANG-COOH
NV1G1701	NV1D3519	260	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAQRFTGH FGGLYPANG-COOH
NV1G1691	NV1D3520	261	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWQRFVTGHFGGLY PANG-COOH
NV1G1679	NV1D3521	262	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPRR RRRRRRRRR-COOH
NV1G1683	NV1D3523	263	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWRRRRRRRRRRR- COOH
NV1G1707	NV1D3524	264	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPYG RKKRRQRRR-COOH

NV1G1713	NV1D3525	265	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAYGRKKRR QRRR-COOH
NV1G1687	NV1D3526	266	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWYGRKKRRQRRR- COOH
NV1G1699	NV1D3527	267	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAPAPAP- COOH
NV1G1675	NV1D3528	268	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPA-COOH
NV1G1754	NV1D3529	269	GPRCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1748	NV1D3530	270	GPSCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1747	NV1D3531	271	GPYCQKWMQTCDAKRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1752	NV1D3532	272	GPACQKWMQTCDAKRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1722	NV1D3533	273	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1744	NV1D3534	274	GPRCQKWMQTCDAKRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1742	NV1D3535	275	GPSCQKWMQTCDAKRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1723	NV1D3536	276	GPYCQKWMQTCDAKRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1745	NV1D3537	277	GPACQKWMQTCDAKRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1757	NV1D3538	278	GPRCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1762	NV1D3539	279	GPSCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1763	NV1D3540	280	GPYCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1728	NV1D3541	281	GPACQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1730	NV1D3542	282	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH

NV1G1760	NV1D3543	283	GPRCQKWMQTCDRNRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1727	NV1D3544	284	GPSCQKWMQTCDRNRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1729	NV1D3545	285	GPYCQKWMQTCDRNRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1867	NV1D3546	286	GPACQKWMQTCDRNRKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1759	NV1D3547	287	GPRCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1758	NV1D3548	288	GPSCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1766	NV1D3549	289	GPYCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1761	NV1D3550	290	GPACQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1726	NV1D3551	291	GPRCQKWMQTCDRERKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1721	NV1D3552	292	GPSCQKWMQTCDRERKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1765	NV1D3553	293	GPYCQKWMQTCDRERKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1764	NV1D3554	294	GPACQKWMQTCDRERKCCEGFS CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1732	NV1D3555	295	GPRCQKWMQTCD AERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1862	NV1D3556	296	GPYCQKWMQTCD AERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1751	NV1D3558	297	GPRCQKWMQTCDANRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1866	NV1D3559	298	GPSCQKWMQTCDANRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1865	NV1D3560	299	GPYCQKWMQTCDANRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1716	NV1D3561	300	GPACQKWMQTCDANRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1724	NV1D3562	301	GPRCQKWMQTCDARRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH

NV1G1717	NV1D3563	302	GPSCQKWMQTCDARRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1743	NV1D3564	303	GPYCQKWMQTCDARRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1720	NV1D3565	304	GPACQKWMQTCDARRKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1735	NV1D3566	305	GPRCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1734	NV1D3568	306	GPACQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1741	NV1D3569	307	GPRCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1719	NV1D3570	308	GPSCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1718	NV1D3571	309	GPYCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1725	NV1D3572	310	GPACQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1869	NV1D3573	311	GPRCQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1755	NV1D3574	312	GPSCQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1756	NV1D3575	313	GPYCQKWMQTCDANRKCCEGF VCTLWCKKKLW-COOH
NV1G1746	NV1D3576	314	GPACQKWMQTCDANRKCCEGF VCTLWCKKKLW-COOH
NV1G1733	NV1D3577	315	GPRCQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1738	NV1D3578	316	GPYCQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1737	NV1D3579	317	GPACQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1740	NV1D3580	318	GPRCQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1864	NV1D3581	319	GPSCQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1739	NV1D3582	320	GPYCQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH

NV1G1870	NV1D3583	321	GPACQKWMQTCDARRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1715	NV1D3584	322	GPRCQKWMQTCDANRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1753	NV1D3585	323	GPSCQKWMQTCDANRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1750	NV1D3586	324	GPYCQKWMQTCDANRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1750-NH2	NV1D3586-NH2	325	GPYCQKWMQTCDANRKCCEGFS CRLWCKKKLW-NH2
NV1G1749	NV1D3587	326	GPACQKWMQTCDANRKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1871	NV1D3772	327	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWSHSNTQTLAKAP EHTG-COOH
NV1G1839	NV1D3774	328	GPSHSNTQTLAKAPEHTGAPAPA PAPAPAPAPAPAPQCQKWMQ TCDRERKCCEGFVCTLWCRKKL W-COOH
NV1G1877	NV1D3775	329	GPSHSNTQTLAKAPEHTGAPAPA PAPAPQCQKWMQTCDRERKCCE GFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1872	NV1D3777	330	GPSHSNTQTLAKAPEHTGQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1941	NV1D3782	331	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKAW-COOH
NV1G1990	NV1D3788	332	GPAAAAAQCQKWMQTCDRERK CCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1991	NV1D3789	333	GPAPAPAPQCQKWMQTCDRERKC CEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1989	NV1D3791	334	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAAAAA-COOH
NV1G1993	NV1D3792	335	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGG-COOH
NV1G1967	NV1D3793	336	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGS APAPAPAPAPAPAPAPAPGSQ CQKWMQTCDRERKCCEGFVCTL WCRKKLW-COOH

NV1G1969	NV1D3795	337	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAP APAPAPAPAPAPAPAPAGSQCQ KWMQTCDRERKCCEGFVCTLWC RKKLW-COOH
NV1G1974	NV1D3796	338	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAP APAPAPAPAGSQCQKWMQTCDR ERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1950	NV1D3797	339	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAGSCCNCSSKWCRD HSRCC-COOH
NV1G1948	NV1D3798	340	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAGSCCNCSSKWCRD HSRCCGR-COOH
NV1G2057	NV1D3799	341	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP GSCCNCSSKWCRDHSRCC-COOH
NV1G1954	NV1D3800	342	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP GSCCNCSSKWCRDHSRCCGR- COOH
NV1G1956	NV1D3801	343	GPSPGARAFAPAPAPAPAPQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1961	NV1D3802	344	GPSPGARAFAPAPAQCQKWMQT CDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW -COOH
NV1G1960	NV1D3803	345	GPSPGARAFQCQKWMQTCDRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1977	NV1D3804	346	GPDGPWRKMAPAPAPAPAPQCQ KWMQTCDRERKCCEGFVCTLWC RKKLW-COOH
NV1G1982	NV1D3805	347	GPDGPWRKMAPAPAQCQKWMQ TCDRERKCCEGFVCTLWCRKKL W-COOH
NV1G1984	NV1D3806	348	GPDGPWRKMQCQKWMQTCDR ERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH

NV1G1985	NV1D3808	349	GPFGQKASSAPAPAQCQKWMQT CDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW -COOH
NV1G1983	NV1D3809	350	GPFGQKASSQCQKWMQTCDRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1973	NV1D3810	351	GPQRFVTGHFGGLYPANGAPAPA PAPAPQCQKWMQTCDRERKCCE GFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1976	NV1D3811	352	GPQRFVTGHFGGLYPANGAPAPA QCQKWMQTCDRERKCCEGFVCT LWCRKKLW-COOH
NV1G1980	NV1D3812	353	GPQRFVTGHFGGLYPANGQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1952	NV1D3813	354	GPRRRRRRRRRRRRAPAPAPAPAP QCQKWMQTCDRERKCCEGFVCT LWCRKKLW-COOH
NV1G1957	NV1D3814	355	GPRRRRRRRRRRRRAPAPAQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1981	NV1D3815	356	GPRRRRRRRRRRRRQCQKWMQTC DRERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1959	NV1D3818	357	GPYGRKKRRQRRRQCQKWMQT CDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW -COOH
NV1G1986	NV1D3819	358	GPAPAPAPAPAPQCQKWMQTC DRERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1968	NV1D3822	359	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FCDSYTKTCKDKSSAGGGGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP APAPGGGGSQCQKWMQTCDRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1945	NV1D3823	360	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGGSAPAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP GGGGSGWCGDPGATCGKLRLYC CSGFCDSYTKTCKDKSSA-COOH

NV1G1972	NV1D3824	361	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FCDAYTKTCKDKSSAGGGGSAP APAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP PAPAPGGGGSGCQKWMQTCBRE RKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1946	NV1D3825	362	GPQCQKWMQTCBRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGGSAPAPAP PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP GGGGSGWCGDPGATCGKLRLYC CSGFCDAYTKTCKDKSSA-COOH
NV1G1970	NV1D3826	363	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FDCYTKTCKDKSSAGGGGSAP APAPAPAPAPAPAPAPAPAPAP PAPAPGGGGSGCQKWMQTCBRE RKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1949	NV1D3828	364	GPQCQKWMQTCBRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGGSAPAP PAPAPAPAPAPAPAPGGGGSGSC CNCSSKWCRDHSRCCGR-COOH
NV1G1951	NV1D3829	365	GPQCQKWMQTCBRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGGSAPAP PAPAPAPAPAPAPAPGGGGSGSC CNCSSKWCRDHSRCC-COOH
NV1G1971	NV1D3830	366	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGS GGGGGSAPAPAPAPAPAPAPAP APGGGGSGSGCQKWMQTCBRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1975	NV1D3832	367	GPCRTIGPSVCAPAPAPAPAPAP PAPAPAPQCQKWMQTCBRERKC CEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1978	NV1D3833	368	GPCRTIGPSVCAPAPAPAPAPQC QKWMQTCBRERKCCEGFVCTL WCRKKLW-COOH
NV1G1979	NV1D3834	369	GPCRTIGPSVCAPAPAQCQKWM QTCBRERKCCEGFVCTLWCRKK LW-COOH

NV1G2043	NV1D3835	370	GPCRTIGPSVCQCQKWMQTCDR ERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH
NV1G1955	NV1D3838	371	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPACRTIGPSV C-COOH

【0086】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該單離的原毒素-II 變體以約 3×10^{-8} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性。

【0087】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該單離的原毒素-II 變體以介於約 3×10^{-8} M 至約 1×10^{-9} M 之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性。

【0088】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含胺基酸序列 GPQCX₁X₂WX₃QX₄CX₅X₆X₇X₈X₉CCX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃CX₁₄LWCX₁₅KKLL (SEQ ID NO: 433)，其中

- X₁ 係 Q、R、K、A、或 S；
- X₂ 係 K、S、Q、或 R；
- X₃ 係 M 或 F；
- X₄ 係 T、S、R、K、或 Q；
- X₅ 係 D 或 T；
- X₆ 係 S、A、或 R；
- X₇ 係 E、R、N、K、T、或 Q；
- X₈ 係 R 或 K；

X₉ 係 K、Q、S、或 A；

X₁₀ 係 E、Q、或 D；

X₁₁ 係 G 或 Q；

X₁₂ 係 F 或 M；

X₁₃ 係 V 或 S；

X₁₄ 係 R 或 T；且

X₁₅ 係 K 或 R。

【0089】 以約 30×10^{-9} M 或更小之 IC₅₀ 值抑制人類 Nav1.7 活性的例示性原毒素-II 變體係包含 SEQ ID NO: 56、78、111、114、117、118、119、122、123、129、130、131、132、133、134、135、136、138、139、140、141、142、145、146、147、149、150、151、152、153、154、156、158、159、165、172、173、175、177、178、183、184、185、186、189、190、193、197、199、207、210、211、216、217、224、266、273、282、335、408、409、410、422、424、425、426、427、及 428 之胺基酸序列的變體。

【0090】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該單離的原毒素-II 變體選擇性地抑制人類 Nav1.7。當與重組原毒素-II (SEQ ID NO: 2) 相比時，本發明之原毒素-II 變體對 Nav1.7 可更具選擇性。在 QPatch 電生理檢定法中，重組原毒素-II 對 Nav1.7 的 IC₅₀ 約為 2.2×10^{-9} M 且對 Nav1.6 的 IC₅₀ 約為 62×10^{-9} M，因此對 Nav1.6 的 IC₅₀ 比上對 Nav1.7 的 IC₅₀ 之比率約為 28 倍。當在本文中使

用時，「選擇性(selectivity)」或「選擇性的(selective)」或「更具選擇性(more selective)」或「選擇性地阻斷(selectively blocks)」或「選擇性地抑制(selectively inhibits)」意指原毒素-II 變體對 Nav1.6 的 IC_{50} 比上對 Nav1.7 的 IC_{50} 之比率($IC_{50}(\text{Nav1.6}) / IC_{50}(\text{Nav1.7})$)係等於或超過約 30。對 Nav1.6 的 IC_{50} 可利用與對 Nav1.7 相似的方法，使用穩定表現 Nav1.6 的細胞系在 QPatch 電生理檢定法中測定。

【0091】 原毒素-II 中可被誘發突變以提高選擇性的殘基位置包括殘基 7、11、12、14、17、18、及 19，及可選地殘基 1、20、22、及 26（殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1）。提高選擇性的例示性取代係 Y1Q、W7Q、S11R、S11A、E12T、M19F、V20S、R22T、及 K26R。具提高選擇性的例示性原毒素-II 變體係 SEQ ID NO: 56、59、65、78、111、114、117、118、119、121、122、123、129、130、133、150、190、217、281、324、325、或 326 之變體。

【0092】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列 $GPX_1CQKWMQX_2CDX_3X_4RKCCX_5GFX_6CX_7LWCX_8KKLW$ (SEQ ID NO: 405)；其中

X_1 係 Y、Q、A、S、或 R；

X_2 係 T 或 S；

X_3 係 S、R、或 A；

X_4 係 E、T、或 N；

X_5 係 E 或 Q；

X₆係 V 或 S；

X₇係 R 或 T；且

X₈係 K 或 R；

其中該原毒素-II 變體以約 3×10^{-8} M 或更小之 IC₅₀ 值抑制人類 Nav1.7 活性，且選擇性地抑制人類 Nav1.7。

【0093】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該單離的原毒素-II 變體包含序列 GPQCQKWMQX₁CDX₂X₃RKCCX₄GFX₅CX₆LWCX₈KKLW (SEQ ID NO: 406)；其中

X₁係 T 或 S；

X₂係 S、R、或 A；

X₃係 E、T、或 N；

X₄係 E 或 Q；

X₅係 V 或 S；

X₆係 R 或 T；且

X₇係 K 或 R。

【0094】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含與 SEQ ID NO: 422 (GPYCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH) 之胺基酸序列具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列；其中

當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該胺基酸序列在位置 7 具有 Q 且在位置 30 具有 L；且

該多肽抑制人類 Nav1.7 活性。

具有 W7Q 及 W30L 取代的原毒素-II 變體相較於野生型原毒素-II 有改善之折疊、產量及選擇性。

【0095】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的原毒素-II 變體，其包含與 SEQ ID NO: 78 (GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH) 之胺基酸序列具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 同一性的胺基酸序列；其中

當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該胺基酸序列在位置 1 具有 Q、在位置 7 具有 Q、且在位置 19 具有 F；

該多肽以約 30×10^{-9} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量；且

該多肽選擇性地抑制 Nav1.7。

【0096】 在本文中所揭露之一些實施例中（包括於下列編號實施例中），該單離的原毒素-II 變體在 C-端具有羧酸、醯胺、甲基醯胺、或丁基醯胺基團。C-端修飾可經由常規的合成方法產製。

【0097】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的融合蛋白，其包含 SEQ ID NO: 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247、248、249、250、251、252、253、254、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267、268、269、270、271、272、273、274、

275 、 276 、 277 、 278 、 279 、 280 、 281 、 282 、 283 、 284 、 285 、
 286 、 287 、 288 、 289 、 290 、 291 、 292 、 293 、 294 、 295 、 296 、
 297 、 298 、 299 、 300 、 301 、 302 、 303 、 304 、 305 、 306 、 307 、
 308 、 309 、 310 、 311 、 312 、 313 、 314 、 315 、 316 、 317 、 318 、
 319 、 320 、 321 、 322 、 323 、 324 、 325 、 326 、 327 、 328 、 329 、
 330 、 331 、 332 、 333 、 334 、 335 、 336 、 337 、 338 、 339 、 340 、
 341 、 342 、 343 、 344 、 345 、 346 、 347 、 348 、 349 、 350 、 351 、
 352 、 353 、 354 、 355 、 35 、 357 、 358 、 359 、 360 、 361 、 362 、 363 、
 364 、 365 、 366 、 367 、 368 、 369 、 370 、 371 、 408 、 409 、 410 、
 411 、 412 、 413 、 414 、 415 、 416 、 417 、 418 、 419 、 420 、 421 、
 422 、 423 、 424 、 425 、 426 、 427 、 428 、 429 、 430 、 431 、 434 、
 435 、 436 、 437 、 438 、 439 、 440 、 441 、 442 、 443 、 444 、 445 、
 446 、 447 、 448 、 449 、 450 、 451 、 452 、 453 、 454 、 455 、 456 、
 457 、 458 、 459 、 460 、 461 、 462 、 463 、 464 、 465 、 466 、 467 、
 468 、 469 、 470 、 471 、 472 、 473 、 474 、 475 、 476 、 477 、 478 、
 479 、 480 、 481 、 482 、 483 、 484 、 485 、 486 、 487 、 488 、 489 、
 490 、 491 、 492 、 493 、 494 、 495 、 496 、 497 、 498 、 499 、 500 、
 501 、 502 、 503 、 504 、 505 、 506 、 507 、 508 、 509 、 510 、 511 、
 512 、 513 、 514 、 515 、 516 、 517 、 518 、 519 、 520 、 521 、 522 、
 523 、 524 、 525 、 526 、 527 、 528 、 529 、 530 、 531 、 532 、 533 、
 534 、 535 、 536 、 537 、 538 、 539 、 540 、 541 、 542 、 543 、 544 、
 545 、 546 、 547 、 548 、 549 、 550 、 551 、 552 、 553 、 554 、 555 、

556、557、558、559、560、561、562、563、564、565、566、
 567、568、569、570、571、572、573、574、575、576、577、
 578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、
 589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、
 600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、
 611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、
 622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、
 633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、
 644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、
 655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、
 666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、
 677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、
 688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、
 699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、
 710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、
 721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、
 732、733、734、735、或 736 之原毒素-II 變體。該第二多肽可為習
 知的先導或分泌信號序列、或例如從選殖步驟產生的合成序列、或標
 籤例如六組胺酸標籤(SEQ ID NO: 108)。該第二多肽可為半衰期延長
 部分。在一實施例中，該單離的融合蛋白包含接合至半衰期延長部分
 的本發明之原毒素-II 變體。

【0098】 可使用的例示性半衰期延長部分包括習知的人血清白蛋白、甲狀腺素運送蛋白(transthyretin, TTR)、甲狀腺素結合球蛋白(TGB)、白蛋白結合域、或彼等之 Fc 或片段。亦可使用生物適合的聚合物或共聚物，例如乙二醇或聚乙二醇(PEG)分子（諸如 PEG5000 或 PEG20000）、葡聚糖、聚離胺酸、不同鏈長之脂肪酸及脂肪酸酯（例如月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、硬脂酸脂、花生酸酯(arachidate)、二十二酸酯、油酸酯、花生四烯酸酯(arachidonate)、辛二酸(octanedioic acid)、十四烷二酸(tetradecanedioic acid)、十八烷二酸(octadecanedioic acid)、二十二烷二酸(docosanedioic acid)及類似物）、辛烷、或碳水化合物（葡聚糖、纖維素、寡醣或多醣）。可改善生物分布之例示性部分包括多胺化(polyamination)（腐胺、精胺、或亞精胺等）、鹵化（氯、溴、氟、碘）、及醣基化。這些部分可以直接與原毒素-II 變體多肽融合，且可藉由標準選殖及表現技術產製。或者，可使用習知的化學耦合方法，將該等部分連接至重組產生的本發明之原毒素-II 變體。或者，部分可在固相肽合成過程中作為非編碼胺基酸而經併入。

【0099】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例中（包括於下列編號實施例中），本發明之融合蛋白的半衰期延長部分係人血清白蛋白、人血清白蛋白之變體、白蛋白結合域(ABD)、或聚乙二醇(PEG)。

【0100】 在本文中所揭露之另一實施例中（包括於下列編號實施例中），該半衰期延長部分係透過連接子接合至該原毒素-II 變體。合

適的连接子係眾所周知的，並且包括具有顯示於 SEQ ID NO: 80 或 81 之序列的连接子。

【0101】 包含本發明之原毒素-II 變體的例示性融合蛋白係那些具有 SEQ ID NO: 83、85、87、89、91、93、95、97、99、101 或 103 之多肽序列的融合蛋白。

【0102】 在本文中所揭露之併入額外部分的本發明之原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可藉由幾種習知的檢定法就功能性進行比較。例如，耦合至 PEG 的原毒素-II 變體之藥物動力學特性可在習知的體內(*in vivo*)模型中評估。

【0103】 其他原毒素-II 變體及原毒素-II 變體融合蛋白係在本發明的範圍之內。可對本發明之原毒素-II 變體做其他取代，只要所生成的變體或融合蛋白與母體肽相比保留相似的特徵。例示性修飾係例如保守型取代，其將導致與母體分子具有相似特徵之原毒素-II 變體。保守型取代為發生在側鏈相關之胺基酸家族內之取代。基因編碼胺基酸可區分成四個家族：(1)酸性（天冬胺酸、麩胺酸）；(2)鹼性（離胺酸、精胺酸、組胺酸）；(3)非極性（丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸）；及(4)未荷電極性（甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸）。苯丙胺酸、色胺酸及酪胺酸有時會共同分類為芳族胺基酸。或者，胺基酸貯庫(repertoire)可分類為(1)酸性（天冬胺酸、麩胺酸）；(2)鹼性（離胺酸、精胺酸、組胺酸）、(3)脂族（甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸），其中絲胺酸及

蘇胺酸可選地被分開分類為脂族羥基；(4)芳族（苯丙胺酸、酪胺酸、色胺酸）；(5)醯胺（天冬醯胺酸、麩醯胺酸）；及(6)含硫（半胱胺酸及甲硫胺酸）(Stryer (ed.), Biochemistry, 2nd ed, WH Freeman and Co., 1981)。可對原毒素-II 變體進行非保守型取代，其涉及在不同類別的胺基酸之間的胺基酸殘基取代，以改善原毒素-II 變體及原毒素-II 變體融合蛋白的特性。多肽或其片段的胺基酸序列改變是否造成功能性同源物可容易地判定，其係利用本文中所述之檢定法，評估該修飾多肽或片段以類似於未修飾多肽或片段的方式產生反應的能力。有一個以上取代發生的肽、多肽或蛋白可容易地以相同方式進行測試。

【0104】 本發明之另一實施例係一種單離的家族 3 蜘蛛毒液半胱胺酸結肽，其在對應於 SEQ ID NO: 1 之位置 W7 及/或 W30 的位置包含至少一個取代。家族 3 蜘蛛毒素包括 14 種具有保守性 C-端區域的毒素，除了原毒素-II，包括 κ -TRTX-Gr2b、 κ -TRTX-Gr2c、 κ -TRTX-Ps1a、 κ -TRTX—Ps1b、 β -TRTX-Gr1b、 κ -TRTX-Cj2a、 κ -TRTX-Cj2b、 κ -TRTX-Ec2c、 β -TRTX-Gr1a、 κ -TRTX-Ec2b、 κ -TRTX-Ec2a 及 β/κ -TRTX-Cj2a、及該些顯示於圖 14 者。預期位置 W7 及/或 W30 之取代可改善家族 3 蜘蛛毒液半胱胺酸結肽的折疊。

【0105】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種單離的合成聚核苷酸，其包含編碼本發明之原毒素-II 變體的聚核苷酸。

【0106】 某些例示性合成聚核苷酸係揭示於本文中，然而考慮到給定表現系統中之基因密碼的簡併性或密碼子偏好，其他編碼本發明

之原毒素-II 變體及原毒素-II 變體融合蛋白之合成聚核苷酸亦屬於本發明之範疇。例示性合成聚核苷酸係例如顯示於 SEQ ID NO: 84、86、88、90、92、94、96、98、100、102 及 104 之聚核苷酸序列，其編碼本發明之原毒素-II 變體融合蛋白。所屬技術領域中具有通常知識者可容易地識別該等融合蛋白中編碼原毒素-II 變體本身之聚核苷酸片段。編碼本發明之原毒素-II 變體或融合蛋白之合成聚核苷酸序列可經可操作地連接至一或多個調節元件（諸如啟動子及增強子），以容許該核苷酸序列在所意欲宿主細胞中之表現。該合成聚核苷酸可為 cDNA。

【0107】 本發明之聚核苷酸可在自動聚核苷酸合成儀上藉由化學合成（諸如固相聚核苷酸合成法）來生產。或者，本發明之聚核苷酸可藉由其他技術生產，諸如基於 PCR 的複製、基於載體的複製、或基於限制酶的 DNA 操作技術。用於生產或獲得已知序列的聚核苷酸之技術係眾所周知。

【0108】 本發明之聚核苷酸亦可包含至少一種非編碼序列，諸如轉錄但不轉譯的序列、終止信號、核糖體結合位點、mRNA 穩定序列、內含子及多腺核苷酸化信號。該等聚核苷酸序列亦可包含編碼額外胺基酸的額外序列。該些額外聚核苷酸序列可例如編碼標記或習知的標籤序列，諸如促進融合多肽的純化之六組胺酸(SEQ ID NO: 108)或 HA 標籤。

【0109】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種載體，其包含本發明之聚核苷酸。此類載體可為

質體載體、病毒載體、用於桿狀病毒表現之載體、基於轉位子(transposon)之載體、或者任何其他適用於以任何手段將本發明之聚核苷酸引入至給定生物或基因背景中的載體。例如，編碼本發明之原毒素-II 變體或原毒素-II 變體融合蛋白的聚核苷酸係經插入到表現載體中，並且可經可操作地連接至該表現載體中的控制序列以確保有效表現，諸如信號序列、啟動子（例如天然相關或異源性啟動子）、增強子元件、及轉錄終止序列，並且係經選擇以與選定表現本發明之原毒素-II 變體或原毒素-II 變體融合蛋白的宿主細胞相容。一旦載體已併入到適當的宿主中，即將宿主維持在合適條件下以高度表現由該併入聚核苷酸所編碼的蛋白質。

【0110】 合適之表現載體一般在宿主生物中可複製作為游離基因體(episome)或宿主染色體 DNA 的整體部分。常見的是，表現載體含有選擇標記(selection marker)，諸如安比西林抗性、溼球菌素抗性、四環素抗性、康黴素(kanamycin)抗性 or 新黴素抗性，以允許偵測經所欲 DNA 序列轉形的該些細胞。

【0111】 合適啟動子及增強子元件在所屬技術領域中為習知者。關於細菌細胞中的表現，合適的啟動子包括但不限於 lacI、lacZ、T3、T7、gpt、λP 及 trc。關於真核細胞中的表現，合適的啟動子包括但不限於輕鏈及/或重鏈免疫球蛋白基因啟動子和增強子元件；巨細胞病毒立即早期啟動子(cytomegalovirus immediate early promoter)；單純疱疹病毒胸苷激酶啟動子；早期及晚期 SV40 啟動子；存在於反轉錄病毒之長末端重複的啟動子；小鼠金屬硫蛋白-I 啟動子；及各種該

領域已知的組織特異性啟動子。關於酵母細胞中的表現，合適的啟動子係組成型啟動子(constitutive promoter)諸如 ADH1 PGK1、ENO 或 PYK1 啟動子及類似者，或可受調控之啟動子諸如 GAL1 或 GAL10 啟動子。適當載體及啟動子之選擇落於所屬技術領域中之通常知識水準內。

【0112】 大量的合適載體及啟動子係所屬技術領域中具有通常知識者所習知；許多可在市面購得以用於產製重組建構體。提供下列載體作為示例。細菌：pBs、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA)；pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540、及 pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)。真核：pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG (Stratagene) pSVK3、pBPV、pMSG 及 pSVL (Pharmacia)。

【0113】 用於表現原毒素-II 變體或原毒素-II 變體融合蛋白之例示性載體係具有下列之載體：安比西林(ampicillin)抗性選擇標記、CMV 啟動子、CMV 內含子、信號肽、新黴素抗性、f1 複製起點、SV40 多腺核苷酸化信號、及編碼本發明之原毒素-II 變體或原毒素-II 變體融合蛋白的 cDNA。

【0114】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種宿主細胞，其包含本發明之載體。用語「宿主細胞(host cell)」係指經引入載體的細胞。應瞭解到，用語宿主細胞不只意欲指稱特定對象細胞，但亦意欲指此細胞之後裔。由於某些修飾可

能會因為突變或環境影響之任一者而發生於後繼之代中，使得後裔可能與親系細胞不同，但仍涵括於本文中所用之用語「宿主細胞」的範疇中。此類宿主細胞可為真核細胞、原核細胞、植物細胞或古菌 (archeal)細胞。

【0115】 大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、桿菌（諸如枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*)、及其他腸桿菌 (*enterobacteriaceae*)（諸如沙門桿菌 (*Salmonella*)、鋸桿菌 (*Serratia*)））、及各式假單胞菌 (*Pseudomonas*) 菌種皆為原核宿主細胞之實例。其他微生物（諸如酵母菌）對於表現亦為有用者。酵母菌 (*Saccharomyces*)（例如釀酒酵母菌 (*S. cerevisiae*)）及畢赤酵母菌 (*Pichia*) 皆為合適酵母菌宿主細胞之實例。例示性真核細胞可以是哺乳動物、昆蟲、鳥類或其它動物來源。哺乳動物真核細胞包括永生化細胞系 (immortalized cell line) 如融合瘤或骨髓瘤細胞系，諸如 SP2/0 (American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA, CRL-1581)、NS0 (European Collection of Cell Cultures (ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503)、FO (ATCC CRL-1646) 及 Ag653 (ATCC CRL-1580) 鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為 U266 (ATCC CRL-TIB-196)。其他有用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢 (Chinese Hamster Ovary, CHO) 細胞者，諸如 CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61) 或 DG44。

【0116】 可藉由所屬技術領域中具有通常知識者習知之方法，來將聚核苷酸（例如載體）引入至宿主細胞中。例示性方法係磷酸鈣轉

染、DEAE-葡聚糖介導的轉染、顯微注射、陽離子脂質介導的轉染及電穿孔。

【0117】 在本文中所揭露之本發明的另一實施例（包括於下列編號實施例中）係一種用於生產本發明之原毒素-II 變體的方法，其包含下列步驟：提供本發明之宿主細胞；以及在足以表現至少一種本發明之原毒素-II 變體的條件下培養該宿主細胞。

【0118】 宿主細胞可在任何適合於維持或增殖給定類型的宿主細胞並足以表現多肽的條件下培養。足以表現多肽的培養條件、培養基及相關方法在本領域中係眾所周知。例如，許多哺乳動物細胞類型可利用適當緩衝的 DMEM 培養基在 37°C 進行需氧培養，而細菌、酵母菌及其他細胞類型可在適當的大氣條件下於 LB 培養基中在 37°C 進行培養。

【0119】 在本文中所揭露之本發明的方法中（包括於下列編號實施例中），可使用多種習知方法來確認原毒素-II 變體的表現。例如，可使用檢測試劑確認多肽的表現，例如使用 SDS-PAGE 或 HPLC。

【0120】 本發明的另一個態樣係一種在生物組織中調控 Nav1.7 活性的方法，該方法包含使表現 Nav1.7 的生物組織與 Nav1.7 調控量的本發明之原毒素-II 變體接觸。

治療方法

【0121】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可被利用於任何想要治療、減輕或緩解疼痛症狀或其他感覺或交感神經元功能異常病症的治療中。

【0122】 由本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）治療的疼痛可為任何類型的疼痛，諸如慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛(nociceptive pain)、內臟痛、背痛、與發炎病狀相關的疼痛、手術後疼痛、熱痛或與疾病及退化相關的疼痛。

【0123】 由本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）治療的疼痛可為 Nav1.7 介導的疼痛。

【0124】 本文中使用之「Nav1.7 介導的疼痛」意指至少部分地由 Nav1.7 通道活性增加所引起之疼痛。

【0125】 本發明之方法可用來治療屬於任何分類之動物病患。此等動物之實例包括哺乳動物，諸如人、鼠、犬、貓及農畜(farm animal)。

【0126】 疼痛及/或 Nav1.7 介導的疼痛可由一或多種原因引起，諸如周邊神經病變、中樞神經病變、神經受壓或壓迫症候群(nerve compression or entrapment syndrome)如腕隧道症候群、跗骨隧道症候群(tarsus tunnel syndrome)、尺神經壓迫症(ulnar nerve entrapment)、壓迫性神經根病變(compression radiculopathy)、腰椎狹窄(lumbar spinal stenosis)、坐骨神經受壓、脊根受壓、肋間神經痛、壓迫性神經根病變及神經根性下背痛(radicular lower back pain)、脊根病變、

神經炎、自體免疫疾病、一般性發炎、慢性發炎病狀、關節炎、風濕性疾病、狼瘡、骨關節炎、一般性胃腸道病症、結腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disorder)、大腸急躁症(irritable bowel syndrome)、與腹瀉相關的疼痛、發炎性眼部疾病、發炎性或不穩定膀胱疾病、乾癬、帶有發炎要素的皮膚病、曬傷、心臟炎、皮膚炎、肌炎、神經炎、膠原血管疾病、發炎性疼痛及相關的痛覺過敏(hyperalgesia)和痛覺超敏(allodynia)、神經病變性疼痛及相關的痛覺過敏和痛覺超敏、多發性硬化症、髓鞘脫失病、糖尿病、糖尿病神經病變疼痛(diabetic neuropathy pain)、灼熱痛(causalgia)、截肢或膿瘍引起的疼痛、幻肢痛、骨折疼痛、骨損傷、直接外傷、HIV 感染、後天性免疫不全症候群（「AIDS」）、天花感染、疱疹感染、暴露於毒素或其他外來顆粒或分子、侵襲癌、癌症、化學治療、放射治療、激素治療、燒傷、先天性缺陷、牙痛、痛風疼痛、纖維肌痛(fibromyalgias)、腦炎、慢性酒精中毒、甲狀腺功能低下症(hypothyroidism)、尿毒症及維生素缺乏症、三叉神經神經痛、中風、視丘疼痛症候群(thalamic pain syndrome)、一般性頭痛、偏頭痛、叢集性頭痛(cluster headache)、緊張性頭痛(tension headache)、混合血管性及非血管性症候群、交感神經維持的疼痛、傳入神經阻滯症候群(deafferentation syndrome)、氣喘、上皮組織損傷或功能異常、在呼吸道、泌尿生殖、胃腸道或血管區域的內臟能動性紊亂、創傷、燒傷、皮膚過敏反應、瘙癢(pruritis)、血管運動性或過敏性鼻

炎、或支氣管病症、痛經(dysmenorrhoea)、陣痛及分娩時的疼痛、消化不良、胃食道逆流、胰臟炎、及內臟痛(visceralgia)。

【0127】 其他可經本發明之原毒素-II 變體緩解的感覺或交感神經元功能異常病症包括搔癢、咳嗽及氣喘。在小鼠中，SCN9A 基因的全面刪除導致對組織胺誘發的搔癢完全不敏感（Gingras 等人，American Pain Society Meeting Abstract 2013 及美國專利公開案第 2012/0185956 號）。該發現意味著肽 Nav1.7 阻斷劑可能對搔癢的治療有效，該搔癢可由各種來源引起，諸如皮膚病或發炎性病症；或發炎性病症諸如腎或肝膽病症、免疫失調、藥物反應及未知/自發性病況，包括皮膚炎、乾癬、濕疹、蚊蟲叮咬。Nav1.7 亦表現於分布於氣道的感覺神經中(Muroi 等人, J Physiol. 2011 Dec 1;589(Pt 23):5663-76; Muroi 等人, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Apr 10)，其意味著肽 Nav1.7 阻斷劑可能有益於咳嗽的治療，例如急性或慢性咳嗽、或由胃食道逆流性疾病的刺激所引起的咳嗽、以及氣道的發炎性疾病諸如氣喘和過敏相關的免疫反應、支氣管痙攣、慢性阻塞性肺病、慢性支氣管炎、肺氣腫、及打嗝（打嗝(hiccoughs)、呃逆(singultus)）。使用 shRNA 在天竺鼠的核狀神經節(nodose ganglia)中體內靜默 Nav1.7，使得由機械性探測所誘發之咳嗽反射幾乎消失(Muroi 等人, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Apr 10)。

【0128】 本發明的一個態樣係一種在個體中緩解或治療搔癢、咳嗽或氣喘的方法，其係藉由向有其需要之個體投予治療有效量的在本

文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）持續一段足以緩解該搔癢、咳嗽或氣喘的時間。

【0129】 本發明的另一態樣係一種在個體中緩解或治療 Nav1.7 介導的搔癢、Nav1.7 介導的咳嗽、或 Nav1.7 介導的氣喘的方法，其係藉由向有其需要之個體投予治療有效量的在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）持續一段足以緩解該搔癢、咳嗽或氣喘的時間。

【0130】 本文中使用之「Nav1.7 介導的搔癢」意指至少部分地由 Nav1.7 通道活性增加所引起之搔癢。

【0131】 本文中使用之「Nav1.7 介導的咳嗽」意指至少部分地由 Nav1.7 通道活性增加所引起之咳嗽。

【0132】 本文中使用之「Nav1.7 介導的氣喘」意指至少部分地由 Nav1.7 通道活性增加所引起之氣喘。

【0133】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）對於減輕或緩解疼痛及/或 Nav1.7 介導的疼痛的作用，可利用本文中所述之動物模型、及諸如神經性病變疼痛的大鼠脊神經結紮(SNL)模型、角叉菜膠誘發的痛覺超敏(allodynia)模型、弗氏完全佐劑(CFA)誘發的痛覺超敏模型、熱損傷模型、福馬林模型及貝內特模型(Bennett Model)的模型、以及在美國專利申請案第 2011/0124711 號及美國專利第 7,998,980 號中所述之其他模型來測試。角叉菜膠誘發的痛覺超敏及 CFA 誘發的痛覺超敏係發炎性疼痛的模型。貝內特模型提供了慢性疼痛包括手術後疼痛、複雜性局部疼痛

症候群(complex regional pain syndrome)、及反射性交感神經失養症的動物模型。

【0134】 可使用任何前述的動物模型來評估本發明之原毒素-II 變體抑制劑治療疼痛及/或 $Nav1.7$ 介導的疼痛的效力。本發明之原毒素-II 變體的效力可與不治療或安慰劑對照組比較。另外或替代地，可與一或多種已知的緩解疼痛藥物比較來評估效力。

【0135】 本發明提供使用在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）治療 $Nav1.7$ 介導的疼痛之方法。在本發明人的待審申請案（美國專利申請案第 61/781,276 號）中已發現，在各種疼痛的動物模型中投予 $Nav1.7$ 阻斷肽可有效治療及/或緩解疼痛，此與文獻中所揭示及建議者相反。雖然 $Nav1.7$ 的肽抑制劑在使用過度表現 $Nav1.7$ 的體外細胞培養模型或在單離的神經元（其中血-神經障壁係透過脫鞘(desheath)或高張鹽水注射破壞）已顯示出有效及/或對於 $Nav1.7$ 具有選擇性，但彼等迄今在疼痛的體內動物模型中仍證實無效，其中效力的缺乏已被報導係起因於該等肽無法通過血-神經障壁。一些出版物描述 $Nav1.7$ 阻斷肽在疼痛的動物模型或單離的神經中缺乏效力。例如，Hackel 等人(Proc Natl Acad Sci 109:E2018-27, 2012)描述 ProTx-II 無法抑制單離神經中的動作電位放電，除非神經周圍的障壁（在此模型中提供擴散障壁）受到損害。ProTx-II 被發現在急性和發炎性疼痛的嚙齒動物模型中無效；可能的解釋為 ProTx-II 無法穿過血-神經障壁(Schmalhofer 等人，Mol Pharmacol 74:14761484, 2008)。已有人提出 $Nav1.7$ 肽毒素阻斷劑的口服生體可

用率差，且難以遞送至神經末端，這意味著彼等作為治療劑的用途仍然有限(Dib-Hajj 等人，Nature Rev Neuroscience 14, 49-62, 2013)。

【0136】 Nav1.7 係表現於周邊神經系統中，例如傷害感受性背根神經節(DRG)中，最值得注意的是小直徑傷害感受性 DRG 神經元中，尤其是皮膚中的周邊末端，在腦中則有少量表現。Nav1.7 的分布（例如感覺終端(sensory ending)）及生理學使其在傳輸疼痛刺激上扮演重要角色。

【0137】 本發明的一個實施例係一種治療 Nav1.7 介導的疼痛的方法，其係藉由向有其需要之個體投予治療有效量的在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）持續一段足以治療該 Nav1.7 介導的疼痛的時間。

【0138】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可被利用於任何想要治療 Nav1.7 介導的疼痛或其他感覺或交感神經元功能異常病症的治療中。疼痛的「治療(treat 或 treatment)」意指包括部分或完全地預防、中止、抑制、減少、或延緩疼痛知覺。

【0139】 在一些實施例中，該 Nav1.7 介導的疼痛係慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、傷害感受性疼痛、內臟痛、背痛、手術後疼痛、熱痛、幻肢痛、或與發炎狀況、原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)、骨關節炎、類風溼性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎、纖維肌痛、糖尿病疼痛性神經病變(painful diabetic neuropathy, PDN)、帶狀疱疹後神經病變

(post-herpetic neuropathy, PHN)、三叉神經神經痛(TN)、脊髓損傷或多發性硬化症相關的疼痛、或與疾病及退化相關的疼痛。

【0140】 神經病變性疼痛包括例如糖尿病疼痛性神經病變(PDN)、帶狀疱疹後神經病變(PHN)或三叉神經神經痛(TN)。神經病變性疼痛的其它原因包括脊髓損傷、多發性硬化症、幻肢痛、中風後疼痛及 HIV 相關的疼痛。病況諸如慢性背痛、骨關節炎及癌症亦會導致神經病變性相關疼痛的產生，因此可能適合本發明之原毒素-II 變體之治療。

【0141】 在另一實施例中，Nav1.7 介導的疼痛係與原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(PEPD)、骨關節炎、類風濕性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎或纖維肌痛有關。

【0142】 在本發明之方法中，本發明之原毒素-II 變體可接合至第二多肽以形成融合蛋白。該等融合蛋白係例如習知的 Fc 融合或與人血清白蛋白融合，以延長該等肽抑制劑的半衰期。該接合可透過連接子（例如富含甘胺酸-絲胺酸的連接子）直接接合。該等連接子係所屬技術領域中所習知。可使用習知方法及本文中所述之方法來比較包含額外部分的本發明之原毒素-II 變體的 Nav1.7 阻斷能力及治療或減輕疼痛的效力。

【0143】 其他可用本發明之原毒素-II 變體治療之感覺或交感神經元功能異常病症包括氣喘、咳嗽、心口灼熱(heart-burn)、搔癢、皮膚炎、膀胱不穩定(bladder instability)、及雷諾氏病(Reynaud's disease)。

醫藥組成物

【0144】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可經配製於醫藥上可接受的媒劑或載劑中。本發明的一個實施例係一種醫藥組成物，其包含本發明之單離的原毒素-II 變體及醫藥上可接受的賦形劑。

【0145】 合適的媒劑或載劑可為注射用水、生理食鹽水溶液或人工腦脊髓液，其可能添加有其他常見於非經腸投予組成物中之材料。進一步的例示性媒劑係中性緩衝液或與血清白蛋白混合的鹽水。該些溶液係無菌的且通常不含微粒物質，並且可透過常規的、習知的滅菌技術（例如過濾）來滅菌。當需要接近生理條件時，該些組成物可含有醫藥上可接受之賦形劑，諸如 pH 調節及緩衝劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑等等。合適的媒劑及其配方和包裝係描述於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2005) Chapters 40 and 41)中。

【0146】 在本發明之方法中，本發明之原毒素-II 變體可藉由周邊投予給予。「周邊投予(Peripheral administration)」或「經周邊投予(administered peripherally)」意指將藥劑引入個體中非中樞神經系統之處。周邊投予涵蓋任何直接投予至脊柱或腦以外的投予途徑。

【0147】 周邊投予可為局部性或全身性。可使用局部投予以將治療劑集中在作用部位，諸如局部投予至關節、手術傷口、損傷/創傷部

位、周邊神經纖維、各種器官（GI、泌尿生殖器等等）或發炎組織。全身性投予造成醫藥組成物遞送至該個體的基本上整個周邊神經系統，且亦可能造成遞送至中樞神經系統，其係取決於該組成物的性質。

【0148】 周邊投予途徑涵蓋但不限於局部投予、靜脈內、皮下、肌肉內、關節內、或其它注射、及植入微型泵(mini-pump)或其它延長釋放裝置或配方。

【0149】 化合物也可經直接投予至中樞神經系統，例如鞘內或腦池內投予。連續鞘內投予可透過使用植入式脊椎藥物泵來實現。

【0150】 本發明之醫藥組成物包括涉及在持續遞送或控制遞送配方中的本發明之原毒素-II 變體的配方。該些配方可透過使用例如可注射微球、生物可蝕性顆粒(bio-erodible particle)、微乳液、奈米顆粒、奈米膠囊、巨乳液、聚合化合物（諸如聚酯、聚胺基酸、水凝膠、聚(乳酸)、聚乙醇酸或乙烯乙酸乙烯酯共聚物）、珠或脂質體、玻尿酸或可植入的藥物遞送裝置來實現。

【0151】 在本文中所揭露之本發明的原毒素-II 變體（包括於下列編號實施例中）可經製備以用於非經腸（皮下、肌內或靜脈內）、大腦內（腦實質內）、鞘內、關節內、腦室內、肌內、眼內、動脈內、門靜脈內、或病灶內途徑；藉由持續釋放系統或藉由植入裝置、或任何其它投予方式，特別是以液體溶液或懸浮液的形式；用於經頰或舌下投予，例如以片劑或膠囊的形式；或鼻內地，例如以粉劑、鼻滴劑或氣霧劑或某些藥劑的形式；經皮地，以凝膠、軟膏、乳液、乳

膏或塵粉的形式、懸浮液或貼片遞送系統，其含有化學增強劑以修飾皮膚結構或增加經皮貼片的藥物濃度、或含有能使含蛋白質及肽的配方施加到皮膚上的藥劑（國際專利公開案第 WO98/53847 號），或施加電場以產生暫時性運輸路徑（例如電穿孔）、或增加帶電藥物穿過皮膚的移動性例如電離子透入法(iontophoresis)，或施加超音波例如超音波導入法(sonophoresis)（美國專利第 4,309,989 及 4,767,402 號）。該組成物亦可透過植入其上已吸收或包封所欲分子之膜、海綿或另一適當材料來局部投予。

【0152】 在某些使用植入裝置的實施例中，該裝置可被植入進任何合適的組織或器官，且所欲分子之遞送可透過擴散、定時釋放單劑(timed-release bolus)、或連續投予進行。

【0153】 根據所選擇的具體投予模式，在該醫藥配方中之本發明之原毒素-II 變體或其他 Nav1.7 的肽抑制劑的濃度可廣泛變化，例如以重量計自約 0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2%、或 2%至 5%之間，高至多達 15%、20%、30%、40%、50%、60%或 70%，且主要將根據流體體積、黏度和其他因素選擇。本發明之原毒素-II 變體可凍乾貯存，並在使用前於合適的媒劑中重構。此技術已顯示可有效用於常規蛋白製劑。凍乾及重構技術係所屬技術領域中所習知。

【0154】 本發明之例示性醫藥組成物可包含約 pH 7.0 至 8.5 的 Tris 緩衝液、或約 pH 4.0 至 5.5 的醋酸鹽緩衝液，並可進一步包括山梨糖醇、蔗糖、吐溫 20 (Tween-20)、及/或彼等之合適替代品。

【0155】 適當的治療有效劑量可由所屬技術領域中具有通常知識者容易地判定。有效劑量意指足以產生所欲結果（亦即部分或完全地預防、中止、抑制、減少或延緩與任何疼痛醫學病況有關的疼痛知覺）的量或劑量。該有效量可視所選之特定媒劑與本發明之原毒素-II 變體而變化，且亦取決於與要治療的個體有關的各種因素及病況以及疼痛的嚴重性。例如，諸如要投予本發明之醫藥組成物的個體之年齡、體重及健康等因素，以及在臨床前動物研究中所獲得之劑量反應曲線和毒性數據皆可在考慮之中。經決定之劑量若有需要，可在治療期間之經適當選擇的合適時間間隔，由醫生或其他相關領域之技藝人士（例如護士、獸醫、或獸醫技術人員）重複給予。決定給定藥劑之有效量或治療有效量係所屬技術領域中具有通常知識者的能力範圍內。

【0156】 因此，用於肌肉內注射之本發明之醫藥組成物可經製備而含有 1 ml 無菌緩衝水，以及介於約 1 ng 至約 100 mg、約 50 ng 至約 30 mg 或約 5 mg 至約 25 mg 之間的本發明之原毒素-II 變體。同樣地，用於靜脈內輸注之本發明之醫藥組成物可被作成含有約 250 ml 的無菌林格氏液(Ringer's solution)，以及約 1 mg 至約 30 mg 或約 5 mg 至約 25 mg 的本發明之原毒素-II 變體。用於製備可非經腸投予之組成物的實際方法係眾所皆知且詳細描述於例如「Remington's

Pharmaceutical Science」，15th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA 中。

本發明之進一步實施例

【0157】 以下所提出根據本文中他處揭示的本發明之某些進一步實施例。經描述為與本文中所揭露之本發明相關的來自以上提出之本發明之實施例的特徵亦與這些進一步編號實施例之每一者有關。

1) 一種單離的原毒素-II 變體，其包含序列

$X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}L$
 $WCX_{17}KKLW$ (SEQ ID NO: 403)，其中

X_1 係 G、P、A、或經刪除；

X_2 係 P、A、或經刪除；

X_3 係 S、Q、A、R、或 Y；

X_4 係 Q、R、K、A、或 S；

X_5 係 K、S、Q、或 R；

X_6 係 M 或 F；

X_7 係 T、S、R、K、或 Q；

X_8 係 D 或 T；

X_9 係 S、A、或 R；

X_{10} 係 E、R、N、K、T、或 Q；

X_{11} 係 R 或 K；

X_{12} 係 K、Q、S、或 A；

X₁₃ 係 E、Q、或 D；

X₁₄ 係 G 或 Q；

X₁₅ 係 V 或 S；

X₁₆ 係 R 或 T；且

X₁₇ 係 K 或 R；

可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸，

其中該多肽以約 1×10^{-7} M 或更小之 IC₅₀ 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC₅₀ 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼 (3-veratroylveracevine) 的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量。

- 2) 如申請專利範圍第 1 項所述之原毒素-II 變體，其中該 N-端延伸包含 SEQ ID NO: 372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、或 385 之胺基酸序列。
- 3) 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之原毒素-II 變體，其中該 C-端延伸包含 SEQ ID NO: 374、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、或 397 之胺基酸序列。
- 4) 如申請專利範圍第 2 或 3 項所述之原毒素-II 變體，其中該 N-端及/或該 C-端延伸係透過連接子接合至該原毒素-II 變體。

- 5) 如申請專利範圍第 4 項所述之原毒素-II 變體，其中該連接子包含 SEQ ID NO: 383、392、398、399、400、401 或 402 之胺基酸序列。
- 6) 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含 SEQ ID NO: 30、40、44、52、56、56、59、65、78、109、110、111、114、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、162、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、177、178、179、180、182、183、184、185、186、189、190、193、195、197、199、206、207、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、224、226、227、231、232、243、244、245、247、249、252、255、258、261、263、264、265、266、269、270、271、272、273、274、275、276、277、278、279、280、281、282、283、284、285、286、287、288、289、290、291、292、293、294、295、296、297、298、299、300、301、302、303、304、305、306、307、308、309、310、311、312、313、314、315、316、317、318、319、320、321、322、323、324、325、326、332、334、335、336、337、

339、340、341、342、346、351、358、359、364、366、
367、或 368 之胺基酸序列。

- 7) 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其以約 3×10^{-8} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性。
- 8) 如申請專利範圍第 7 項所述之單離的原毒素-II 變體，其以介於約 3×10^{-8} M 至約 1×10^{-9} M 之間的 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性。
- 9) 如申請專利範圍第 7 或 8 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含胺基酸序列

GPQCX₁X₂WX₃QX₄CX₅X₆X₇X₈X₉CCX₁₀X₁₁FX₁₂CX₁₃LWCX₁₄KKLW (SEQ ID NO: 404)，其中

X₁ 係 Q、R、K、A、或 S；

X₂ 係 K、S、Q、或 R；

X₃ 係 M 或 F；

X₄ 係 T、S、R、K、或 Q；

X₅ 係 D 或 T；

X₆ 係 S、A、或 R；

X₇ 係 E、R、N、K、T、或 Q；

X₈ 係 R 或 K；

X₉ 係 K、Q、S、或 A；

X₁₀ 係 E、Q、或 D；

X_{11} 係 G 或 Q ；

X_{12} 係 V 或 S ；

X_{13} 係 R 或 T ； 且

X_{14} 係 K 或 R 。

- 10) 如申請專利範圍第 9 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含
SEQ ID NO: 56、78、111、114、117、118、119、122、
123、129、130、131、132、133、134、135、136、138、
139、140、141、142、145、146、147、149、150、151、
152、153、154、156、158、159、165、172、173、175、
177、178、183、184、185、186、189、190、193、197、
199、207、210、211、216、217、224、266、273、282、
或 335 之胺基酸序列。
- 11) 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其中該變體選擇性地抑制人類 Nav1.7。
- 12) 如申請專利範圍第 11 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含序列

GPX₁CQKWMQX₂CDX₃X₄RKCCX₅GFX₆CX₇LWCX₈KKLW
(SEQ ID NO: 405)；其中

X_1 係 Y、Q、A、S、或 R ；

X_2 係 T 或 S ；

X_3 係 S、R、或 A ；

X_4 係 E、T、或 N ；

X₅ 係 E 或 Q ；

X₆ 係 V 或 S ；

X₇ 係 R 或 T ； 且

X₈ 係 K 或 R 。

- 13) 如申請專利範圍第 12 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含 SEQ ID NO: 56、59、65、78、111、114、117、118、119、121、122、123、129、130、133、150、190、217、281、324、325、或 326 之胺基酸序列。

- 14) 如申請專利範圍第 12 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含序列

GPQCQKWMQX₁CDX₂X₃RKCCX₄GFX₅CX₆LWCX₈KKLW
(SEQ ID NO: 406)；其中

X₁ 係 T 或 S ；

X₂ 係 S、R、或 A ；

X₃ 係 E、T、或 N ；

X₄ 係 E 或 Q ；

X₅ 係 V 或 S ；

X₆ 係 R 或 T ； 且

X₇ 係 K 或 R 。

- 15) 一種單離的原毒素-II 變體，其包含與 SEQ ID NO: 78 (GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH)之胺基酸序列具有 90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、或 99%同一性的胺基酸序列，其中

- a) 當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該胺基酸序列在位置 1 具有 Q、在位置 7 具有 Q、且在位置 19 具有 F；
 - b) 該多肽以約 30×10^{-9} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼 (3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量；
且
 - c) 該多肽選擇性地抑制 Nav1.7。
- 16) 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其具有游離的 C-端羧酸、醯胺、甲基醯胺、或丁基醯胺基團。
 - 17) 一種單離的融合蛋白，其包含接合至半衰期延長部分之如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述之原毒素-II 變體。
 - 18) 如申請專利範圍第 17 項所述之融合蛋白，其中該半衰期延長部分係人血清白蛋白(HSA)、白蛋白結合域(ABD)、Fc、或聚乙二醇(PEG)。
 - 19) 一種單離的聚核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 12 或 15 項所述之原毒素-II 變體。

- 20) 一種載體，其包含如申請專利範圍第 19 項所述之單離的聚核苷酸。
- 21) 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 20 項所述之載體。
- 22) 一種生產單離的原毒素-II 變體的方法，其包含培養如申請專利範圍第 21 項所述之宿主細胞以及回收由該宿主細胞所生產之原毒素-II 變體。
- 23) 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1、6、12、13 或 15 項所述之單離的原毒素-II 變體以及醫藥上可接受的賦形劑。
- 24) 一種在個體中治療 Nav1.7 介導的疼痛之方法，其包含向有其需要之個體投予有效量的如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述之原毒素-II 變體以治療該疼痛。
- 25) 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該疼痛係慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、傷害感受性疼痛、內臟痛、背痛、手術後疼痛、熱痛、幻肢痛、或與發炎狀況、原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)、骨關節炎、類風溼性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎、纖維肌痛、糖尿病疼痛性神經病變(painful diabetic neuropathy, PDN)、帶狀疱疹後神經病變(post-herpetic neuropathy, PHN)、三叉神經神經痛(TN)、脊髓損傷或多發性硬化症相關的疼痛。

- 26) 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該原毒素-II 變體係經周邊投予。
- 27) 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該原毒素-II 變體係經局部投予至關節、脊髓、手術傷口、損傷或創傷部位、周邊神經纖維、泌尿生殖器官、或發炎組織。
- 28) 如申請專利範圍第 24 項所述之方法，其中該個體係人類。
- 29) 一種如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述之原毒素-II 變體在需要治療疼痛之個體中用於治療疼痛之用途。
- 30) 如申請專利範圍第 29 項所述之原毒素-II 變體的用途，其中該疼痛係慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、傷害感受性疼痛、內臟痛、背痛、手術後疼痛、熱痛、幻肢痛、或與發炎狀況、原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)、骨關節炎、類風溼性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎、纖維肌痛、糖尿病疼痛性神經病變(painful diabetic neuropathy, PDN)、帶狀疱疹後神經病變(post-herpetic neuropathy, PHN)、三叉神經神經痛(TN)、脊髓損傷或多發性硬化症相關的疼痛。
- 31) 如申請專利範圍第 29 或 30 項所述之原毒素-II 變體的用途，其中該原毒素-II 變體係經周邊投予。
- 32) 如申請專利範圍第 29、30 或 31 項所述之原毒素-II 變體的用途，其中該原毒素-II 變體係經局部投予至關節、脊髓、手

術傷口、損傷或創傷部位、周邊神經纖維、泌尿生殖器官、或發炎組織。

【0158】 本發明現將參照下面特定、非限制性實例予以說明。

實例 1：原毒素-II 變體之設計及產製

【0159】 原毒素-II 單一位置有限胺基酸取代掃描庫(single position limited amino acid substitution scanning library)係經設計以評估選擇性、肽產量、及同質性可以改善到什麼程度。

【0160】 原毒素-II 變體係經設計為 HRV3C 蛋白酶可切割的 HSA 融合蛋白，其 N-至 C-端的形式如下：6xHis-HSA-連接子-HRV3C 可切割肽-原毒素-II 變體（「6xHis」係揭示如 SEQ ID NO: 108）；連接子係（GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS；SEQ ID NO: 80，HSA 具有 SEQ ID NO: 106 之序列，HRV3C 可切割肽具有 SEQ ID NO: 82 之序列）。各個原毒素-II 變體在與 HSA 切割後，具有來自切割位點之殘留 N-端 GP。

【0161】 該變體係於細胞膜去極化檢定法中使用 FLIPR® Tetra 表徵（如實例 3 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法中所述），以及於全細胞膜片鉗實驗中使用 QPatch 檢定法表徵（如實例 3 中所述）。

【0162】 組合式庫係經設計以測試選定單一位置命中的相加效應，以試圖產製與天然肽相比具有進一步改善效價及選擇性特性的 Nav1.7 拮抗劑。

表現載體的建構

【0163】 使用如美國專利號 US6,521,427 中所述之合成基因組裝技術產製所設計之原毒素-II 變體基因。使用人類高頻密碼子將所設計之肽變體的胺基酸序列反向轉譯成 DNA 序列。各個變體基因之 DNA 序列連同一部分載體 DNA（包括 DNA 選殖位點）係經合成為多種寡核苷酸（其中一些含有簡併密碼子）並組裝進全長的 DNA 片段中。將組裝的 DNA 片段以 PCR 擴增，接著將 PCR 產物以匯集方式選殖。將匯集的 PCR 產物用合適的限制酶消化，並選殖進所設計之表現載體中，該選殖方式使得各個毒素變體基因得以與該載體中所含之信息肽與融合夥伴（6xHis-HSA-連接子-HRV3C 可切割肽，「6xHis」係揭示為 SEQ ID NO: 108）融合。使用標準分子生物學技術來判定每個經設計變體之陽性植株。純化來自這些陽性植株的質體 DNA 並確認序列後，使用標準方法表現該等原毒素-II 肽變體融合蛋白。

蛋白質表現

【0164】 將 HEK 293-F 細胞維持在 293 Freestyle™ 培養基 (Invitrogen Cat # 12338) 中，並於細胞濃度介於每毫升 1.5 與 2.0×10^6 個細胞之間時分裝(split)。使細胞在設定為 37°C 及 8% CO₂ 的加濕培養箱中以 125 RPM 搖動之懸浮液中生長。將 HEK 293F 細胞稀釋至每毫升 1.0×10^6 個細胞後，使用 DNA/脂質複合體過渡性轉染。為了產製該複合體，將每毫升 1.25 μg 的轉染 DNA 稀釋於 1.0 ml 的 OptiPro 培養基 (Invitrogen Cat # 12309) 中，且將 1.25 ml 的

Freestyle™ Max 轉染試劑(Invitrogen Cat # 16447)稀釋於 1.0 ml 的 OptiPro 培養基中。將該 DNA 與 Max 轉染試劑混合在一起，在室溫下培養 10 分鐘後加進細胞中。將轉染細胞置於設定為 37°C 與 8% CO₂ 的加濕培養箱中，以 125 RPM 搖動 4 天。以 5,000 × g 離心 10 分鐘自該等細胞分離出上清液並透過 0.2 μm 過濾器(Corning; Cat #431153)過濾，接著使用 Amicon Ultra Concentrator 10K (Cat #UFC901096)濃縮 10 倍及 50 倍，並以 3,750 × g 離心約 10 分鐘。

實例 2：原毒素-II 變體的純化

【0165】 原毒素-II 變體係表現為 HSA 融合蛋白，如實例 1 中所示，且該原毒素-II 變體肽在純化前係經 HRV3C 蛋白酶切割。測試兩種方法能否有效純化該等原毒素-II 變體。

蛋白質純化

以 RP-HPLC 純化原毒素-II 變體

【0166】 透過 IMAC 使用 1 ml HisTrap HP 管柱(GE Healthcare Cat# 17-5247-01)將所分泌之蛋白質從該表現上清液純化。使用 AKTA Xpress 進行層析法並使用咪唑的階段梯度從該管柱沖提出蛋白質。匯集峰部分(peak fraction)並以 HRV 3C 蛋白酶消化整夜 (1 μg 蛋白酶/150 μg 融合)。

【0167】 使用 Dionex HPLC 系統以逆相 Phenomenex Luna 5 μm C18(2)管柱(Cat# 00B-4252-P0-AX)將經切割的肽-融合池進一步純

化。以 0 至 68%乙腈(0.05% TFA)線性梯度從該管柱沖提出樣本。匯集沖提部分(elution fraction)，凍乾整夜，並以 pH 7.4 的 HEPES 緩衝鹽水（10 mM HEPES、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、5 mM 葡萄糖、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂）重構。

【0168】 表 4 顯示由 RP-HPLC 純化的原毒素-II 變體產量。平均 mg 產量/L 係 0.01615。

表 4

原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)	原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)
NV1D816	0.0008	NV1D2496	0.0006
NV1D2511	0.0009	NV1D2503	0.0030
NV1D2513	0.0034	NV1D766	0.0054
NV1D2504	0.0071	NV1D770	0.0040
NV1D2260	0.0129	NV1D772	0.0015
NV1D2498	0.0079	NV1D792	0.0016
NV1D2499	0.0076	NV1D815	0.0008
NV1D2512	0.0061	NV1D768	0.0060
NV1D2267	0.0095	NV1D2508	0.0017
NV1D2507	0.0000	NV1D2501	0.0008
NV1D2509	0.0000	NV1D2296	0.0018
NV1D2305	0.0001	NV1D2292	0.0059
NV1D815	0.0021	NV1D750	0.0023
NV1D2506	0.0001	NV1D748	0.0036
NV1D2505	0.0006	NV1D774	0.0050
NV1D812	0.0001	NV1D786	0.0036
NV1D2510	0.0009	NV1D855	0.0008
NV1D769	0.0031	NV1D2312	0.0011
NV1D2497	0.0038	NV1D1410	0.0074
NV1D2500	0.0004	NV1D1415	0.0128
NV1D767	0.0004	NV1D751	0.0033
NV1D2502	0.0002		

以固相萃取(SPE)純化原毒素-II 變體

【0169】 透過 IMAC 使用 1 ml HisTrap HP 管柱(GE Healthcare Cat# 17-5247-01)將所分泌之蛋白質從該表現上清液純化。使用 AKTA Xpress 進行層析法並使用咪唑的階段梯度從該管柱沖提出蛋白質。匯集峰部分(peak fraction)並以 HRV3C 蛋白酶消化整夜 (1 μ g 蛋白酶/150 μ g 融合)。將經切割的樣本加樣至 50 kDa 截留分子量離心過濾單元(Millipore UFC805096)，並在濾液部分收集經切割肽。

【0170】 將肽池加樣到 96 孔固相萃取塊(Agilent Bond Elut Plexa A3969030)以進一步純化、脫鹽、並濃縮。塊體係與真空歧管(Whatman)一起使用。肽樣本係經加樣並以 0.05%的水中 TFA 清洗，並以乙腈與 0.05%的水中 TFA 的階段梯度沖提。接著將沖提部分凍乾整夜，並以 pH 7.4 的 HEPES 緩衝鹽水 (10 mM HEPES、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、5 mM 葡萄糖、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2) 重構。

【0171】 肽係以經添加的 HEPES 緩衝鹽水 pH 7.4 (10 mM HEPES、137 mM NaCl、5.4 mM KCl、5 mM 葡萄糖、2 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2) 重構，並在 280 nm 測量吸光度。接著使用各樣本的消光係數計算濃度值。2 μ g 的各肽係經加樣到 Invitrogen NuPAGE® Novex® Bis-Tris Gel 15 孔凝膠上並在未還原的 MES 緩衝液中跑膠。

【0172】 樣本係於 Agilent 1100 HPLC 上使用 4 至 80%乙腈於 0.05% TFA 中的線性梯度及 Phenomenex Luna C18(2)分析管柱 (Cat#00A-4041-B0)分析。所有肽的濃度係經正規化且注入 10 μ l 的各

肽使每個樣本總共有 1.3 μg 。監測在 220 nm 的吸光度並用 Chromeleon 軟體分析層析圖。

【0173】 表 5 顯示由 SPE 純化的原毒素-II 變體產量(mg) 。平均 mg 產量/L 係 0.05353 。

【0174】 SPE 純化方法的好處是純化的方便與處理量（因為樣品是在 96 孔塊上同時處理而不是在 RP-HPLC 上依序處理）、以及產量的提升。由 SPE 純化的變體產量比起由 RP-HPLC 純化的變體產量 (mg/L)平均高出 3 倍。

表 5

原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)		原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)
NV1D12	0.0054		NV1D2734	0.0602
NV1D2659	0.0234		NV1D2772	0.2050
NV1D2664	0.0060		NV1D2775	0.2225
NV1D2666	0.0225		NV1D2738	0.0512
NV1D2708	0.0721		NV1D2740	0.0373
NV1D2725	0.0144		NV1D2733	0.1913
NV1D2739	0.0053		NV1D788	0.0000
NV1D2765	0.0097		NV1D757	0.0021
NV1D2748	0.0995		NV1D791	0.0007
NV1D2771	0.0103		NV1D2310	0.0011
NV1D2770	0.0121		NV1D2308	0.0014
NV1D2778	0.0644		NV1D778	0.0019
NV1D2782	0.0202		NV1D2294	0.0000
NV1D2756	0.0466		NV1D856	0.0047
NV1D2759	0.0218		NV1D2309	0.0023
NV1D2712	0.0558		NV1D846	0.0020
NV1D12	0.0127		NV1D2896	0.0504
NV1D2673	0.0625		NV1D2913	0.0203
NV1D2662	0.0433		NV1D2910	0.0253
NV1D2669	0.2661		NV1D2893	0.0569

原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)		原毒素-II 變體肽 ID	產量(mg)
NV1D2665	0.0389		NV1D2909	0.0195
NV1D2731	0.2547		NV1D2917	0.0339
NV1D2767	0.0238		NV1D2914	0.0201
NV1D2730	0.2566		NV1D2922	0.0554
NV1D2766	0.0198		NV1D2902	0.0061
NV1D2667	0.0050		NV1D2889	0.0022
NV1D2769	0.0142		NV1D2887	0.0025
NV1D2719	0.0675		NV1D2878	0.0272
NV1D2776	0.0633		NV1D2877	0.0129
NV1D2663	0.0344		NV1D2851	0.0029
NV1D2709	0.1841		NV1D2850	0.0026
NV1D2720	0.0538		NV1D2820	0.0020
NV1D12	0.0095		NV1D2819	0.0015
NV1D2773	0.1921		NV1D2814	0.0163
NV1D2810	0.0086		NV1D2918	0.0256
NV1D2732	0.0262		NV1D2921	0.0533
NV1D757	0.0026		NV1D2905	0.0126
NV1D791	0.0206		NV1D2906	0.0189
NV1D2310	0.0085		NV1D2881	0.0207
NV1D2308	0.0179		NV1D2882	0.0223
NV1D778	0.0094		NV1D2869	0.0038
NV1D856	0.0247		NV1D2870	0.0187
NV1D2309	0.0035		NV1D2867	0.0147
NV1D846	0.0043		NV1D2888	0.0045
NV1D2889	0.0107		NV1D2816	0.0133
NV1D2887	0.0061		NV1D2885	0.0025
NV1D2861	0.0469		NV1D2974	0.0418
NV1D2729	0.1101		NV1D2972	0.1089
NV1D2890	0.0088		NV1D2971	0.0407
NV1D2899	0.0402		NV1D2970	0.0557
NV1D2804	0.0044		NV1D2969	0.0799

實例 3：原毒素-II 變體的表徵

【0175】 選定原毒素-II 變體係於細胞膜去極化及全細胞膜片鉗檢定中表徵，以評估彼等對 Nav1.7 的效價及選擇性。

FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定

【0176】 該等經產製之肽抑制由 Nav1.7 促效劑藜蘆定鹼(3-Veratroylveracevine; Biomol, Catalog# NA125)所誘發之細胞膜去極化的能力，係以 FRET（螢光共振能量轉移）檢定在 FLIPR® Tetra 上測量，其係使用 DISBAC2(3) (Invitrogen, K1018)作為電子受體，並使用 PTS18（8-十八基氧芑-1,3,6-三磺酸三鈉）(Sigma)作為供體，在 390 至 420 nm 刺激該供體並在 515 至 575 nm 測量 FRET。

【0177】 將穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞培養於 DMEM/F-12 培養基(1:1)中，其係添加有 10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素、400 μ g/mL 遺傳黴素(geneticin)及 100 μ M NEAAs（所有試劑均來自 Invitrogen）。將 50 μ L 收集到之細胞以每孔 25,000 個細胞接種在塗布有聚離胺酸的 384 孔黑色透明底盤中。該等盤係於室溫(RT)下培養 15 分鐘，接著於 37°C培養整夜。所有培養皆在黑暗中進行，除非另有說明。隔天，將該等孔用檢定緩衝液（137 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $MgCl_2$ 、2 mM $CaCl_2$ 、5 mM 葡萄糖、10 mM HEPES、pH 7.4）清洗 4 次，並再懸浮於 25 μ L 的檢定緩衝液中。PTS18 染料的 2 $\times$ 儲備液(6 μ M)係藉由將該染料以 1:1（v/v 比率）懸浮於 10% Pluronic F127 於 DMSO 中來製備。將 25 μ L 的 2 $\times$ PTS18 儲備液加進孔槽中，在室溫下將細胞染色 30 分鐘，其後用檢定緩衝液洗掉該染料。肽係以 3x 最終濃度懸浮於含 10 μ M DISBAC2(3)及 400 μ M 用以抑制背景螢光的 VABSC-1 (Sigma, cat# 201987)之檢定緩衝液中。將

該懸浮肽以 25 μ L/孔加入各孔中，並於室溫培養 60 分鐘。以 25 μ M 最終濃度的藜蘆定鹼（藉由添加 25 μ L/孔的 75 μ M (3 $\times$)儲備液）誘發去極化，並在添加該促效劑後 30 至 100 秒測量 FRET 染料螢光平均強度的減少。各個測量肽在依常規添加藜蘆定鹼後發生 1.3X 稀釋，因此所報導的是在 FLIPR® Tetra 檢定開始時的濃度。

【0178】 合成原毒素-II (Peptide International)的濃度-反應曲線係於各個實驗系列中建構並用來作為對照組。將各孔的螢光計數轉換為反應%，其係藉由將信號相對於陰性對照組（對單獨使用促效劑藜蘆定鹼的反應）與陽性對照組（在 10 μ M 四卡因(tetracaine)存在下對藜蘆定鹼的反應）數值之間的差異正規化獲得。在測量時，FLIPR® Tetra 中的「空間均勻性校正(spatial uniformity correction)」（所有的螢光跡線相對於平均初始啟動強度正規化）及「減去偏差值(subtract bias value)」（從每個跡線減去初始啟動強度）係經打開。每個數據點代表單個孔中的反應。所有單個數據點係用於非線性最小平方擬合程序，以使用 Origin (Microcal)找出對 Hill 函數的最佳擬合。從所生成的擬合曲線計算出 IC₅₀ 值。使用陽性(P)及陰性(N)對照組的平均反應來計算孔槽中的反應%，如下所示：反應%= 100*(N-R)/(N-P)。

【0179】 倘若當天對照拮抗劑的效價係在其歷史平均值的 ± 0.5 個對數單位之內，則接受該檢定盤。

QPatch 檢定法

【0180】 穩定表現人類 Nav1.5 (SEQ ID NO: 105)、Nav1.7 (SEQ ID NO: 79)或 Nav1.6 (SEQ ID NO: 407)的 HEK293 細胞係培養於 DMEM/F-12 培養基(1:1)中，該培養基添加有 10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素、400 $\mu\text{g/mL}$ 遺傳黴素(Geneticin)及 100 μM NEAAs (所有試劑均來自 Invitrogen)。將細胞維持於 37°C及 5% CO_2 中，在達到約 50 至 90%長滿後進行檢定。以四環素可誘發的方式穩定表現人類 Nav1.6 (SEQ ID NO: 407)的 CHO 細胞係培養於添加有 10%胎牛血清、1%青黴素/鏈黴素、10 $\mu\text{g/mL}$ 殺稻瘟菌素及 400 $\mu\text{g/mL}$ 吉歐黴素(Zeocin)的 HAMs F12 中。將細胞維持於 37°C及 5% CO_2 中，在達到約 50 至 90%長滿後進行檢定。在實驗的 24 至 48 小時前，以 1 $\mu\text{g/ml}$ 的四環素誘發 Nav1.6 表現。

【0181】 於 QPatch HT (Sophion)中測試前，先使用 0.05%胰蛋白酶將細胞解離 (5 分鐘於 37°C)，使其再懸浮於 CHO-S-SFM 培養基(Life Technologies)中，並輕輕研磨以打破細胞結塊。以相同培養基將細胞密度調整至 1 至 $2 \times 10^6/\text{mL}$ ，接著將細胞轉移至 QPatch HT 中的細胞「旅館(hotel)」並在實驗中使用數小時。用於千兆歐姆(giga-ohm)密封形成及全細胞膜片鉗記錄之胞外溶液含有 137 mM NaCl、5.4 mM KCl、1 mM MgCl_2 、2 mM CaCl_2 、5 mM 葡萄糖、及 10 mM HEPES，pH = 7.4，且滲透壓= 315 mOsm。胞內溶液含有 135 mM CsF、10 mM CsCl、5 mM EGTA、5 mM NaCl、及 10 mM HEPES，pH = 7.3，且滲透壓= 290 mOsm。該檢定所使用的電位規程如下。先將保持電位為 -75 mV (Nav1.7)、-60 mV (Nav1.6)、或 -105 mV

(Nav1.5)的細胞超極化(hyperpolarize)至-120 mV 持續 2 秒，接著去極化至 0 mV 持續 5 毫秒，之後回到該保持電位。在液體施用期間（見下文），每 60 秒重複該規程一次。未執行以上電位規程時，使細胞維持在保持電位。在建立了全細胞記錄組態後，總共施用 5 次胞外溶液（全部皆含有 0.1%牛血清白蛋白(BSA)且帶有或不帶有測試化合物，但最後一次施用除外，其含有 1 μ M TTX 或 10 mM 利多卡因(lidocaine)作為陽性對照組）至將被記錄之細胞。第一次液體施用僅含有對照緩衝液(5 μ l)。在該次施用後 5 秒，執行電位規程 10 次（總期間為 10 分鐘）。接下來的三次液體施用（各 5 μ l）含有測試化合物（所有三次施用均使用相同濃度的相同化合物）或對照緩衝液（僅用於對照細胞）。在每次施用後五秒，再次執行電位規程 10 次（一樣每分鐘一次）。最後一次施用含陽性對照（由三次 10 μ l 子施用組成，各分隔 2 秒），其後五秒執行相同電位規程兩次，以得到基期電流(baseline current)。電流係以 25 kHz 取樣並用 8 極 Bessel 濾波器以 5 kHz 過濾。將串聯電阻補償水準(series resistance compensation level)設定為 80%。對每個細胞，首先將前四次液體施用中每個電流軌跡在 0 mV 的峰電流振幅自陽性對照存在下之最後一個軌跡之該值減去，並接著相對於第一次（對照緩衝液）施用中最後一個軌跡之該值正規化成抑制%。為了控制電流下降(current rundown)，在測試化合物存在下每個細胞之此（抑制%）值，係進一步相對於相同實驗中對照（一般 5 至 6 個）細胞的平均抑制%值正規化。在最後一次化合物施用中最後兩個該等值的平均（亦即各濃度之測試化合物經校正的抑制%

值) 係經採用作為每個細胞在所測試的特定化合物濃度下的抑制% 值。所有測試細胞在各個化合物濃度下之抑制%值係經平均並用於濃度反應計算。所有實驗均於室溫(約 22°C) 進行。數據表示為平均值 ±標準誤差(se)。各實驗中包括野生型原毒素-II 作為陽性對照組(positive control)。只有當原毒素-II 的效價係在其歷史平均值的±0.5 個對數單位之內, 才接受數據。

【0182】 使用 FLIPR® Tetra 所測得之選定原毒素-II 變體對 Nav1.7 的 IC₅₀ 值係顯示於表 6 中。

表 6

蛋白質 ID	原毒素-II 變體肽 ID	原毒素-II 變體肽 SEQ ID NO:	hNav1.7
			TETRA
			IC ₅₀ (nM)
NV1D12_5	NV1D12	2	4.1±3.6
NV1G1045	NV1D791	11	4.8±0.4
NV1D1332_1	NV1D1332	12	6.7±0.5
NV1D1336_1	NV1D1336	14	10.5±1.2
NV1D1337_1	NV1D1337	15	10.3±1.0
NV1G1049	NV1D2308	16	4.5±0.4
NV1G953	NV1D2670	17	22.2±3.3
NV1G951	NV1D2674	18	4.0±0.2
NV1G963	NV1D2671	20	31.5±6.4
NV1G949	NV1D2675	21	4.3±0.3
NV1G977	NV1D2665	22	4.9±0.4
NV1G957	NV1D2668	23	17.5±2.6
NV1G965	NV1D2672	24	4.5±0.3
NV1G973	NV1D2662	25	4.0±0.4
NV1G975	NV1D2669	26	18.4±5.7
NV1G971	NV1D2673	27	4.3±0.5
NV1G995	NV1D2663	28	4.2±0.4
NV1G961	NV1D2676	29	26.5±2.9

蛋白質 ID	原毒素-II 變體肽 ID	原毒素-II 變體肽 SEQ ID NO:	hNav1.7
			TETRA
			IC ₅₀ (nM)
NV1G911	NV1D2666	30	66.5±36.7
NV1G1133	NV1D2816	31	667±93.6
NV1G905	NV1D2735	32	60.0±16.2
NV1G979	NV1D2731	34	20.7±7.2
NV1G1097	NV1D2810	35	339±5750
NV1G1099	NV1D2732	36	126±26.9
NV1G1011	NV1D2740	37	3.6±9.9
NV1G1105	NV1D2729	39	8.0±0.9
NV1G1013	NV1D2733	40	7.5±2.9
NV1G1095	NV1D2814	41	754±51.3
NV1G983	NV1D2730	43	25.5±4.3
NV1G1003	NV1D2734	44	13.4±0.8
NV1G1009	NV1D2738	45	2.6±0.2
NV1G1129	NV1D2867	49	>1000
NV1G1121	NV1D2881	50	488±72.2
NV1G1123	NV1D2882	51	857±65.7
NV1G899	NV1D2774	52	50.5±15.2
NV1G1103	NV1D2861	54	>1000
NV1G1127	NV1D2870	55	784±84.8
NV1G1007	NV1D2775	56	25.4±2.0
NV1G1067	NV1D2893	57	75.5±10.5
NV1G1005	NV1D2772	59	15.6±1.8
NV1G1061	NV1D2896	60	80.3±7.1
NV1G1085	NV1D2877	61	441±73.3
NV1G1083	NV1D2878	62	680±40.7
NV1G1079	NV1D2889	64	12.1±1.5
NV1G1001	NV1D2773	65	18.8±1.5
NV1G1107	NV1D2890	66	25.8±4.2
NV1G1109	NV1D2899	67	33.3±6.7
NV1G1117	NV1D2905	68	713±87.3
NV1G1119	NV1D2906	69	940±86.7
NV1G1115	NV1D2921	70	586±71.7
NV1G1075	NV1D2922	71	204±45.7
NV1G1069	NV1D2909	72	97.1±10.1
NV1G1065	NV1D2910	73	441±41.7
NV1G1063	NV1D2913	74	79.7±9.3

蛋白質 ID	原毒素-II 變體肽 ID	原毒素-II 變體肽 SEQ ID NO:	hNav1.7
			TETRA
			IC ₅₀ (nM)
NV1G1073	NV1D2914	75	135±7.8
NV1G1071	NV1D2917	76	197±48.3
NV1G1113	NV1D2918	77	983±98.7
NV1G1153	NV1D3034	78	10.3±2.1

【0183】 使用 QPatch 測試選定原毒素-II 變體對人類 Nav1.5 的選擇性。使用 QPatch 所測得之選定肽對 Nav1.7 及 Nav1.5 兩者的 IC₅₀ 值係顯示於表 7 中。

表 7

蛋白質 ID	原毒素-II 變體肽 ID	原毒素-II 變體肽 SEQ ID NO:	hNav1.7	hNav1.5
			QPatch	
			IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
NV1D12 5	NV1D12	2	2.2±1.3	>1000
NV1G899	NV1D2774	52	18.7±13.6	>3000
NV1G1007	NV1D2775	56	4.0±8.9	>3000
NV1G1005	NV1D2772	59	6.2±3.2	>3000
NV1G1001	NV1D2773	65	4.3±3.3	>3000
NV1G1153	NV1D3034	78	4.3±4.3	>1000

實例 4.組合式原毒素-II 變體的產製及表徵

【0184】 組合式庫係經設計以測試選定單一位置命中的相加效應，以試圖使用數種方法產製與天然肽相比具有進一步改善效價及選擇性特性的 Nav1.7 拮抗劑。

【0185】 在所有非半胱胺酸的原毒素-II 位置使用 A、D、Q、R、K 及 S 進行有限胺基酸掃描以達多樣化。在這些實驗中，原毒素-

II 係經表現及測試為單價 Fc 融合蛋白，如實例 1 中所述。從該掃描中，識別出取代 Y1Q、W7Q、S11A 可提昇所生成變體之效價及/或選擇性。

【0186】 在位置 M6 及 M19 亦進行全胺基酸掃描（排除 cys 及 trp）。從該掃描中，識別出 M19F 取代可提昇所生成變體之效價及/或選擇性。

【0187】 原毒素-II/虎紋捕鳥蛛毒素(Huwentoxin)-IV 單一位置嵌合體係以雙向設計。該庫的目的是為了獲得保有野生型原毒素-II 的效價及選擇性特性，並可達成與虎紋捕鳥蛛毒素-IV 有關的有益再折疊性質的原毒素-II 變體。自該掃描中識別出取代 R22T 及 E12N。

【0188】 肽 NV1G1153 係經進一步工程化，其藉由使用 R、K、T、A、D、E、Q 及 S 之有限胺基酸掃描以多樣化位置 Y1，以及藉由電荷團簇(charge cluster)工程化，其中使該肽的三維結構中之所有帶電殘基組（D10/E12、K4/E17、D10/E12/R13）突變。

【0189】 將 N-及 C-端延伸引入選定肽（包括 NV1G1153）以改善作用位點的肽分佈並提高肽半衰期而不顯著增加所生成肽的分子量。使用的 N-及 C-端延伸係分別顯示於表 8 及表 9 中，並於下列文獻中描述：Oi 等人，Neuroscience Letters 434, 266-272, 2008；Whitney 等人，Nature Biotechnology 2011 29:4, 352-356；Sokolosky 等人，(2012) 109:40, 16095–16100。亦使用細胞穿透肽 HIV Tat 及聚精胺酸。使用各種連接子以耦合該原毒素-II 變體及該等 N-及/或 C-端延伸。使用的連接子係顯示於表 10 中。

【0190】 使用實例 3 中所述之方法測試來自各實驗設計 (campaign) 的原毒素-II 變體對 Nav1.7 的效價及選擇性。以 200 nM 或更小的 IC₅₀ 值抑制 Nav1.7 之變體的胺基酸序列係顯示於表 3 中。表 11 顯示當與野生型原毒素-II 比較時，選定變體中的胺基酸取代，以及在 FLIPR Tetra 檢定中抑制 Nav1.7 的 IC₅₀ 值。

表 8

N-端延伸	
胺基酸序列	SEQ ID NO:
GPAAAAA	372
GPAPAPA	373
GGGGG	374
GPCCNCSSKWCRDHSRCC	375
GPSPGARAF	376
GPDGPWRKM	377
GPFGQKASS	378
GPCRTIGPSVC	379
GPSHSNTQTLAKAPEHTG	380
GPQRFVTGHFGGLYPANG	381
GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSGFCDSYTKTCKDKSSA	382
APAPAPAPAP	383
GPYGRKKRRQRRR	384
GPRRRRRRRRRRRR	385

表 9

C-端延伸	
胺基酸序列	SEQ ID NO:
CRTIGPSVC	386
YGRKKRRQRRR	387
GGGGG	374
DGPWRKM	388
CCNCSSKWCRDHSRCC	389

RRRRRRRRRRR	390
SHSNTQTLAKAPEHTG	391
APAPA	392
AAAAA	393
FGQKASS	394
QRFVTGHFGGLYPANG	395
SPGARAF	396
GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSGFCDAYTKTCKDKSSA	397

表 10

連接子	
胺基酸序列	SEQ ID NO:
GSAPAPAPAPAGS	398
GSAPAPAPAPAPAPAPAPAGS	399
GGGGSAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGGGS	400
APAPA	392
GSGGGGSAPAPAPAPAPAPAPAPAPAGGGGSGS	401
APAPAPAPAP	383
APAPAPAPAPAPAPAPAPAP	402

表 11

蛋白質名稱	原毒素-II 變體肽名稱	蛋白質 SEQ ID NO:	取代	Nav1.7 IC ₅₀ (nM)	標準誤差(SE)
NV1G1728	NV1D3541	281	Y1A、W7Q、S11R、E12N、M19F、R22T、K26R	9.4	1.2
NV1G1870	NV1D3583	321	Y1A、W7Q、S11A、E12R、M19F、V20S	13.1	1.57
NV1G1752	NV1D3532	272	Y1A、W7Q、S11A、E12K、M19F、R22T、K26R	17.3	2
NV1G1749	NV1D3587	326	Y1A、W7Q、S11A、E12N、M19F、V20S	18.3	2.6
NV1G1725	NV1D3572	310	Y1A、W7Q、S11A、E12R、M19F、R22T	19.8	2.2

NV1G1745	NV1D3537	277	Y1A、W7Q、S11A、 E12K、M19F、V20S、 R22T、K26R	21.4	4.1
NV1G1720	NV1D3565	304	Y1A、W7Q、S11A、 E12R、M19F、V20S、 R22T	23	2.8
NV1G1761	NV1D3550	290	Y1A、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	25.8	2.7
NV1G1746	NV1D3576	314	Y1A、W7Q、S11A、 E12N、M19F、R22T	26.7	5.2
NV1G979	NV1D2731	34	Y1A、W7Q、S11A	20.7	7.2
NV1G953	NV1D2670	17	Y1A、W7Q	22.2	3.3
NV1G1519	NV1D3006	133	Y1Q、W7Q、S11A、 E12R、M19F	4.03	1.05
NV1G1007- NH2	NV1D2775- NH2	111	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	5.06	0.473
NV1G1517	NV1D3004	131	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F	6.23	1.56
(-GP) N-Ac- NV1G1137- NH2	(-GP) N-Ac- NV1D2974- NH2	114	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T	6.43	1.06
NV1G1776	NV1D3339	172	Y1Q、Q3R、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	6.57	0.675
NV1G1153- NH-甲基	NV1D3034- NH-甲基	119	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	7.1	0.9
(-GP) N-Ac- NV1G1153- NH2	(-GP) N-Ac- NV1D3034- NH2	121	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	7.63	1.04
NV1G1523	NV1D3012	135	Y1Q、W7Q、S11R、 E12N、M19F	7.74	0.904
NV1G1515	NV1D3005	132	Y1Q、W7Q、S11A、 E12N、M19F	7.83	1.38
NV1G1187	NV1D3015	138	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、K26R	8.86	2.28
NV1G1521	NV1D3018	141	Y1Q、W7Q、S11A、 E12N、M19F、K26R	9.79	2.91

NV1G1267	NV1D3044	150	Y1Q、W7Q、S11R、 E12N、M19F、R22T、 K26R	9.8	0.849
NV1G1153	NV1D3034	78	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	10.3	2.14
NV1G1836	NV1D3359	190	Y1Q、W7Q、T8S、 S11R、M19F、R22T、 K26R	10.5	0.739
NV1G1593	NV1D3050	153	Y1Q、W7Q、S11R、 E12K、M19F	10.8	1.3
NV1G1215	NV1D3048	152	Y1Q、W7Q、S11A、 E12K、M19F	11.1	1.05
NV1G1868	NV1D3353	185	Y1Q、W7Q、T8R、 S11R、M19F、R22T、 K26R	11.2	1.25
NV1G1525	NV1D3013	136	Y1Q、W7Q、S11R、 E12R、M19F	11.3	1.83
NV1G1775	NV1D3340	173	Y1Q、Q3K、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	11.5	0.798
NV1G1833	NV1D3381	210	Y1Q、W7Q、 S11RK14Q、M19F、 R22T、K26R	12.2	1.56
NV1G1153- NH2	NV1D3034- NH2	117	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	12.2	1
NV1G1777	NV1D3342	175	Y1Q、Q3A、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	12.8	2.67
NV1G1259	NV1D3058	158	Y1Q、W7Q、S11A、 E12K、M19F、R22T、 K26R	12.9	1.29
NV1G1511	NV1D3032	146	Y1Q、W7Q、S11R、 E12N、M19F、K26R	13	203
NV1G1527	NV1D3031	145	Y1Q、W7Q、S11R、 E12R、M19F、R22T	13	1.36
NV1G1265	NV1D3062	159	Y1Q、W7Q、S11R、 E12K、M19F、R22T、 K26R	13.2	1.43

NV1G1781	NV1D3388	217	Y1Q、W7Q、 S11RE17Q、M19F、 R22T、K26R	13.5	1.14
NV1G1824	NV1D3354	186	Y1Q、W7Q、T8K、 S11R、M19F、R22T、 K26R	13.9	1.12
NV1G1772	NV1D3352	184	Y1Q、K4S、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	14.2	2.01
NV1G1509	NV1D3033	147	Y1Q、W7Q、S11R、 E12R、M19F、K26R	14.5	2.18
NV1G1779	NV1D3351	183	Y1Q、K4Q、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	15.3	2.39
NV1G1687	NV1D3526	266	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	15.4	
NV1G1269	NV1D3045	151	Y1Q、W7Q、S11R、 E12R、M19F、R22T、 K26R	15.6	1.39
NV1G1623	NV1D3056	156	Y1Q、W7Q、S11R、 E12K、M19F、R22T	16.2	2.99
NV1G1859	NV1D3376	205	Y1Q、W7Q、S11R、 K14R、M19F、R22T、 K26R	16.3	2.53
NV1G1153- NH-丁基	NV1D3034- NH-丁基	118	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	16.6	1.4
NV1G1211	NV1D3036	149	Y1Q、W7Q、S11A、 E12R、M19F、R22T、 K26R	17.2	1.55
NV1G1885	NV1D3254	165	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	17.5	2.45
NV1G1730	NV1D3542	282	Y1Q、W7Q、S11R、 E12N、M19F、V20S、 R22T、K26R	17.7	2.5
NV1G1263	NV1D3051	154	Y1Q、W7Q、S11A、 E12K、M19F、R22T	17.9	1.78
NV1G1818	NV1D3368	122	Y1Q、W7Q、S11R、 E12T、M19F、R22T、 K26R	17.9	1.89

NV1G1153 (合成)	NV1D3034	116	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	18	2.5
NV1G1823	NV1D3367	197	Y1Q、W7Q、S11R、 E12Q、M19F、R22T、 K26R	18.6	2.17
NV1G1820	NV1D3362	193	Y1Q、W7Q、D10T、 S11R、M19F、R22T、 K26R	20.1	2.32
NV1G1811	NV1D3369	199	Y1Q、W7Q、S11R、 R13K、M19F、R22T、 K26R	20.4	2.44
NV1G1810	NV1D3358	189	Y1Q、W7Q、T8Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	20.5	2.11
NV1G1818- NH2	NV1D3368- NH2	123	Y1Q、W7Q、S11R、 E12T、M19F、R22T、 K26R	20.5	2.8
NV1G1137 (合成)	NV1D2974	129	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T	21.6	1.34
NV1G1221	NV1D3017	140	Y1Q、W7Q、S11A、 E12R、M19F、R22T	21.9	2.48
NV1G1722	NV1D3533	273	Y1Q、W7Q、S11A、 E12K、M19F、V20S、 R22T、K26R	22.4	3.5
NV1G1767	NV1D3345	177	Y1Q、Q3S、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	22.4	2.52
NV1G1769	NV1D3346	178	Y1Q、K4R、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	23.2	3.39
NV1G1780	NV1D3387	216	Y1Q、W7Q、S11R、 E17D、M19F、R22T、 K26R	23.7	2.85
NV1G1886	NV1D3249	162	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	24.1	11.5
NV1G1812	NV1D3382	211	Y1Q、W7Q、S11R、 K14S、M19F、R22T、 K26R	24.3	2.14

NV1G1857	NV1D3366	196	Y1Q、W7Q、D10S、 S11R、M19F、R22T、 K26R	24.6	3.8
NV1G1821	NV1D3378	207	Y1Q、W7Q、S11R、 K14A、M19F、R22T、 K26R	24.8	2.66
NV1G1993	NV1D3792	335	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	25.3	2.8
NV1G1007	NV1D2775	56	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	25.4	2
NV1G1787	NV1D3396	224	Y1Q、W7Q、S11R、 G18Q、M19F、R22T、 K26R	26.4	3.17
NV1G1257	NV1D3016	139	Y1Q、W7Q、S11A、 E12N、M19F、R22T	26.6	3.1
NV1G1153 (合成)	NV1D3034	116	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	27.3	2.02
NV1G1803	NV1D3403	230	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K27A	28.3	1.97
(-GP) N-Ac- NV1G1137	N-Ac- NV1D2974	115	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T	28.6	2.23
NV1G1531	NV1D3019	142	Y1Q、W7Q、S11A、 E12R、M19F、K26R	28.7	4.78
NV1G1513	NV1D3007	134	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、K26R	29.6	9.17
NV1G1991	NV1D3789	333	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	29.9	5.19
NV1G1013	NV1D2733	40	Y1R、W7Q、M19F	7.54	2.9
NV1G1740	NV1D3580	318	Y1R、W7Q、S11A、 E12R、M19F、V20S	8.4	1.5
NV1G1757	NV1D3538	278	Y1R、W7Q、S11R、 E12N、M19F、R22T、 K26R	11.6	1.4
NV1G1741	NV1D3569	307	Y1R、W7Q、S11A、 E12R、M19F、R22T	11.9	0.8
NV1G1715	NV1D3584	322	Y1R、W7Q、S11A、 E12N、M19F、V20S	13.9	1.4

NV1G1754	NV1D3529	269	Y1R、W7Q、S11A、 E12K、M19F、R22T、 K26R	14.6	1.7
NV1G1005	NV1D2772	59	Y1R、W7Q、S11A、 M19F	15.6	1.8
NV1G1733	NV1D3577	315	Y1R、W7Q、S11A、 M19F、V20S	18.8	2.2
NV1G1744	NV1D3534	274	Y1R、W7Q、S11A、 E12K、M19F、V20S、 R22T、K26R	20.6	2.2
NV1G1724	NV1D3562	301	Y1R、W7Q、S11A、 E12R、M19F、V20S、 R22T	23.6	2.7
NV1G1735	NV1D3566	305	Y1R、W7Q、S11A、 M19F、R22T	23.7	2.5
NV1G1760	NV1D3543	283	Y1R、W7Q、S11R、 E12N、M19F、V20S、 R22T、K26R	23.8	1.9
NV1G1759	NV1D3547	287	Y1R、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	26.5	2.1
NV1G1751	NV1D3558	297	Y1R、W7Q、S11A、 E12N、M19F、V20S、 R22T	26.7	3.4
NV1G1726	NV1D3551	291	Y1R、W7Q、S11R、 M19F、V20S、R22T、 K26R	29.3	3.8
NV1G1105	NV1D2729	39	Y1R、W7Q、S11A	8	8.85E- 01
NV1G957	NV1D2668	23	Y1R、W7Q	17.5	2.6
(-GP) NV1G1001	(-GP) NV1D2773	109	Y1S、W7Q、S11A、 M19F	9.47	1.28
(-GP) NV1G1001- NH-甲基	(-GP) NV1D2773- NH-甲基	110	Y1S、W7Q、S11A、 M19F	11.5	0.61
NV1G1003	NV1D2734	44	Y1S、W7Q、M19F	13.4	0.8
NV1G1864	NV1D3581	319	Y1S、W7Q、S11A、 E12R、M19F、V20S	14.6	1.7

NV1G1748	NV1D3530	270	Y1S、W7Q、S11A、 E12K、M19F、R22T、 K26R	15.6	2.2
NV1G1758	NV1D3548	288	Y1S、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	17.6	1.9
NV1G1727	NV1D3544	284	Y1S、W7Q、S11R、 E12N、M19F、V20S、 R22T、K26R	17.8	2.2
NV1G1719	NV1D3570	308	Y1S、W7Q、S11A、 E12R、M19F、R22T	18.1	1.5
NV1G1742	NV1D3535	275	Y1S、W7Q、S11A、 E12K、M19F、V20S、 R22T、K26R	18.7	2.8
NV1G1001	NV1D2773	65	Y1S、W7Q、S11A、 M19F	18.8	1.5
NV1G1753	NV1D3585	323	Y1S、W7Q、S11A、 E12N、M19F、V20S	19.4	2.1
NV1G1762	NV1D3539	279	Y1S、W7Q、S11R、 E12N、M19F、R22T、 K26R	19.4	1.8
NV1G1755	NV1D3574	312	Y1S、W7Q、S11A、 E12N、M19F、R22T	22.3	2.7
NV1G1717	NV1D3563	302	Y1S、W7Q、S11A、 E12R、M19F、V20S、 R22T	22.4	2.4
NV1G1866	NV1D3559	298	Y1S、W7Q、S11A、 E12N、M19F、V20S、 R22T	26.5	5.02
NV1G1721	NV1D3552	292	Y1S、W7Q、S11R、 M19F、V20S、R22T、 K26R	28.1	3.7
NV1G975	NV1D2669	26	Y1S、W7Q	18.4	5.7
NV1G983	NV1D2730	43	Y1S、W7Q、S11A	25.5	4.3
NV1G1750- NH2	NV1D3586- NH2	325	W7Q、S11A、E12N、 M19F、V20S	4.23	0.33
NV1G1747	NV1D3531	271	W7Q、S11A、E12K、 M19F、R22T、K26R	13	2.1
NV1G1763	NV1D3540	280	W7Q、S11R、E12N、 M19F、R22T、K26R	16	1.5

NV1G1739	NV1D3582	320	W7Q、S11A、E12R、 M19F、V20S	17.8	2.2
NV1G1750	NV1D3586	324	W7Q、S11A、E12N、 M19F、V20S	20.5	2.2
NV1G1718	NV1D3571	309	W7Q、S11A、E12R、 M19F、R22T	21	2.3
NV1G1865	NV1D3560	299	W7Q、S11A、E12N、 M19F、V20S、R22T	27.2	3.42
NV1G1766	NV1D3549	289	W7Q、S11R、M19F、 R22T、K26R	27.5	3.2
NV1G961	NV1D2676	29	W7Q、S11A	26.5	2.9
NV1G951	NV1D2674	18	Y1A、S11A	4.03	0.2
NV1G1011	NV1D2740	37	Y1Q、S11A、M19F	3.62	9.9
NV1G977	NV1D2665	22	Y1Q、M19F	4.9	0.4
NV1G949	NV1D2675	21	Y1Q、S11A	4.33	0.3
NV1G973	NV1D2662	25	Y1R、M19F	4.03	0.4
NV1G965	NV1D2672	24	Y1R、S11A	4.5	0.3
NV1G1009	NV1D2738	45	Y1S、S11A、M19F	2.57	0.2
NV1G995	NV1D2663	28	Y1S、M19F	4.19	0.4
NV1G1107- NH2	NV1D2890- NH2	112	Y1S、M6F、S11A、 M19L	9.12	1.17
NV1G971	NV1D2673	27	Y1S、S11A	4.31	0.5
NV1G1782	NV1D3383	212	Y1Q、W7Q、S11R、 E17R、M19F、R22T、 K26R、	30.3	4.06
NV1G1990	NV1D3788	332	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、	30.3	4.78
(-GP) N-Ac- NV1G1153-	(-GP) N-Ac- NV1D3034	120	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	30.4	2.96
NV1G1786	NV1D3389	218	Y1Q、W7Q、S11R、 E17S、M19F、R22T、 K26R、	30.8	4.48
NV1G1147	NV1D2969	124	Y1S、W7Q、S11A、 M19F、V20S	31	6.15
NV1G1764	NV1D3554	294	Y1A、W7Q、S11R、 M19F、V20S、R22T、 K26R	31.4	3.3
NV1G963	NV1D2671	20	Y1Q、W7Q	31.5	6.4

NV1G1835	NV1D3379	208	Y1Q、K4D、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	31.6	2.88
NV1G1231	NV1D3035	148	Y1Q、W7Q、S11A、 E12N、M19F、R22T、 K26R	32	4.9
NV1G1743	NV1D3564	303	W7Q、S11A、E12R、 M19F、V20S、R22T	32.3	3.1
NV1G1960	NV1D3803	345	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	32.3	5.33
NV1G1924	NV1D3470	250	Y1Q、W7Q、S11R、 M19L、R22T、K26R	32.5	403
NV1G1756	NV1D3575	313	W7Q、S11A、E12N、 M19F、R22T	33.2	3.9
NV1G1109	NV1D2899	67	Y1S、W7Q、S11A、 M19L	33.3	6.7
NV1G1818	NV1D3368	122	Y1Q、W7Q、S11R、 E12T、M19F、R22T、 K26R	33.5	10.7
NV1G1784	NV1D3386	215	Y1Q、W7Q、S11R、 E17A、M19F、R22T、 K26R	33.6	4.71
NV1G1141	NV1D2972	127	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、V20S	34.1	6.2
NV1G1774	NV1D3347	179	Y1Q、K4T、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	34.2	5.99
NV1G1881	NV1D3257	167	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	34.2	2.81
NV1G1915	NV1D3467	249	Y1Q、W7Q、S11R、 E17G、M19F、R22T、 K26R	34.5	4
NV1G1984	NV1D3806	348	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	35.1	4.56
NV1G1716	NV1D3561	300	Y1A、W7Q、S11A、 E12N、M19F、V20S、 R22T、	35.6	5
NV1G1255	NV1D3014	137	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T	36.1	5.37

NV1G1959	NV1D3818	357	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	36.3	204
NV1G1825	NV1D3377	206	Y1Q、W7Q、S11R、 K14T、M19F、R22T、 K26R	36.4	4.83
NV1G1723	NV1D3536	276	W7Q、S11A、E12K、 M19F、V20S、R22T、 K26R	37	5.4
NV1G1732	NV1D3555	295	Y1R、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T、	37.4	4.3
NV1G1983	NV1D3809	350	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	38.9	4.81
NV1G1982	NV1D3805	347	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	41.2	5.44
NV1G1785	NV1D3385	214	Y1Q、W7Q、S11R、 E17T、M19F、R22T、 K26R	41.5	6.5
NV1G1583	NV1D3030	144	Y1Q、W7Q、S11R、 E12N、M19F、R22T	41.9	5.15
NV1G1729	NV1D3545	285	W7Q、S11R、E12N、 M19F、V20S、R22T、 K26R	42.8	4.6
NV1G1007	NV1D2775	56	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	42.9	6.7
NV1G1734	NV1D3568	306	Q1A、W7Q、S11A、 M19F、R22T	44	8.3
NV1G1683	NV1D3523	263	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	44.7	
NV1G1834	NV1D3360	191	Y1Q、W7Q、D10R、 S11R、M19F、R22T、 K26R	45.2	3.79
NV1G1795	NV1D3401	229	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K27R	45.5	6.58
NV1G1689	NV1D3514	255	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	46.4	
NV1G2043	NV1D3835	370	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	46.4	4.09

NV1G1783	NV1D3384	213	Y1Q、W7Q、S11R、 E17K、M19F、R22T、 K26R	46.8	7.39
NV1G1239	NV1D3020	143	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、R22T、K26R	47.2	7.84
NV1G1788	NV1D3399	227	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、V20T、R22T、 K26R	47.3	6.36
NV1G899	NV1D2774	52	Y1A、W7Q、S11A、 M19F	50.5	15.2
NV1G2057	NV1D3799	341	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	50.6	6.33
NV1G1738	NV1D3578	316	W7Q、S11A、M19F、 V20S、	50.7	5.7
NV1G1713	NV1D3525	265	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	52.3	
NV1G1765	NV1D3553	293	W7Q、S11R、M19F、 V20S、R22T、K26R	52.4	10
NV1G1916	NV1D3465	247	Y1Q、W5F、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	52.8	10.3
NV1G1977	NV1D3804	346	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	53.6	6.27
NV1G1879	NV1D3259	168	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	54.9	7.62
NV1G1884	NV1D3256	166	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	55.7	10.5
NV1G1986	NV1D3819	358	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	56	6.57
NV1G1633	NV1D3251	163	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	56.1	13.9
NV1G1880	NV1D3261	170	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	57	6.25
NV1G1985	NV1D3808	349	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	57	6.74
NV1G1849	NV1D3400	228	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、V20Q、R22T、 K26R	57.3	9.52

NV1G1883	NV1D3260	169	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	57.6	6.91
NV1G1145	NV1D2970	125	Y1S、W7Q、S11A、 M19F、R22T	58	18.8
NV1G1697	NV1D3517	258	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	58.5	
NV1G1737	NV1D3579	317	Y1A、W7Q、S11A、 M19F、V20S	59.9	9.6
NV1G1978	NV1D3833	368	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	60.3	9.57
NV1G1954	NV1D3800	342	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	60.9	6.43
NV1G1989	NV1D3791	334	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	61.8	8.66
NV1G1815	NV1D3380	209	Y1Q、K4E、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	64	10.5
NV1G1967	NV1D3793	336	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	64.6	8.19
NV1G1869	NV1D3573	311	Y1R、W7Q、S11A、 E12N、M19F、R22T	64.7	50.7
NV1G1872	NV1D3777	330	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	64.9	15.3
NV1G1979	NV1D3834	369	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	65.5	7.59
NV1G1827	NV1D3365	195	Y1Q、W7Q、D10Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	66.1	10.1
NV1G1768	NV1D3341	174	Y1Q、Q3T、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	66.2	9.32
NV1G911	NV1D2666	30	W7Q、M19F	66.5	36.7
NV1G1856	NV1D3397	225	Y1Q、W7Q、S11R、 G18S、M19F、R22T、 K26R	66.7	7.31
NV1G1973	NV1D3810	351	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	66.9	7.04

NV1G1855	NV1D3398	226	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、V20S、R22T、 K26R	67.3	11
NV1G1961	NV1D3802	344	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	68	8.23
NV1G1846	NV1D3431	244	Y1Q、K4E、W7Q、 S11R、E17K、M19F、 R22T、K26R	68.6	13.9
NV1G1771	NV1D3348	180	Y1Q、K4A、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	70.6	15.9
NV1G1691	NV1D3520	261	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	71.4	
NV1G1681	NV1D3511	252	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	71.5	
NV1G1968	NV1D3822	359	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	74.2	11.1
NV1G1813	NV1D3424	238	Y1Q、W7Q、D10K、 S11R、E12K、M19F、 R22T、K26R	75.2	12.2
NV1G1067	NV1D2893	57	Y1Q、W7Q、S11A、 M19L	75.5	10.5
NV1G1867	NV1D3546	286	Y1A、W7Q、S11R、 E12N、M19F、V20S、 R22T、K26R	76	17.6
NV1G1143	NV1D2971	126	Y1S、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T	77.5	22.1
NV1G1806	NV1D3409	232	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K28T	79.1	11.3
NV1G1061	NV1D2896	60	Y1R、W7Q、S11A、 M19L	80.3	7.13
NV1G1793	NV1D3419	236	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 W30D	80.9	11.9
NV1G1613	NV1D3057	157	Y1Q、W7Q、S11R、 E12K、M19F、K26R	83.4	16.6
NV1G1585	NV1D3052	155	Y1Q、W7Q、S11A、 E12K、M19F、K26R	84.8	28.8

NV1G1707	NV1D3524	264	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	84.9	
NV1G1773	NV1D3350	182	Y1Q、K4E、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	85.6	14.4
NV1G1949	NV1D3828	364	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	87.5	11
NV1G1976	NV1D3811	352	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	87.7	15.7
NV1G1956	NV1D3801	343	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	88.1	11.4
NV1G1975	NV1D3832	367	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	88.4	12.3
NV1G1839	NV1D3774	328	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	88.6	19.6
NV1G1971	NV1D3830	366	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	88.6	9.88
NV1G1882	NV1D3262	171	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	89.2	8.32
NV1G1950	NV1D3797	339	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	91.1	13.5
NV1G1828	NV1D3363	194	Y1Q、W7Q、D10A、 S11R、M19F、R22T、 K26R	93.1	15.3
NV1G1139	NV1D2973	128	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、R22T	93.9	19.5
NV1G1842	NV1D3430	243	Y1Q、K4D、W7Q、 S11R、E17K、M19F、 R22T、K26R	93.9	14.1
NV1G1948	NV1D3798	340	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	94.5	17.8
NV1G1807	NV1D3408	231	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K28R	94.8	17.8
NV1G1137	NV1D2974	129	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F、V20S、R22T	95.7	16.2
NV1G1843	NV1D3432	245	Y1Q、K4E、W7Q、 S11R、E17R、M19F、 R22T、K26R	95.9	10.4

NV1G1822	NV1D3423	237	Y1Q、W7Q、D10R、 S11R、E12R、M19F、 R22T、K26R	99.5	9.45
NV1G1862	NV1D3556	296	W7Q、S11A、M19F、 V20S、R22T	100	18.5
NV1G1969	NV1D3795	337	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	100	14.5
NV1G1980	NV1D3812	353	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	101	23.6
NV1G1850	NV1D3414	235	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K28S	102	19.4
NV1G1981	NV1D3815	356	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	102	13.5
NV1G1851	NV1D3390	219	Y1Q、W7Q、S11R、 G18R、M19F、R22T、 K26R	108	15.5
NV1G1922	NV1D3466	248	Y1Q、W7Q、S11E、 M19F、R22T、K26R	108	922
NV1G1778	NV1D3349	181	Y1Q、K4D、W7Q、 S11R、M19F、R22T、 K26R	109	16
NV1G1972	NV1D3824	361	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	110	16.1
NV1G1974	NV1D3796	338	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	110	19.6
NV1G1826	NV1D3357	188	Y1Q、W7Q、T8E、 S11R、M19F、R22T、 K26R	111	15.1
NV1G1892	NV1D3439	246	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 W30G	112	13.2
NV1G1819	NV1D3375	204	Y1Q、W7Q、S11R、 R13S、M19F、R22T、 K26R	113	1270
NV1G1805	NV1D3410	233	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K28A	114	21.5

NV1G1831	NV1D3374	203	Y1Q、W7Q、S11R、 R13Q、M19F、R22T、 K26R	114	1600
NV1G1693	NV1D3512	253	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	115.6	
NV1G1854	NV1D3392	221	Y1Q、W7Q、S11R、 G18T、M19F、R22T、 K26R	117	21.8
NV1G1951	NV1D3829	365	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	122	13.3
NV1G1860	NV1D3393	222	Y1Q、W7Q、S11R、 G18A、M19F、R22T、 K26R	125	24.8
NV1G1099	NV1D2732	36	Y1Q、W7Q、S11A	126	26.9
NV1G1705	NV1D3513	254	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	131.2	
NV1G1848	NV1D3426	240	Y1Q、W7Q、D10K、 S11R、E12K、R13D、 M19F、R22T、K26R	135	39.9
NV1G1952	NV1D3813	354	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	139	30.1
NV1G1631	NV1D3252	164	Y1Q、W7Q、S11A、 M19F	145	53
NV1G1817	NV1D3371	201	Y1Q、W7Q、S11R、 R13A、M19F、R22T、 K26R	151	33.7
NV1G1789	NV1D3394	223	Y1Q、W7Q、S11R、 G18D、M19F、R22T、 K26R	155	41.4
NV1G1852	NV1D3391	220	Y1Q、W7Q、S11R、 G18K、M19F、R22T、 K26R	157	23.1
NV1G1709	NV1D3510	251	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	159	
NV1G1840	NV1D3425	239	Y1Q、W7Q、D10R、 S11R、E12R、R13D、 M19F、R22T、K26R	161	27.9

NV1G1809	NV1D3413	234	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R、 K28Q	164	43.7
NV1G1863	NV1D3356	187	Y1Q、W7Q、T8D、 S11R、M19F、R22T、 K26R	167	32.2
NV1G1699	NV1D3527	267	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	169.1	
NV1G1844	NV1D3428	242	Y1Q、W7Q、D10K、 S11R、E12K、R13E、 M19F、R22T、K26R	180	52.4
NV1G1853	NV1D3370	200	Y1Q、W7Q、S11R、 R13T、M19F、R22T、 K26R	181	25.1
NV1G1946	NV1D3825	362	Y1Q、W7Q、S11R、 M19F、R22T、K26R	194	28.4

【0191】 在如實例 3 中所述之 FLIPR 檢定中，野生型原毒素-II 抑制 Nav1.7 的 IC₅₀ 值約為 4 nM。保有顯著 Nav1.7 效價之變體係經進一步表徵。圖 1 顯示所產製的原毒素-II 變體的序列屬(sequence genus)，該等原毒素-II 變體抑制 Nav1.7 的 IC₅₀ 值為 30 nM 或更小。

【0192】 使用 QPatch 測試選定原毒素-II 變體對 Nav1.7 的抑制及對人類 Nav1.6 的選擇性。使用 QPatch 所測得之選定肽對 Nav1.7 及 Nav1.6 兩者的 IC₅₀ 值係顯示於圖 2 中。該些肽抑制 Nav1.7 的 IC₅₀ 為 30 nM 或更小，且對 Nav1.7 的選擇性至少為對 Nav1.6 的 30 倍。

【0193】 圖 2 所示之肽的胺基酸序列係顯示於圖 3 中。當與野生型原毒素-II 相比時，所有這些肽具有 W7Q 與 M19F 取代。

【0194】 原毒素-II 變體係如實例 1 中所述表現及純化，或藉由標準固相合成方法合成。將該等重組或合成肽的產量與野生型原毒素

II 的產量相比。表 12 顯示選定原毒素-II 變體的產量顯著高於原毒素-II 的產量，表示該等變體的折疊性質改善。固相合成的規模係 0.5 mmol。

表 12

肽	固相合成			重組表現
	總產量	粗製物產量 (Yield from Crude)	線性產量(Yield From Linear)	活性異構物%
原毒素-II	52 mg	2.7%	7.3%	54.0%
NV1D2775	84 mg	4.5%	18.7%	89.1%
NV1D3034	149 mg	8.0%	21.0%	85.2%
NV1D3368	83 mg	4.0%	24.0%	93.8%

實例 5.原毒素-II 變體在疼痛的體內(*in vivo*)模型中有效

材料和方法

【0195】 動物：本研究使用訂購自 Charles River 並單獨飼養的雄性 C57B1/6 小鼠（24 至 26 g）。

行為測試

【0196】 *Von Frey* 測試：機械（觸覺）閾值係藉由 Von Frey 毛 (hair)按照上下法(Up-Down method)評估(Dixon, 1980, Chaplan 等人, 1994)。使用 7 級刺激(7 graded stimuli)（von Frey 細絲(filament)：0.03、0.07、0.16、0.4、0.6、1、2 g；Stoelting, Wood Dale, IL）。Von Frey 毛係呈現為垂直於後爪的中央足底區域（隆凸之間）。施加足夠的力以略微彎曲該細絲並保持 3 秒。根據 Chaplan 的論文，陽性

反應可為 1)急速縮回或 2)在移開細絲後立即縮腳。更多細節請見 Chaplan 等人的論文。在試驗前使小鼠適應測試籠的金屬網 30 至 60 分鐘。

【0197】 *Hargreaves* 測試：使用修改過的 *Hargreaves* 箱測量熱爪縮回潛伏期(PWL) (*Hargreaves* 等人, 1988, *Pain*, 32:77-88; *Dirig* 等人,1997, *J Neurosci. Methods*, 76:183-191)。該箱係由具有升高玻璃地板的室所組成，該地板被維持在一個恆定的溫度(27°C)。熱傷害感受性刺激源自該玻璃表面下方的投射燈泡光束。該光束瞄準隆凸之間的區域（足底中心）。「開始」按鈕將打開燈並啟動計時器。受刺激爪的動作（例如突然縮回）會觸發開關以關閉燈光和停止計時器。顯示以秒為單位的潛伏期。如果沒有動作發生，燈泡會在 20 秒（截止）後關閉，以防止組織損傷。在測量 PWL 前，允許動物在該玻璃表面上適應 30 至 60 分鐘。在整個研究中使用恆定安培數，其導致測試前的爪縮回潛伏期介於 8 至 12 秒之間，此為相隔至少 5 分鐘取得的 3 至 6 個讀數之平均值。

【0198】 *MPE%* 計算：最大可能作用百分比($MPE\% = (T_1 - T_0)/(T_c - T_0) \times 100\%$)。 T_0 ：第 0 天的閾值（CFA 後，泵植入前）； T_1 ：泵植入後第 1 天的閾值； T_c ：測試截止點（*Hargreaves* 測試為 20 秒，*Von Frey* 測試為 2 g）。

【0199】 熱板測試：將動物置於被 4 片 Plexiglas 牆（高 15 英寸）包圍的 10" × 10"金屬板上。將該板維持在 50 或 55°C 的溫度。測量反應潛伏期（當動物第一次縮腳或舔牠的後爪、跳起、或發出聲音

的時間)並將動物從板上移開。無顯示反應的動物在 40 秒(50°C)或 20 秒(55°C)後從板上移開，以防止任何可能的組織損傷。該試驗係於一天內每 15 至 60 分鐘重複 2 至 5 次。

發炎性疼痛模型

【0200】 *CFA 模型*：以異氟烷（4%誘導及 2%維持）使動物麻醉，並將 20 μ L 的 100%弗氏完全佐劑(CFA;Sigma-Aldrich; Saint Louis, MO)注射至一隻後爪的中央足底區域，該注射使用連接 50 μ L Hamilton 注射器的 27 號針頭進行。

【0201】 *角叉菜膠模型*：以異氟烷（4%誘導及 2%維持）使動物麻醉，並將 25 μ L 溶解於生理鹽水中的 2% λ -角叉菜膠(Sigma-Aldrich; Saint Louis, MO)注射至後爪的中央足底區域，該注射使用胰島素注射器進行(BD; Franklin Lakes, New Jersey)。

微型泵的植入

【0202】 根據製造商的指南，將 Alzet 微滲透微型泵（Durect 公司型號 1003D 及 2001D）填充藥劑並預備。以異氟烷使小鼠麻醉（5%誘導；2%維持）。將牠們的背部剃毛，用異丙醇和優碘擦拭，並在肩胛骨之間做一個小切口。用一對鑷子或止血鉗，將皮下結締組織分開以形成小口袋。將泵插進該口袋中，並使流速調節器朝向遠離切口的方向。接著將皮膚切口用 7 mm 縫合釘關閉，使動物在彼等之籠中恢復。

數據分析

【0203】 數據表示為平均值 $\pm$ s.e.m。使用 Prism (Graphpad Software Inc., La Jolla, CA)進行繪圖及統計分析。在比較隨著時間變化的閾值方面，使用二因子變異數分析(two-way ANOVA)及接著進行 Bonferroni 多重比較檢定，顯著水準為 $p < 0.05$ 。熱板及 MPE%數據係藉由單因子 ANOVA 及接著進行 Bonferroni 多重比較檢定來分析。

結果

【0204】 變體 NV1D3034-OH (NV1D3034-COOH)、NV1D3368-OH (NV1D3368-COOH)、及 NV1D2775-OH (NV1D2775-COOH)的效力係於常用的發炎性疼痛模型 CFA 模型中研究。在後爪中注射 CFA 誘發腳掌水腫（未顯示）以及對熱刺激的過敏（熱痛覺過敏），如第 0 天經注射爪的熱潛伏期降低所示（圖 6A）。當以皮下滲透性微型泵投予 NV1D3034-OH 684 及 1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ 時，熱痛覺過敏被完全反轉（圖 4A 及圖 4B）。

【0205】 NV1D3368-OH 684 及 1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ 完全反轉 CFA 誘發的熱痛覺過敏（圖 5A 及圖 5B）。NV1D2775-OH 在 CFA 模型中展現出強大效力。投予 NV1D2775 之後，熱潛伏期達到接近截止之值（圖 6A 及圖 6B，1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ ），顯示在抗痛覺過敏作用以外還有強大止痛作用。此外，NV1D2775-OH 反轉了 CFA 誘發的觸摸痛(tactile allodynia)（圖 6C 及圖 6D，1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ ）。NV1D2775-OH 的抗痛覺

過敏作用早在泵植入後 4 小時可見（圖 7A）。在熱及觸覺測試中，該作用皆於 8 小時達到最大（圖 7A 及圖 7B）且於 24 小時仍維持。泵植入後 48 小時（預測泵已空的約 24 小時後），熱潛伏期及觸覺閾值返回到對照水準（圖 7A 及圖 7B）。

【0206】 CFA 誘發的熱痛覺過敏可藉由兩個額外肽：NV1D3368- 醯胺 (NV1D3368-NH₂) 及 NV1D3034-N- 甲基醯胺 (NV1D3034-NHMe)輕易地反轉。實驗之熱 MPE%係概述於表 13 中。

表 13

肽	劑量 (μg/天/小鼠)			
	媒劑(PBS)	228	684	1824
NV1D3034-OH	20±7 (11)	22±6 (6)	48±10* (8)	50±6* (8)
NV1D3368-OH	13±7 (8)	23±8 (7)	42±9* (7)	47±6** (8)
NV1D2775-OH	15±4 (20)	35±8 (8)	57±12*** (8)	85±6**** (12)
NV1D3368-NH ₂	15±13 (6)	27±4 (4)	46±9 (4)	55±15 (6)
NV1D3034-NHMe	5±25 (3)			49±17 (6)
*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001 及****P<0.0001（相對於 PBS），單因子變異數分析後進行 Bonferroni 多重比較。				

【0207】 在熱板測試中 NV1D2775-OH 亦展現出強大的劑量依賴性效力（圖 8）。投予 1824 μg/天後，在 50 及 55℃的潛伏期達到接近截止之值。與 PBS 對照組相比，228 μg/天的 NV1D2775-OH 產生中度但顯著的熱潛伏期增加。

【0208】 在另一個發炎性疼痛模型（角叉菜膠模型）中評估 NV1D2775-OH 的效力。將 NV1D2775-OH 或 PBS 泵植入動物中。在泵植入前及泵植入後第 1 天測量熱縮回潛伏期。將 λ-角叉菜膠注射至

後爪，並在角叉菜膠注射後第 2、3 及 4 小時再次測量熱潛伏期。1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的 NV1D2775-OH 產生顯著的止痛作用（圖 9）。在後爪中注射 λ -角叉菜膠誘發發炎（未顯示）並降低 4 小時測試期間內 Hargreaves 測試之熱爪縮回潛伏期（圖 9，PBS 組）。以 1824 $\mu\text{g}/\text{天}$ 的 NV1D2775-OH 預先處理之動物係充分免於角叉菜膠誘發的痛覺過敏。

實例 6.組合式原毒素-II 變體的產製及表徵

【0209】 原毒素-II 之胺基酸掃描庫係經產製。在原毒素-II 中每一個非半胱胺酸位置（Tyr1、Gln3、Lys4、Trp5、Met6、Trp7、Thr8、Asp10、Ser11、Glu12、Arg13、Lys14、Glu17、Gly18、Met19、Val20、Arg22、Leu23、Trp24、Lys26、Lys27、Lys28、Leu29 及 Trp30）之天然殘基係經以下殘基取代：Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、及 Tyr。

【0210】 突變肽係如實例 1 中所述經表現為與人血清白蛋白的重組融合，並使用 HRV3C 進行位點特異性酶切割以產製原毒素-II 變體。各個原毒素-II 變體在與 HSA 切割後，具有來自切割位點之殘留 N-端 GP。各個原毒素-II 變體對人類 Nav1.7 的 IC_{50} 值係根據實例 3 中所述之規程使用 FLIPR Tetra 或 Qpatch 來測量。使用 Qpatch 電生理法，將對人類 Nav1.7 展現出 $\text{IC}_{50} \leq 100\text{nM}$ 的變體反篩選(counter-screen)對其他 hNav 通道的選擇性。識別選擇性命中(hits)並將其用於

設計組合式肽庫，該等庫係使用重組表現及固相肽合成來產生。使用如上詳述之相同策略來篩選組合式變體。

【0211】 基於該等結果，可經突變以增進選擇性的位置包括 Gln3、Ser11、Glu12、Lys14、Glu17、Gly18、Leu29 及 Trp30（殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1）。

【0212】 原毒素-II 的溶解結構係藉由 NMR 測定，並顯示於圖 10 中為表面代表圖。該圖的左手邊顯示先前描述(Park 等人, J. Med. Chem. 2014, 57:6623-6631)的圍繞 M6 之 Trp 殘基(W5/W7/W24)環。在該分子的另一邊，同時使用突變誘導和 NMR 結構，在此原毒素-II 的研究中識別具有選擇性的面，其係由多個胺基酸位置組成，該些胺基酸位置可經突變以增進對 hNav1.7 相較於對其他鈉離子通道異構體的選擇性。位於該選擇性面的殘基包括殘基 Ser11、Glu12、Lys14、Glu17、Gly18、Leu29 及 Trp30（殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1）。該選擇性面及其中負責對 Nav1.7 選擇性的多個位置之識別先前未曾描述過。

【0213】 Ser11 經取代的原毒素 II 變體具有增進的選擇性係出乎意料的，因為先前的研究顯示 Ser11 的突變會影響多個 Nav 通道的活性，因此認定該殘基在原毒素-II 對 Nav1.7 的選擇性上不起作用(Park 等人, J. Med. Chem. 2014, 57:6623-6631)。

【0214】 合成生產原毒素-II 變體的關鍵步驟係線型肽的氧化再折疊，其中二硫配對係經形成。再折疊後的天然原毒素-II 純化之 RP-

HPLC 跡線在不同的滯留時間顯示多個峰，其具有正確質量但表現出不同程度的活性，表示這是肽的適當和不當折疊異構體之混合物。

【0215】 原毒素-II 的各種位置可經取代以改進 RP-HPLC 主峰的相對豐度，因而改進正確折疊肽的相對豐度。Trp7 或 Trp30 的突變改善了所生成之原毒素-II 變體的折疊。Trp7 與 Trp30 兩者的組合突變進一步改善了所生成之原毒素-II 變體的折疊，並可救援難以再折疊之原毒素-II 變體的折疊。

【0216】 生產具有一或多個改善選擇性的取代（Gln3、Ser11、Glu12、Lys14、Glu17、Gly18、及 Leu29）以及 Trp7 與 Trp30 之突變的組合式突變肽，導致同時具有改善選擇性及改善再折疊性質之肽。原毒素-II 屬於抑制性半胱胺酸結肽之家族 3 (Klint *et. al.*, *Toxicon* 60:478–491, 2012)。Trp7 在所有的家族 3 成員中係經保留，此位置之取代以及在敬釗纓毛蛛毒素(Jingzhaotoxin)-V（另一種家族 3 抑制性半胱胺酸結肽）中 Trp5 與 Met6 之取代導致效價喪失，表示在敬釗纓毛蛛毒素-V 中位置 5、6 及 7 的疏水性殘基對敬釗纓毛蛛毒素-V 的 Nav1.7 抑制效價至關重要（國際專利公開案第 2014/165277 號）。Trp5/Met6/Trp7 亦經保留在原毒素-II 中，因此並未預期在 Trp7 的極性取代可在不喪失原毒素-II 活性且顯著改善再折疊性質之情況下進行。在 Trp30 之取代顯示出會同時改善該變體肽之 Nav1.7 選擇性及再折疊性質，且其係出乎意料的，因為個別有利的取代一般僅改善單一參數。

【0217】 表 13 顯示所選定產製之原毒素-II 變體的胺基酸序列。

表 14

蛋白質名稱	取代	蛋白質 SEQ ID NO:	胺基酸序列
NV1G2232	W30L	408	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
NV1G2182	W30F	409	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLF-COOH
NV1G2319	W30Y	410	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLY-COOH
NV1G2329	W30G	411	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLG-COOH
NV1G2129	W30I	412	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLI-COOH
NV1G2291	W30V	413	GPYCQKWMWTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLV-COOH
NV1G2156	W7Y	414	GPYCQKWMYTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2082	W7E	415	GPYCQKWMETCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
63930841	W7Q	416	GPYCQKWMQTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
64087946	(-GP) W7Q、S11A、 M19F、V20S、 R22Me、W30L	417	YCQKWMQTCD AERKCCEGFS C-(N-Me-Arg)-LWCKKKLL- COOH
64053366	(-GP) W7Q S11D W30L	418	YCQKWMQTCD DERKCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH
64053340	(-GP) W7Q K14F W30L	419	YCQKWMQTCD SERFCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
64053236	W7Q K14F W30L	420	GPYCQKWMQTCD SERFCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
64053223	W7Q S11I W30L	421	GPYCQKWMQTCD IERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
63955918	W7Q W30L	422	GPYCQKWMQTCD SERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
64053210	W7Q E17N W30L	423	GPYCQKWMQTCD SERKCCNG MVCRLWCKKKLL-COOH

64087907	(-GP) W7Q	424	YCQKWMQTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLW-COOH
64032488	(-GP) W7Q W30L	425	YCQKWMQTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
64053301	W7Q S11V W30L	426	GPYCQKWMQTCDVERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
64053275	W7Q E17L W30L	427	GPYCQKWMQTCDSERKCCLG MVCRLWCKKKLL-COOH
64053327	(-GP) W7Q E17N W30L	428	YCQKWMQTCDSERKCCNGM VCRLWCKKKLL-COOH
NV1G2324	E17Y	429	GPYCQKWMWTCDSERKCCYG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2094	E17I	430	GPYCQKWMWTCDSERKCCIG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1996	E17L	431	GPYCQKWMWTCDSERKCCLG MVCRLWCKKKLW-COOH

【0218】 如實例 3 中所述，使用 FLIPR Tetra 或 Qpatch 表徵選定變體對 Nav1.7 的抑制。表 15 顯示所得之 IC₅₀ 值。僅記錄一些變體以單一濃度（10 nM 或 30 nM）於 Qpatch 中之抑制%（% blk，相較於對照之阻斷百分比）。

表 15

蛋白質名稱	蛋白質 SEQ ID NO:	hNav1.7				
		TETRA		QP		
		IC50 (nM)	se*	IC50 (nM)	% blk**	se*
NV1G2232	408	16.7	1.32	5.0	56.5% @ 10 nM	5.7
NV1G2182	409	17.3	1.37	3.8	54.2% @ 10 nM	5.4
NV1G2319	410	20.7	2.3	9.7	43.2% @ 10 nM	6.2
NV1G2329	411	38	2.43E+00			
NV1G2129	412	47.3	3.81		-6.5% @ 10 nM	6.5
NV1G2291	413	63.3	14.9			
NV1G2156	414	90.5	6.88			
NV1G2082	415	90.8	11.4			

63930841	416			20.9		
64087946	417			23.8	20.7% @ 10 nM	10.9
64053366	418				22.1% @ 10 nM	3.5
64053340	419				26.8% @ 10 nM	3.7
64053236	420				28.0% @ 10 nM	13.2
64053223	421				33.0% @ 10 nM	5.8
63955918	422			10.8	38.50% @ 10 nM	4.5
64053210	423				41.7% @ 10 nM	6.2
64087907	424			7.1	45.1% @ 10 nM	6.0
64032488	425			6.5	45.6% @ 10 nM	4.6
64053301	426			10.7	45.83% @ 10 nM	3.3
64053275	427			2.9	48.22% @ 10 nM	5.2
64053327	428			7.9	51.9% @ 10 nM	2.6
NV1G2324	429				57.5% @ 10 nM	3.9
NV1G2094	430				63.2% @ 30 nM	6.2
NV1G1996	431			0.5	76.9% @ 10 nM	2.3
*se，標準誤差						
**%blk：阻斷%						
QP: QPatch						

【0219】 測試選定變體對各種人類 Nav1.x 通道之作用。表 16 顯示該些實驗的結果。使用 QPatch 測量對每個通道的 IC₅₀ 值。

表 16

蛋白質名稱	取代	蛋白質 SEQ ID NO:	IC ₅₀ (nM)			
			Nav1.1	Nav1.2	Nav1.4	Nav1.6
NV1G2232	W30L	408			3847.0	562.7
NV1G2182	W30F	409		239.6	732.2	253.1
NV1G2319	W30Y	410			1704.0	
63930841	W7Q	416			543.1	
64087946	(-GP) W7Q、S11A、 M19F、V20S、 R22Me、W30L	417			2586.0	
63955918	W7Q W30L	422		1951.0	17000.0	1987.0
64087907	(-GP) W7Q	424			1460.0	

64032488	(-GP) W7Q W30L	425		1336.0		1842.0
64053301	W7Q S11V W30L	426	15340.0	19350.0	2244.0	
64053275	W7Q E17L W30L	427	3868.0	136.7	2219.0	
64053327	(-GP) W7Q E17N W30L	428	6391.0	6656.0	3867.0	

【0220】 原毒素-II 變體係如實例 1 中所述表現及純化，或藉由標準固相合成方法合成。將該等重組或合成肽的產量與野生型原毒素 II 的產量相比。表 17 顯示選定原毒素-II 變體的產量顯著高於原毒素-II 的產量，表示該等變體的折疊性質改善。固相合成的規模係 0.1 mmol。

表 17

蛋白質名稱	取代	總產量(mg)
NV1D12 (具有 N-端 GP 之原毒素-II)		3.8
63930841	W7Q	14.4
NV1G2232	W30L	14.5
63955918	W7Q, W30L	16.2
NV1G1996	E17L	1.8
64053275	E17L W7Q W30L	13.0

實例 7.鞘內投予原毒素-II 變體在疼痛的體內(*in vivo*)模型中有效

【0221】 評估選定原毒素-II 變體於鞘內投予後減少疼痛的效力。

【0222】 在該等研究中使用肽 NV1D2775-OH、NV1D3034、及 63955918。使用測量急性熱痛之動物模型（甩尾及熱板）及損傷誘發疼痛之動物模型（福馬林縮腳）。

【0223】 *甩尾測試*：將動物置於甩尾裝置(Ugo Basile)上。該裝置具有焦點紅外光加熱區（直徑 5 mm）。將該動物的尾巴（距末端 1/3 至 1/2 處）置於該焦點加熱區。將熱源的溫度調整至以媒劑處理的動物在 10 秒內會誘發甩尾。使用 15 秒的截止時間以防止組織傷害，如同文獻中之標準。測試組從熱刺激開始到任何迴避反應之間經過的時間係經自動測量及記錄。

【0224】 *熱板測試*：將動物置於被 4 片 Plexiglas 牆（高 15 英寸）包圍的 10" × 10"金屬板上。將該板維持在 52.5°C的溫度。測量反應潛伏期（當動物第一次縮腳或舔牠的後爪、跳起、或發出聲音的時間）並將動物從板上移開。無顯示反應的動物在 30 秒後從板上移開，以防止任何可能的組織損傷。

【0225】 *福馬林縮腳*：使用由 UCSD 製造的自動化「縮腳反應」測量裝置測量福馬林所誘發的疼痛行為（亦即縮爪）。該裝置使用安裝在裝置地板下方的運動感測器來偵測黏在動物的一隻後爪上的金屬帶的任何突然移動。於福馬林注射前半小時至一小時，使用一小滴氰基丙烯酸酯將小金屬帶黏附到一隻後爪的足底表面，並將該動物置於要使其適應的測試室中。將福馬林(2.5%, 50 μ L)皮下注射到黏附金屬帶的爪之背側。在足底內注射福馬林後，立即將該動物置於訂做的圓柱體(25×10×20 cm, San Diego Instrument)內。縮爪會被自動記錄。

【0226】 於急性熱痛模型中，單次鞘內投予原毒素-II 變體 63955918 後產生強效且持久的止痛作用，如甩尾測試（圖 11A 及圖

11B) 及熱板測試 (圖 11C、圖 11D) 中潛伏期增加所示。該止痛作用的顯著性及持續時間係劑量依賴性。

【0227】 後爪福馬林注射係損傷誘發疼痛常用的模型。該注射誘發特有的雙相縮腳行為，其表示試驗動物疼痛。如圖 11E 中所示，以鞘內注射原毒素-II 變體 63955918 預處理的動物在福馬林測試中顯示較少縮腳，其意味著抑制損傷誘發疼痛。

【0228】 同樣的，肽 NV1D2775-OH 及 NV1D3034 於單次鞘內投予後，在甩尾、熱板及福馬林測試中展現出顯著效力 (圖 12A、圖 12B、圖 12C、圖 12D、圖 12E、圖 13A、圖 13B、圖 13C、圖 13D、圖 13E)。

實例 8.其他原毒素-II 變體的表徵

【0229】 其他原毒素-II 變體係使用如實例 6 中所述之策略及方法設計及表現，並根據如實例 3 中所述之規程於 FLPR Tetra 及/或 Qpatch 中表徵。

【0230】 表 18 顯示所選定產製之原毒素-II 變體的胺基酸序列。

表 18

ID	突變	SEQ ID NO:	序列
NV1G2228	E12R	434	GPYCQKWMWTCDSTRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2072	E12T	435	GPYCQKWMWTCDSTRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G2008	S11N	436	GPYCQKWMWTCDNERKCCEGM MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1994	T8F	437	GPYCQKWMWFCDSEKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2070	S11T	438	GPYCQKWMWTCENTERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2074	Y1N	439	GPNCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2079	E17A	440	GPYCQKWMWTCDSERKCCAGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2073	E17D	441	GPYCQKWMWTCDSERKCCDGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2076	Y1I	442	GPICQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1864 S11I	Y1S、W7Q、 S11I、E12R、 M19F、V20S	443	GPSCQKWMQTCDIRRKCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2039	S11I	444	GPYCQKWMWTCDIERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1007 W30 色 胺醇	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 C-端醇	445	GPQCQKWMQTCDERKCCEGF VCRLWCKKKL-(色胺醇)
NV1G2238	K14P	446	GPYCQKWMWTCDSERPCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2198	Y1K	447	GPKCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2195	E12V	448	GPYCQKWMWTCDSVRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1153-N-甲基	Y1Q、W7Q、 S11R、M19F、 R22T、K26R、 C-端甲基酯胺	449	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGF VCTLWCRKKLW-(甲基酯胺)
NV1G2007	S11L	450	GPYCQKWMWTCDLERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2140	E17P	451	GPYCQKWMWTCDSERKCCPGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2003	T8Y	452	GPYCQKWMWYCDSEKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G2236	Y1L	453	GPLCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2164	Y1V	454	GPVCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1864 E17L	Y1S、W7Q、 S11A、E12R、 E17L、V20S	455	GPSCQKWMQTCDARRKCCLGFS CRLWCKKKLW-COOH
(-GP) NV1G1001	(-GP) Y1S、 W7Q、S11A、 M19F	109	SCQKWMQTCD AERKCCEGFVC RLWCKKKLW-COOH
NV1G2149	T8L	456	GPYCQKWMWLCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2226	V20I	457	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM ICRLWCKKKLW-COOH
NV1G2286	T8K	458	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM ICRLWCKKKLW-COOH
NV1G2128	E12H	459	GPYCQKWMWTCDSHRKCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2041	K4E、E17R	460	GPYCQEWMWTCDSERKCCRG VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2001	T8G	461	GPYCQKWMWGCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2019	K4E、W5F、 M6L、E12T	462	GPYCQEFLWTCDSTRKCCEGMV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2002	K14H	463	GPYCQKWMWTCDSERHCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2225	E17R	464	GPYCQKWMWTCDSERKCCRG VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2012	K14V	465	GPYCQKWMWTCDSERVCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2020	Y1S、M6F、 A11R、E12T、 M19L	466	GPSCQKFWTCDRTRKCCEGLV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2334	E17K	467	GPYCQKWMWTCDSERKCCKGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2025	Y1Q、W7Q、 S11A、E12T、 M19F	468	GPQCQKWMQTCDATRKCEGF VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G2131	E12Y	469	GPYCQKWMWTCDSYRKCCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G1007 A11I, E12T	Y1Q、W7Q、 S11I、E12T、 M19F	470	GPQCQKWMQTCDITRKCCCEGFV CRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2268	Y1F	471	GPFCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2332	E17S	472	GPYCQKWMWTCDSERKCCSGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2010	T8V	473	GPYCQKWMWVCDSEKCCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2053	Y1T	474	GPTCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G1519	Y1Q、W7Q、 S11I、E12R、 M19F	133	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGF VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2253	E12I	475	GPYCQKWMWTCDSIRKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2055	E12L	476	GPYCQKWMWTCDSLKCCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2338	K4R	477	GPYCQRWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2030	K14F	478	GPYCQKWMWTCDSERFCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2024	Y1S、M6F、 S11A、E12N、 M19L	479	GPSCQKWFWTCDANRKCCCEGL VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2004	K14Y	480	GPYCQKWMWTCDSERYCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2336	M6L	481	GPYCQKWLWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2011	E17F	482	GPYCQKWMWTCDSERKCCFGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2080	W5Y	483	GPYCQKYMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2288	D10R	484	GPYCQKWMWTCRSEKCCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH
NV1G2142	K14R	485	GPYCQKWMWTCDSERRCCEGM VCRLWCKKKKLW-COOH

NV1G2232	W30L	408	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH
NV1G2193	E12D	486	GPYCQKWMWTCDSDRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2230	S11D	487	GPYCQKWMWTCDDERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2182	W30F	409	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLF-COOH
NV1G1153 C-端棕 櫚醯基-離胺酸	Y1Q、W7Q、 S11R、M19F、 R22T、K26R、 位置 33 的棕櫚醯 基-離胺酸添加	488	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGF VCTLWCRKKLW-(棕櫚醯基-離胺 酸)-COOH
NV1G2339	T8A	489	GPYCQKWMWACDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2016	Y1S、M6F、 S11R、M19L	490	GPSCQKFWWTCDRERKCCEGLV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2017	Y1Q、K4E、 W5F、M6L	491	GPQCQEFLWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2111	E17N	492	GPYCQKWMWTCDSERKCCNGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2330	R22S	493	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCSLWCKKKLW-COOH
NV1G2204	E17T	494	GPYCQKWMWTCDSERKCCTGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2026	Y1S、M6F、 S11A、E12T、 M19L	495	GPSCQKFWWTCDATRKCEGL VCRLWCKKKLW-COOH
具有 C-端 5× Gly 的 NV1G1007	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 位置 31 至 35 的 5xGly 添加	496	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGF VCRLWCKKKLWGGGGG-COOH
NV1G2038	L23F	497	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRFWCKKKLW-COOH
NV1G2305	R22H	498	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCHLWCKKKLW-COOH
NV1G2021	K4E、W5F、 M6L、S11R、 E12T	499	GPYCQEFLWTCDRTRKCCEGMV CRLWCKKKLW-COOH

NV1G2319	W30Y	410	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLY-COOH
NV1G2100	E12G	500	GPYCQKWMWTCDSGRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2130	Y1D	501	GPDCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2081	K4D	502	GPYCQDWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2252	T8H	503	GPYCQKWMWHCDSEKRCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2040	K26Y	504	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCYKKLW-COOH
NV1G2146	G18P	505	GPYCQKWMWTCDSERKCCEPM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1153-N-乙基	Y1Q、W7Q、 S11R、M19F、 R22T、K26R、 C-端乙基酞胺	506	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGF VCTLWCRKKLW-(乙基酞胺)
NV1G2098	E17H	507	GPYCQKWMWTCDSERKCCHGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2191	L29H	508	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKHW-COOH
NV1G2333	G18K	509	GPYCQKWMWTCDSERKCCEKM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2224	K14S	510	GPYCQKWMWTCDSERSCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1001-N-乙基	(-GP) Y1S、 W7Q、S11A、 M19F、C-端乙基 酞胺	511	SCQKWMQTCDAEKRCCEGFVC RLWCKKKLW-(乙基酞胺)
NV1G1996	E17L	431	GPYCQKWMWTCDSERKCCLGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2337	K14Q	512	GPYCQKWMWTCDSERQCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2301	V20T	513	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM TCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2075	K4T	514	GPYCQTWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G2278	R22N	515	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCNLWCKKKLW-COOH
NV1G2014	W24H	516	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLHCKKKLW-COOH
NV1G2065	Y1Q、W7Q、 S11R、E12T、 M19F	517	GPQCQKWMQTCDRTRKCCEGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2099	L29V	518	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKVW-COOH
NV1G1007 E17L	Y1Q、W7Q、 S11A、E17L、 M19F	519	GPQCQKWMQTCD AERKCCLGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1007 G33	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 位置 33 的 Gly 添 加	520	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGF VCRLWCKKKLWG-COOH
1007 A11I	Y1Q、W7Q、 S11I、M19F	521	GPQCQKWMQTCDIERKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2221	K27A	522	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKAKLW-COOH
NV1G2097	K14I	523	GPYCQKWMWTCDSERICCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2029	W5L	524	GPYCQKLMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2257	S11V	525	GPYCQKWMWTCDVERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1998	V20H	526	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM HCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2068	R13Y	527	GPYCQKWMWTCDSEYKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1001	Y1S、W7Q、 S11A、M19F	65	GPSCQKWMQTCD AERKCCEGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2137	V20K	528	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM KCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2199	S11H	529	GPYCQKWMWTCDHERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2300	K27G	530	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKGKLW-COOH

NV1G2124	R13H	531	GPYCQKWMWTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2254	T8P	532	GPYCQKWMWPCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2239	K4N	533	GPYCQNWMWTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2255	K4E、E17K	534	GPYCQEWMTCDSEHKCCKGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2256	K14G	535	GPYCQKWMWTCDSEKGCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2095	K14T	536	GPYCQKWMWTCDSEKTCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2220	L29S	537	GPYCQKWMWTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKSW-COOH
NV1G2154	T8Q	538	GPYCQKWMWQCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2329	W30G	411	GPYCQKWMWTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLG-COOH
NV1G2122	R13K	539	GPYCQKWMWTCDSEKKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1007 C-端棕 櫚醯基-離胺酸	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 位置 33 的棕櫚醯 基-離胺酸添加	540	GPQCQKWMQTCDSEHKCCEGF VCRLWCKKKLW-(棕櫚醯基-離胺 酸)-COOH
NV1G2000	R22Y	541	GPYCQKWMWTCDSEHKCCEGM VCYLWCKKKLW-COOH
NV1G2009	G18Y	542	GPYCQKWMWTCDSEHKCCEYM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2066	K4E、W5F、 M6L、K26R	543	GPYCQEFLWTCDSEHKCCEGMV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G2083	W7S	544	GPYCQKWMSTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2126	K4G	545	GPYCQGWMWTCDSEHKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2043	(-GP) Y1Q、 W7Q、S11R、 M19F、R22T、 K26R + N-端 GPCRTIGPSVC	370	GPCRTIGPSVCQCQKWMQTCDR ERKCCEGFVCTLWCRKKLW- COOH

NV1G2050	W7R	546	GPYCQKWMRTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2071	K26T	547	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCTKKLW-COOH
NV1G2129	W30I	412	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLI-COOH
NV1G2086	R22V	548	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCVLWCKKKLW-COOH
NV1G2057	Y1Q、W7Q、 S11R、M19F、 R22T、K26R + C-端 GSAPAPAPAPA PGSCCNCSSKW CRDHSRCC	341	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGF VCTLWCRKKLWGSAPAPAPAPA PGSCCNCSSKWCRDHSRCC- COOH
NV1G2093	V20E	549	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM ECRLWCKKKLW-COOH
NV1G1995	D10F	550	GPYCQKWMWTCTFSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2312	K27H	551	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKHKLW-COOH
NV1G2176	K4S	552	GPYCQSWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2046	K28N	553	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKNLW-COOH
NV1G2047	W5E	554	GPYCQKEMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2170	V20R	555	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM RCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2042	T8E	556	GPYCQKWMWECDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2117	K14E	557	GPYCQKWMWTCDSERECCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1999	R22G	558	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCGLWCKKKLW-COOH
NV1G2247	K28V	559	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKVLW-COOH
NV1G2054	D10R、E12R	560	GPYCQKWMWTCSRSRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G1007 E17F	Y1Q、W7Q、 S11A、E17F、 M19F	561	GPQCQKWMQTCD AERKCCFGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2056	D10V	562	GPYCQKWMWTCV SERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1007 D33	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 位置 33 的 D 添 加	563	GPQCQKWMQTCD RERKCCEGF VCTLWCRKKLWD-COOH
NV1G2291	W30V	413	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLV-COOH
NV1G2306	K26S	564	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCSKKLW-COOH
NV1G2023	Y1S、M6F、 S11A、M19L、 K26R	565	GPSCQKFWTCD AERKCCEGL VCRLWCRKKLW-COOH
NV1G2133	K28H	566	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKHLW-COOH
NV1G2070	S11T	567	GPYCQKWMWTC DTERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2317	K28D	568	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKDLW-COOH
NV1G2116	K27T	569	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKTKLW-COOH
NV1G2174	R22Q	570	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCQLWCKKKLW-COOH
NV1G2209	K14N	571	GPYCQKWMWTCDSERNCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2134	W7H	572	GPYCQKWMHTCD SERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2166	K4P	573	GPYCQPWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2119	Q3G	574	GPYCGKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2285	D10Q	575	GPYCQKWMWTCQ SERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2067	Y1S、K4E、 W5F、M6L、 S11A、M19L	576	GPSCQEFLWTCD AERKCCEGLV CRLWCKKKLW-COOH

NV1G2299	K27L	577	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKLLW-COOH
NV1G2316	V20Y	578	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM YCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2322	L29N	579	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKNW-COOH
NV1G2156	W7Y	414	GPYCQKWMYTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2082	W7E	415	GPYCQKWMETCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2165	D10A	580	GPYCQKWMWTCASERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2201	V20L	581	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM LCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2077	Q3F	582	GPYCFKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2173	V20A	583	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM ACRLWCKKKLW-COOH
NV1G2207	S11Y	584	GPYCQKWMWTCDYERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
64087946	(-GP) W7Q 、 S11A 、 M19F 、 V20S 、 R22Me 、 W30L	417	YCQKWMQTCD AERKCCEGFSC- (N-Me-Arg)-LWCKKKLL-COOH
64053366	(-GP) W7Q S11D W30L	418	YCQKWMQTCD DERKCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
64087868	W7Q L29V	585	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKVW-COOH
NV1G2266	R13L	586	GPYCQKWMWTCDSELKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2287	D10R 、 E12R 、 R13E	587	GPYCQKWMWTCSRSEKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2041	K4E/E17R	588	GPYCQEWMWTCDSERKCCRG MVCRLWCKKKLW-COOH
64053340	(-GP) W7Q K14F W30L	419	YCQKWMQTCDSERFCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
64053236	W7Q K14F W30L	420	GPYCQKWMQTCDSERFCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH

64087881	D10、E12、E17 側鏈及 C-端經腐 胺衍生	589	GPQCQKWMQTC-(L-天冬胺鹽基- 4-胺基丁烷)-A-(麩胺鹽基-4-胺基丁 烷)-RKCC-(麩胺鹽基-4-胺基丁烷)- GFVCRLWCKKKLW-(腐胺)
NV1G2217	T8I	590	GPYCQKWMWICDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2183	K4D、E17R	591	GPYCQDWMWTCDSERKCCRG VCRLWCKKKLW-COOH
64087894	(-GP) W7Q、 S11I、M19F	592	YCQKWMQTCDIERKCCEGFVCR LWCKKKLW-COOH
64053223	W7Q S11I W30L	421	GPYCQKWMQTCDIERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2216	K28T	593	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKTLW-COOH
NV1G2210	D10G	594	GPYCQKWMWTCGSEKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2314	G18H	595	GPYCQKWMWTCDSERKCCEHM VCRLWCKKKLW-COOH
64032501	(-GP) W7Q S11I	596	YCQKWMQTCDIERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
63955918	W7Q W30L	422	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2088	S11F	597	GPYCQKWMWTCDFERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2289	K27F	598	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKFKLW-COOH
64053210	W7Q E17N W30L	423	GPYCQKWMQTCDSERKCCNGM VCRLWCKKKLW-COOH
64053210	W7Q E17N W30L	423	GPYCQKWMQTCDSERKCCNGM VCRLWCKKKLW-COOH
64087907	(-GP) W7Q	424	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
64032488	(-GP) W7Q W30L	425	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
63955931	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 R22N- ω -甲基-L- 精胺酸	599	GPQCQKWMQTCD AERKCCEGF VC-(N- ω -甲基-L-精胺酸)- LWCKKKLW-COOH

64053301	W7Q S11V W30L	426	GPYCQKWMQTCDVERKCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH
NV1G2243	L29F	600	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKFW-COOH
NV1G2227	Q3S	601	GPYCSKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
64053275	W7Q E17L W30L	427	GPYCQKWMQTCDSERKCCLGM VCRLWCKKKLL-COOH
64053275	W7Q E17L W30L	427	GPYCQKWMQTCDSERKCCLGM VCRLWCKKKLL-COOH
64087920	Y1Q、W7Q、 S11A、M19(4- Cl-Phe)	602	GPQCQKWMQTCD AERKCCEG- (4-氯-Phe)-VCRLWCKKKLW- COOH
64053327	(-GP) W7Q E17N W30L	428	YCQKWMQTCDSERKCCNGMVC RLWCKKKLL-COOH
NV1G2233	E12Q	603	GPYCQKWMWTCD SQRKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2265	Q3Y	604	GPYCYKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2172	K27V	605	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKVKLW-COOH
NV1G2248	E17V	606	GPYCQKWMWTCDSERKCCVGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2039	S11I	607	GPYCQKWMWTCDIERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2229	G18R	608	GPYCQKWMWTCDSERKCCERM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2099	L29V	609	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKVW-COOH
NV1G2324	E17Y	429	GPYCQKWMWTCDSERKCCYGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2096	K27I	610	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKIKLW-COOH
NV1G2094	E17I	430	GPYCQKWMWTCDSERKCCIGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1996	E17L	431	GPYCQKWMWTCDSERKCCLGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2039 (-GP)	(-GP) S11I	611	YCQKWMWTCDIERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH

63930854	Y1Q、W7Q、 S11I、E17L、 M19F	612	GPQCQKWMQTCDIERKCCLGFV CRLWCKKKLW-COOH
63909404	Y1Q、W7Q、 S11I、M19F、 L29V	613	GPQCQKWMQTCDIERKCCEGFV CRLWCKKKVW-COOH
63930880	Y1Q、W7Q、 S11A、E17L、 M19F、L29V	614	GPQCQKWMQTCDIERKCCLGF VCRLWCKKKVW-COOH
63909378	Y1Q、W7Q、 S11A、M19F、 L29V	615	GPQCQKWMQTCDIERKCCEGF VCRLWCKKKVW-COOH
63930841	W7Q	416	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G714	Y1Q	616	GPQCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G690	Y1S	617	GPSCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G688	Y1R	618	GPRCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G700	S11A	619	GPYCQKWMWTCDIERKCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G692	Y1A	620	GPACQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1051	T8S	621	GPYCQKWMWSCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G702	S11R	622	GPYCQKWMWTCDRERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1D1328_1	M6F	623	GPYCQKWFWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G694	W7Q	624	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1D1339_1	L23T	625	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRTWCKKKLW-COOH
NV1G698	D10S	626	GPYCQKWMWTCSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1055	W30S	627	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLS-COOH

NV1G1635	K14A	628	GPYCQKWMWTCDSERACCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G224	M19S	629	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGS VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G704	V20S	630	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM SCRLWCKKKLW-COOH
NV1D1335_1	K14D	631	GPYCQKWMWTCDSERDCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1057	K27R	632	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKRKLW-COOH
NV1G217	E12S	633	GPYCQKWMWTCDSSRKCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G225	R22K	634	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCKLWCKKKLW-COOH
NV1G696	T8R	635	GPYCQKWMWRCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1D1331_1	S11P	636	GPYCQKWMWTCDPERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1047	K28R	637	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKRLW-COOH
NV1G576	M19Y	638	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGY VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G581	M19F	639	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGF VCRLWCKKKLW-COOH
NV1D1338_1	L23R	640	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRRWCKKKLW-COOH
NV1D1333_1	R13N	641	GPYCQKWMWTCDSENKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2349	原毒素-II L23K (+GP)	642	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRKWCKKKLW-COOH
NV1G585	原毒素-II M19R (+GP)	643	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGR VCRLWCKKKLW-COOH
64151490	原毒素-II W7Q W30L R22Me(2) (+GP)	644	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VC-(N-ω,N-ω-二甲基(非對稱)-L- 精胺酸)-LWCKKKLL-COOH
NV1G587	原毒素-II M19N (+GP)	645	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGN VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2352	原毒素-II K4Q (+GP)	646	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH

NV1G2035	原毒素-II G18N (+GP)	647	GPYCQKWMWTCDSERKCCENM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2351	原毒素-II E17G (+GP)	648	GPYCQKWMWTCDSERKCCGGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2346	原毒素-II S11G (+GP)	649	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2341	原毒素-II V20F (+GP)	650	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEGM FCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2342	原毒素-II D10T (+GP)	651	GPYCQKWMWTCTSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2348	原毒素-II K28Q (+GP)	652	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKQLW-COOH
NV1G1934	原毒素-II S11E (+GP)	653	GPYCQKWMWTCDEERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2347	原毒素-II K4H (+GP)	654	GPYCQHWMWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G584	原毒素-II M19H (+GP)	655	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEGH VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2033	原毒素-II L23I (+GP)	656	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEGM VCRIWCKKKLW-COOH
NV1G2343	原毒素-II Q3R (+GP)	657	GPYCRKWMWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2344	原毒素-II Y1H (+GP)	658	GPHCQKWMWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2345	原毒素-II Y1G (+GP)	659	GPGCQKWMWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G2034	原毒素-II W24G (+GP)	660	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEGM VCRLGCKKKLW-COOH
NV1G594	原毒素-II M6K (+GP)	661	GPYCQKWKWTCDSERKCCCEGM VCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1041	原毒素-II S11Q (+GP)	662	GPYCQKWMWTCDSERKCCCEG MVCRLWCKKKLW-COOH

【0231】 如實例 3 中所述，使用 FLIPR Tetra 或 Qpatch 表徵選定變體對 Nav1.7 的抑制。表 19 顯示所得之 IC₅₀ 值。僅記錄一些變體

以單一濃度（10 nM 或 30 nM）於 Qpatch 中之抑制%（% blk，相較於對照之阻斷百分比）。se；標準誤差。

表 19

肽 ID	SEQ ID NO:	hNav1.7					
		TETRA		QP			
		IC ₅₀ (nM)	±	IC ₅₀ (nM)	se	% blk	se
NV1G2228	434	4.69	2.70E-01			59.8% @ 10 nM	7.2
NV1G2072	435	4.71	0.291			82.2% @ 10 nM	2.5
NV1G2008	436	5.6	0.6			57.1% @ 10 nM	4.6
NV1G1994	437	6.5	0.3	4.138		69.1% @ 10 nM	7.8
NV1G2070	438	6.46	0.438	2.8889		74.5% @ 10 nM	4.6
NV1G2074	439	6.48	0.482			71.3% @ 10 nM	3.3
NV1G2079	440	6.65	0.608			69.4% @ 10 nM	3.2
NV1G2073	441	6.73	0.572	4.6		71.2% @ 10 nM	3.9
NV1G2076	442	6.93	0.764	2.77		76.1% @ 10 nM	2.2
NV1G1864 S11I	443	22.3	0.141			52.3% @ 10 nM	7.8
NV1G2039	444	7.15	0.579	2.586		71.8% @ 10 nM	0.8
NV1G1007 W30 色胺醇	445	13.3	1.17	1.4		65.8% @ 10 nM	2.9
NV1G2238	446	7.47	5.84E-01			32.1% @ 10 nM	9.8
NV1G2198	447	7.49	0.856			37.6% @ 10 nM	7.6
NV1G2195	448	7.66	0.48			62.4% @ 10 nM	2.4
NV1G1153-N-甲 基	449	7.1	0.9	1.2	1.3	56.1% @ 30 nM	7.9
NV1G2007	450	8.4	1.1			46.5% @ 10 nM	2.4
NV1G2140	451	8.55	1.46				
NV1G2003	452	8.8	1.5			51.8% @ 10 nM	5.1
NV1G2236	453	9.12	7.75E-01			45.3% @ 10 nM	4.3
NV1G2164	454	9.37	0.507				
NV1G1864 E17L	455	9.38	5.32E-01			28.4% @ 10nM	18.2
(-GP) NV1G1001	109	9.47	1.28	2.6	1.4	50.9% @ 10 nM	4.7
NV1G2149	456	9.61	0.834			62.3% @ 10 nM	4.6
NV1G2226	457	9.71	7.19E-01			24.2% @ 10 nM	6.0
NV1G2286	458	9.85	0.923				

NV1G2128	459	9.94	0.945			63.8% @ 10 nM	4.9
NV1G2041	460	9.98	1.07	4.791		53.4% @ 10 nM	4.4
NV1G2001	461	10.9	0.6			39.9% @ 10 nM	5.6
NV1G2019	462	11	0.787			44.2% @ 10 nM	4.0
NV1G2002	463	11.0	0.9			36.9% @ 10 nM	5.8
NV1G2225	464	11.2	7.85E-01			37.6% @ 10 nM	8.1
NV1G2012	465	11.3	0.7			35.8% @ 10 nM	7.5
NV1G2020	466	12	47.5			40.7% @ 10 nM	17.9
NV1G2334	467	12	5.52E-01				
NV1G2025	468	12.3	0.853	7.4		73.9% @ 10 nM	7.2
NV1G2131	469	12.4	1.58			61.8% @ 10 nM	2.8
NV1G1007 A11I, E12T	470	12.5	1.3			28.1% @ 10 nM	18.0
NV1G2268	471	12.5	0.861	1.8		61.8% @ 10 nM	2.7
NV1G2332	472	12.5	7.44E-01				
NV1G2010	473	12.5	1.0			56.4% @ 30 nM	3.8
NV1G2053	474	12.5	33.3			73.1% @ 10 nM	2.40
NV1G1519	133	12.9	0.943			52.3% @ 10 nM	7.9
NV1G2253	475	13.5	0.695				
NV1G2055	476	14.6	8.58			73.5% @ 10 nM	5.50
NV1G2338	477	14.8	6.98E-01	2.4		62.2% @ 10 nM	4.7
NV1G2030	478	15.2	1.3	9.291		68.4% @ 30 nM	4.3
NV1G2024	479	15.5	1.76			78.1% @ 30 nM	3.2
NV1G2004	480	15.6	1.4			44.1% @ 30 nM	5.9
NV1G2336	481	15.8	1.14E+0 0				
NV1G2011	482	16.0	1.5			56.7% @ 30 nM	8.8
NV1G2080	483	16.1	1.81	13.43		70.2% @ 30 nM	4.6
NV1G2288	484	16.3	1.52				
NV1G2142	485	16.4	0.834	5.3		51.2% @ 10 nM	2.9
NV1G2232	408	16.7	1.32	5.0		56.5% @ 10 nM	5.7
NV1G2193	486	16.8	1.23			43.3% @ 10 nM	11.3
NV1G2230	487	17	2.42	9.5		41.3% @ 10 nM	4.5
NV1G2182	409	17.3	1.37	3.8		54.2% @ 10 nM	5.4
NV1G1153 C-端 棕櫚醯基-離胺酸	488	29.1	0.125	5.3		66.0% @ 10 nM	5
NV1G2339	489	18.1	1.35E+0 0				
NV1G2016	490	18.3	1.5			71.1% @ 30 nM	5.6

NV1G2017	491	18.4	1.47			38.9% @ 30 nM	11.8
NV1G2111	492	18.5	2.06	1.4		57.3% @ 10 nM	5.6
NV1G2330	493	18.5	2.04E+0 0				
NV1G2204	494	18.8	0.578			49.0% @ 10 nM	13.0
NV1G2026	495	18.9	1.48			80.2% @ 30 nM	2.2
具有 C-端 5x Gly 的 NV1G1007	496	18.9	1.2	3.9		56.5% @ 10 nM	6.8
NV1G2038	497	18.9	1.46			64.8% @ 30 nM	3.3
NV1G2305	498	20.4	5.08	6.2		41.5% @ 10 nM	4.5
NV1G2021	499	20.4	1.88	39.76		60.5% @ 30 nM	6.9
NV1G2319	410	20.7	2.3	9.7		43.2% @ 10 nM	6.2
NV1G2100	500	20.8	1.65			35.2% @ 10 nM	10.8
NV1G2130	501	21.2	2.48			20.9% @ 10 nM	5.7
NV1G2081	502	21.9	1.99			29.5% @ 30 nM	10.5
NV1G2252	503	22.2	1.54	2.9		63.1% @ 10 nM	6.5
NV1G2040	504	22.7	2.17			55.5% @ 30 nM	9.1
NV1G2146	505	22.86	2.3	20.62		53.1% @ 10 nM	19.9
NV1G1153-N-乙 基	506	24	3.14	4.7	4.2	36.7% @ 10 nM	16.7
NV1G2098	507	24.1	5.44			48.4% @ 10 nM	8.4
NV1G2191	508	24.1	1.79			3.7% @ 10 nM	7.8
NV1G2333	509	24.3	2.00E+0 0				
NV1G2224	510	24.3	1.59	10.4		34.5% @ 10 nM	7.7
NV1G1001-N-乙 基	511	25.1	2.21	4.77		74.3% @ 30 nM	1.0
NV1G1996	431	25.2	2.1	6.4	3.5	54.5% @ 30 nM	8.4
NV1G2337	512	25.6	1.10E+0 0	8.5		48.0% @ 10 nM	7.5
NV1G2301	513	25.7	3.83				
NV1G2075	514	26.1	1.8			36.8% @30 nM	10.7
NV1G2278	515	26.3	3.34	1.5		58.7% @ 10 nM	5.45
NV1G2014	516	27	3.43			36.4% @ 30 nM	7.6
NV1G2065	517	27	2.53			53% @ 10 nM	2.6
NV1G2099	518	27.9	2.54	3.4		41.7% @ 10 nM	10.1
NV1G1007 E17L	519	28.4	2	5.6		31.9% @ 10 nM	16.5
NV1G1007 G33	520	29.1	2.11				
1007 A11I	521	29.3	2.8	9.6		38.5% @ 10 nM	5.4

NV1G2221	522	29.3	1.89			31.3% @ 10 nM	7.5
NV1G2097	523	29.9	2.92			7.0% @ 10 nM	12.2
NV1G2029	524	30.1	6.29			50.8% @ 30 nM	0.4
NV1G2257	525	30.1	1.7	4.9		50.9% @ 10 nM	8.4
NV1G1998	526	30.6	2.7			6.0% @ 30 nM	5.0
NV1G2068	527	30.7	3.11			24.0% @ 30 nM	20.0
NV1G1001	65	30.8	2.34			20.3% @ 10 nM	8.6
NV1G2137	528	30.9	6.08				
NV1G2199	529	31.7	1.72			29.6% @ 10 nM	4.5
NV1G2300	530	32.6	3.69				
NV1G2124	531	32.7	8.78			33.8% @ 10 nM	9.1
NV1G2254	532	32.8	3.85			34.1% @ 10 nM	10.3
NV1G2239	533	33.8	2.39	14.6		42.2% @ 10 nM	10.1
NV1G2255	534	34.2	2.55				
NV1G2256	535	34.4	1.98	17.3		27.7% @ 10 nM	13.4
NV1G2095	536	35	6.48			18.8% @ 10 nM	7.2
NV1G2220	537	36.7	3.86			8.4% @ 10 nM	5.7
NV1G2154	538	37.7	2.44			12.5% @ 10 nM	N/A
NV1G2329	411	38	2.43E+00				
NV1G2122	539	38.4	5.7			22.4% @ 10 nM	10.5
NV1G1007 C-端 棕櫚醯基-離胺酸	540	39.7	3.22				
NV1G2000	541	40.0	6.3				
NV1G2009	542	40.8	3.2				
NV1G2066	543	41.7	4.56				
NV1G2083	544	43	3.71				
NV1G2126	545	43.9	11.6			0.4% @ 10 nM	9.4
NV1G2043	370	46.4	4.09	58.7	36.5		
NV1G2050	546	46.7	6.26			49.1% @ 30 nM	11.50
NV1G2071	547	47	5.73				
NV1G2129	412	47.3	3.81			-6.5% @ 10 nM	6.5
NV1G2086	548	47.3	5.5				
NV1G2057	341	50.6	6.33			22.2% @ 30 nM	12.20
NV1G2093	549	50.8	5.42				
NV1G1995	550	51.3	3.6				
NV1G2312	551	51.5	5.05				

NV1G2176	552	52.9	3.3				
NV1G2046	553	53.1	6.52			11.2% @ 30 nM	11.5
NV1G2047	554	53.7	4.23			40.3% @ 30 nM	12.5
NV1G2170	555	55.4	3.41				
NV1G2042	556	56.5	3.71				
NV1G2117	557	56.9	8.86			42.7% @ 30 nM	13.0
NV1G1999	558	57.1	18.2				
NV1G2247	559	57.7	8.37	9.9		34.2% @ 10 nM	6.4
NV1G2054	560	57.8	7.98			33.0% @ 30 nM	13.4 0
NV1G1007 E17F	561	59.5	4.12			6.1% @ 10 nM	13.4
NV1G2056	562	59.6	4.36			26.3% @ 30 nM	16.1 0
NV1G1007 D33	563	63	5.52			7.4% @ 10 nM	10.2
NV1G2291	413	63.3	14.9				
NV1G2306	564	64.4	4.75				
NV1G2023	565	66.2	9.12				
NV1G2133	566	68.9	11.7			28.6% @ 10 nM	6.2
NV1G2317	568	71.2	5.72				
NV1G2116	569	71.5	7.97			10.4% @ 30 nM	20.9
NV1G2174	570	72.7	6.86				
NV1G2209	571	77.8	6.33	13.7		39.96% @ 10 nM	7.6
NV1G2134	572	78.3	7.06			9.9% @ 10 nM	3.5
NV1G2166	573	80.4	5.72				
NV1G2119	574	82.1	21.5				
NV1G2285	575	82.9	6.47				
NV1G2067	576	85.2	13				
NV1G2299	577	88.1	21.3				
NV1G2316	578	88.5	7.99				
NV1G2322	579	90	6.48			35.2% @ 10 nM	4.1
NV1G2156	414	90.5	6.88				
NV1G2082	415	90.8	11.4				
NV1G2165	580	91.6	6.58				
NV1G2201	581	94.8	5.67			13.957% @ 10 nM	4.5
NV1G2077	582	95.4	11.9				
NV1G2173	583	99.9	10.6				
NV1G2207	584					20.5% @ 10 nM	4.8
64087946	417			23.8		20.7% @ 10 nM	10.9
64053366	418					22.1% @ 10 nM	3.5

64087868	585			64.9		22.9% @ 10 nM	4.2
NV1G2266	586					23.5% @ 10 nM	6.2
NV1G2287	587					24.8% @ 10 nM	8.3
64053340	419					26.8% @ 10 nM	3.7
64053236	420					28.0% @ 10 nM	13.2
64087881	589					28.4% @ 10 nM	5.4
NV1G2217	590					29.4% @ 10 nM	9.3
NV1G2183	591					31.0% @ 10 nM	7.7
64087894	592			9.4		31.0% @ 10 nM	3.8
64053223	421					33.0% @ 10 nM	5.8
NV1G2216	593					33.5% @ 10 nM	7.0
NV1G2210	594					34.3% @ 10 nM	5.5
NV1G2314	595					34.9% @ 10 nM	7.5
64032501	596			9.3		35.1% @ 10 nM	6.3
63955918	422			10.8		38.50% @ 10 nM	4.5
NV1G2088	597					41.4% @ 30 nM	4.0
NV1G2289	598			14.3		41.4% @ 10 nM	5.9
64053210	423					41.7% @ 10 nM	6.2
64053210	423					41.7% @ 10 nM	6.2
64087907	424			7.1		45.1% @ 10 nM	6.0
64032488	425			6.5		45.6% @ 10 nM	4.6
63955931	599			6.2		45.66% @ 10 nM	4.6
64053301	426			10.7		45.83% @ 10 nM	3.3
NV1G2243	600					47.6% @ 10 nM	4.8
NV1G2227	601			8.1		47.7% @ 10 nM	6.3
64053275	427			2.9		48.22% @ 10 nM	5.2
64053275	427			2.9		48.22% @ 10 nM	5.2
64087920	602			2.6		50.3% @ 10 nM	8.9
64053327	428			7.9		51.9% @ 10 nM	2.6
NV1G2233	603					52.8% @ 10 nM	2.0
NV1G2265	604					53.1% @ 10 nM	7.0
NV1G2172	605					54.4% @ 30 nM	6.7
NV1G2248	606			5.2		54.8% @ 10nM	3.6
NV1G2229	608					55.9% @ 10 nM	7.0
NV1G2324	429					57.5% @ 10 nM	3.9
NV1G2096	610					61.5% @ 30 nM	22.8
NV1G2094	430					63.2% @ 30 nM	6.2
NV1G2039 (-GP)	611			1.9		78.9% @ 10 nM	2.5
63930854	612			5.1			

63909404	613			9.1			
63930880	614			12.2			
63909378	615			12.5			
63930841	416			20.9			
NV1G714	616	1.3	1.4				
NV1G690	617	1.9	1.2				
NV1G688	618	2.2	0.4				
NV1G700	619	2.5	1.3				
NV1G692	620	2.8	1.4				
NV1G1051	621	5.0	3.0			38.6% @ 10 nM	8.5
NV1G702	622	5.5	4.0			62.8% @ 10 nM	5.8
NV1D1328_1	623	6.4	1.5				
NV1G694	624	24.1	23.5				
NV1D1339_1	625					21.5% @ 10 nM	13.6
NV1G698	626					22.8% @ 10 nM	
NV1G1055	627					22.9% @ 10 nM	3.6
NV1G1635	628					24.3% @ 10 nM	10.0
NV1G224	629					24.4% @ 20 nM	
NV1G704	630					24.8% @ 3 nM	2.7
NV1D1335_1	631					25.0% @ 10 nM	
NV1G1057	632					26.7% @ 10 nM	5.4
NV1G217	633					30.8% @ 10 nM	2.7
NV1G225	634					30.8% @ 10 nM	5.9
NV1G696	635					31.1% @ 10 nM	
NV1D1331_1	636					43.7% @ 10 nM	
NV1G1047	637					47.7% @ 10 nM	6.5
NV1G576	638					60.1% @ 10nM	
NV1G581	639					60.2% @ 10nM	6.0
NV1G2349	642					10.1% @ 10 nM	7.9
NV1G585	643					16.2% @ 10 nM	13.1
64151490	644			32.5		18.3% @ 10 nM	20.5
NV1G587	645					20.6% @ 10 nM	12.8
NV1G2352	646					23.4% @ 10 nM	9.2
NV1G2035	647					27.7% @ 10 nM	6.7
NV1G2351	648					28.9% @ 10 nM	9.3
NV1G2346	649					33.6% @ 10 nM	12.4
NV1G2341	650					35.8% @ 10 nM	2.2
NV1G2342	651					39.2% @ 10 nM	13.0
NV1G2348	652					41.7% @ 10 nM	10.8

NV1G1934	653					53.0% @ 10 nM	6.1
NV1G2347	654					56.3% @ 10 nM	14.8
NV1G584	655					56.4% @ 10 nM	4.9
NV1G2033	656					59.1% @ 10 nM	3.6
NV1G2343	657					59.6% @ 10 nM	3.5
NV1G2344	658					63% @ 10 nM	3.8
NV1G2345	659					64.8% @ 10 nM	10.4
NV1G2034	660					7.0% @ 10 nM	3.6
NV1G594	661						
NV1G1041	662						

實例 9. 63955918 之變體的產製

【0232】 原毒素-II 變體 63955918 相較於野生型原毒素-II 具有 W7Q 及 W30L 取代。如實例 6 中所述，單獨或組合發生的二個突變 Trp7 及 Trp30 改善了所生成之原毒素-II 變體的折疊，並可救援難以再折疊之原毒素-II 變體的折疊。

【0233】 其他變體係經產製於 63955918 主鏈上，以評估進一步改善該分子之特徵的可能性。一些變體亦如實例 6 及 7 中所述。

【0234】 所產製的變體及其序列係顯示於表 20。

表 20

ID	突變	SEQ ID NO:	序列
64053366	原毒素-II W7Q S11D W30L (-GP)	418	YCQKWMQTCDDERKCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
64053340	原毒素-II W7Q K14F W30L (-GP)	419	YCQKWMQTCDSERFCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
64053236	原毒素-II W7Q K14F W30L (+GP)	420	GPYCQKWMQTCDSERFCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH

64053223	原毒素-II W7Q S11I W30L (+GP)	421	GPYCQKWMQTCDIERKCCEGM VCRLWCKKKLL-COOH
64053210	原毒素-II W7Q E17N W30L (+GP)	423	GPYCQKWMQTCDSERKCCNGM VCRLWCKKKLL-COOH
64053301	原毒素-II W7Q S11V W30L (+GP)	426	GPYCQKWMQTCDVERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
64053275	原毒素-II W7Q E17L W30L (+GP)	427	GPYCQKWMQTCDSERKCCLGM VCRLWCKKKLL-COOH
64053327	原毒素-II W7Q E17N W30L (-GP)	428	YCQKWMQTCDSERKCCNGMV CRLWCKKKLL-COOH
64159108	標示肽-5xAP-原毒素-II W7Q W30L 的神經	663	SHSNTQTLAKAPEHTGAPAPAP APAPYCQKWMQTCDSERKCCE GMVCRLWCKKKLL-COOH
64151477	原毒素-II W7Q W30L K14F E12Y N-甲基(-GP)	664	YCQKWMQTCDSYRFCCEGMVC RLWCKKKLL-NH-甲基
64053288	原毒素-II W7Q K4E E17R W30L (+GP)	665	GPYCQEWMQTCDSERKCCRGM VCRLWCKKKLL-COOH
64106666	原毒素-II W7Q E17L W30L R22F(胍基) (-GP)	666	YCQKWMQTCDSERKCCLGMVC -(4-胍基-L-苯丙胺酸)- LWCKKKLL-COOH
64159134	原毒素-II W7Q W30L R22F(胍基) (-GP)	667	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVC -(4-胍基-L-苯丙胺酸)- LWCKKKLL-COOH
64106575	原毒素-II W7Q E17L W30L S11V (-GP)	668	YCQKWMQTCDVERKCCLGMV CRLWCKKKLL-COOH
64106627	原毒素-II W7Q E17L W30L G18P (-GP)	669	YCQKWMQTCDSERKCCLPMVC RLWCKKKLL-COOH
64106640	原毒素-II W7Q E17L W30L R22Me (-GP)	670	YCQKWMQTCDSERKCCLGMVC -(N-ω-甲基-L-精胺酸)- LWCKKKLL-COOH
64106653	原毒素-II W7Q E17L W30L R22Me(2) (-GP)	671	YCQKWMQTCDSERKCCLGMVC -(N-ω,N-ω-二甲基(非對稱)-L-精胺 酸)-LWCKKKLL-COOH
64159121	原毒素-II WW R22Me (+GP)	672	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VC-(N-ω-甲基-L-精胺酸)- LWCKKKLL-COOH
64106757	原毒素-II W7Q W30L Q3Y (-GP)	673	YCYKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH

64106744	原毒素-II W7Q W30L G18P (-GP)	674	YCQKWMQTCDSERKCCEPMVC RLWCKKKLL-COOH
64106705	原毒素-II W7Q W30L E17L (-GP)	675	YCQKWMQTCDSERKCCLGMVC RLWCKKKLL-COOH
64106718	原毒素-II W7Q W30L E17Q (-GP)	676	YCQKWMQTCDSERKCCQGMV CRLWCKKKLL-COOH
64170171	原毒素-II W7Q W30L E17 麩胺醯基-4-胺基丁 烷(-GP)	677	YCQKWMQTCDSERKCC-(麩胺 醯基-4-胺基丁烷)- GMVCRLWCKKKLL-COOH
64106731	原毒素-II W7Q W30L E12Y (-GP)	678	YCQKWMQTCDSYRKCCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
64159082	原毒素-II W7Q W30L 亮 胺醇(+GP)	679	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGM VCRLWCKKKLL-OH
64151503	原毒素-II W7Q W30L Tet1	680	HLNILSTLWKYRGPYCQKWMQ TCDSERKCCEGMVCRLWCKKK LL-COOH
64151438	原毒素-II W7Q W30L N- 甲基(-GP)	681	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLL-NH-甲基
64151464	原毒素-II W7Q W30L K14F N-甲基(-GP)	682	YCQKWMQTCDSERFCCEGMVC RLWCKKKLL-NH-甲基
64170145	原毒素-II W7Q W30L E12 麩胺醯基-4-胺基丁 烷(-GP)	683	YCQKWMQTCDS-(麩胺醯基-4-胺 基丁烷)- RKCCCEGMVCRLWCKKKLL- COOH
64170132	原毒素-II W7Q W30L D10 天冬醯胺醯基-4-胺 基丁烷(-GP)	684	YCQKWMQTC-(天冬醯胺醯基-4- 胺基丁烷)- SERKCCEGMVCRLWCKKKLL- COOH
64106601	原毒素-II W7Q E17L W30L K14F (-GP)	685	YCQKWMQTCDSERFCCLGMVC RLWCKKKLL-COOH

【0235】 該等變體如上述所表徵。表 21 顯示 IC₅₀ 值及/或阻斷百分比(% blk)（相較於對照樣本的電流抑制%）。Se：標準誤差。

表 21

蛋白質 ID	SEQ ID NO:	Nav1.7					
		TETRA		QP			
		IC ₅₀ (nM)	±	IC ₅₀ (nM)	se	% blk	se
64053366	418					22.1% @ 10 nM	3.5
64053340	419			33.0		29.58% @ 10 nM	4.2
64053236	420					28.0% @ 10 nM	13.2
64053223	421					33.0% @ 10 nM	5.8
64053210	423					41.7% @ 10 nM	6.2
64053301	426			10.7		45.83% @ 10 nM	3.3
64053275	427			4.9		48.69% @ 10 nM	4.1
64053327	428			7.9		51.9% @ 10 nM	2.6
64159108	663			53.5		13.3% @ 10 nM	9.7
64151477	664			400.4		14.4% @ 30 nM	4.8
64053288	665					17.8% @ 10 nM	4.1
64106666	666			36.3		19.6% @ 10 nM	5.4
64159134	667			131.7		21.3% @ 30 nM	3.2
64106575	668			18.1		23.57% @ 10 nM	6.5
64106627	669			32.4		26.3% @ 10 nM	3.0
64106640	670			19.3		26.3% @ 10 nM	4.6
64106653	671			20.4		26.4% @ 10 nM	6.6
64159121	672			44.2		36.1% @ 30 nM	11.2
64106757	673			14.4		37.0% @ 10 nM	2.2
64106744	674			11.1		39.0% @ 10 nM	3.4
64106705	675			8.8		41.6% @ 10 nM	4.3
64106718	676			11.4		43.5% @ 10 nM	5.7
64170171	677			6.2		56.7% @ 10 nM	6.9
64106731	678			3.7		64.3% @ 10 nM	4.9
64159082	679			3.6		65.5% @ 10 nM	8.0
64151503	680			3.6		65.5% @ 10 nM	8.0
64151438	681			2.5		66.2% @ 10 nM	7.1
64151464	682			5.6		67.3% @ 10 nM	8.8
64170145	683			2.2		75.0% @ 10 nM	4.4
64170132	684			1.2		78.4% @ 10 nM	3.7
64106601	685						

實例 10. 63955918 之變體的產製

【0236】 其他 63955918 之變體係經產製，以改善所生成的肽之生物分布。

【0237】 W7 及 W30 取代也經設計於各種家族 3 抑制性半胱胺酸結肽上，以評估由那些突變所授予之改善的選擇性及改善的再折疊性質是否延伸於 Protoxin-II 之外至其他高度同源性肽序列。如 Klint 等人(Toxicon 60:478–491, 2012)所定義之抑制 Nav 通道的家族 3 蜘蛛毒素(NaSpTx)係經選擇為用於在位置 7 併入 Q 及在位置 30 併入 L (編號基於 Seq ID 1) 之支架。這些序列包含 β -捕鳥蛛毒素(theraphotoxin)-Gr1c、 β -捕鳥蛛毒素-Gr1e、 β/κ -捕鳥蛛毒素-Cg2a、 κ -捕鳥蛛毒素-Ps1a、 κ -捕鳥蛛毒素-Ps1b、 κ -捕鳥蛛毒素-Gr2b、 κ -捕鳥蛛毒素-Gr2c、 κ -捕鳥蛛毒素-Gr2d、 κ -捕鳥蛛毒素-Cg2a、 κ -捕鳥蛛毒素-Cg2b、 κ -捕鳥蛛毒素-Ec2c、 β -捕鳥蛛毒素-Gr1d、 β/κ -捕鳥蛛毒素-Pm2a、 κ -捕鳥蛛毒素-Ec2a、及 κ -捕鳥蛛毒素-Ec2b。

【0238】 其他用於突變的家族 3 NaSpTx 支架係經識別於 Arachnoserver (http://__www_arachnoserver_org/__mainMenu_html)。家族 3 毒素之排比係顯示於圖 14。

【0239】 表 22 顯示所設計的變體之序列。

表 22

蛋白質 ID	突變	SEQ ID NO:	蛋白質序列
(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)-原毒素-II-W7Q W30L	在原毒素-II W7Q W30L 的 N-端添加(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)	686	(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)-YCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS-原毒素-II W7Q W30L	在原毒素-II W7Q W30L 的 N-端添加(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS	687	(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS-YCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)-原毒素-II W7Q W30L K14F	在原毒素-II W7Q W30L K14F 的 N-端添加(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)	688	(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-PEG(2)-YCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS-原毒素-II W7Q W30L K14F	在原毒素-II W7Q W30L K14F 的 N-端添加(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS	689	(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))-GGGS-YCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L K14F D10 天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷(-GP)	原毒素-II W7Q W30L K14F D10 天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷(-GP)	690	YCQKWMQTC-(天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷)-SERFCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L G18P N 甲基	原毒素-II W7Q W30L G18P N-甲基	691	YCQKWMQTCDSEKRCCEPMVCRLWCKKKLL-N-Me
原毒素-II W7Q W30L Y1--> 4-溴-Phe	原毒素-II W7Q W30L Y1--> 4-溴-Phe	692	(4-溴-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L W5--> 5-溴-Trp	原毒素-II W7Q W30L W5--> 5-溴-Trp	693	YCQK-(5-溴-L-色胺酸)-CQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L W24--> 5-溴-Trp	原毒素-II W7Q W30L W24--> 5-溴-Trp	694	YCQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRL-(5-溴-L-色胺酸)-CKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L Y1-->4-氯-Phe	原毒素-II W7Q W30L Y1-->4-氯-Phe	695	(4-氯-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCDSEKRCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH

原毒素-II W7Q W30L Y1-->3-氯-Tyr	原毒素-II W7Q W30L Y1-->3-氯-Tyr	696	(3-氯-L-酪胺酸)- CQKWMQTCDSERKCCEG MVCRLWCKKKLL-COOH
β/κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、R20E、 I29W、添加 L30	β/κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、R20E、 I29W、添加 L30	697	YCQKWMQTCDSKRACCE GLECKLWCRKIWL-NH2
β-捕鳥蛛毒素-Gr1c W7Q G30L	β-捕鳥蛛毒素-Gr1c W7Q G30L	698	YCQKWMQTCDSKRKCCE DMVCQLWCKKRLL- COOH
β-捕鳥蛛毒素-Gr1e W7Q W30L	β-捕鳥蛛毒素-Gr1e W7Q W30L	699	YCQKWMQTCDSERKCCE DMVCELWCKKRLL- COOH
β/κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、添加 L30	β/κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、添加 L30	700	YCQKWMQTCDSKRACCE GLRCKLWCRKIIL-COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Ps1a W7Q、添加 L30	κ-捕鳥蛛毒素-Ps1a W7Q、添加 L30	701	YCQKWMQTCDSARKCCE GLVCRLWCKKIIL-COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Ps1b W7Q N30L	κ-捕鳥蛛毒素-Ps1b W7Q N30L	702	YCQKWMQTCDEERKCCE GLVCRLWCKRIILM- COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Gr2b W7Q E30L	κ-捕鳥蛛毒素-Gr2b W7Q E30L	703	YCQKWMQTCDEERKCCE GLVCRLWCKKKILEG- COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Gr2c W7Q E30L	κ-捕鳥蛛毒素-Gr2c W7Q E30L	704	YCQKWMQTCDEERKCCE GLVCRLWCKKKILW- COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Gr2d W7Q R30L	κ-捕鳥蛛毒素-Gr2d W7Q R30L	705	YCQKWMQTCDEERKCCE GLVCRLWCKKKNLVVISG EDTKLPTLKIQLMKSNTD I-COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、添加 L30	κ-捕鳥蛛毒素-Cg2a W7Q、添加 L30	706	YCQKWMQTCDSERKCCE GYVCELWCKYNLL- COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Cg2b W7Q G30L	κ-捕鳥蛛毒素-Cg2b W7Q G30L	707	YCQKWMQTCDSERKCCE GYVCELWCKYNML- COOH
(L-Lys(N-ε-(N-α-棕 櫚醯基-L-γ-麩胺醯 基))-原毒素-II W7Q W30L	在原毒素-II W7Q W30L 的 N-端添加(L- Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯 基-L-γ-麩胺醯基))	708	(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基- L-γ-麩胺醯基))- YCQKWMQTCDSERKCCE GMVCRLWCKKKLL- COOH

原毒素-II W7Q W30L S11-->β-氯-Ala	W7Q W30L S11-->β-氯-Ala	709	YCQKWMQTCD-(β-氯-L-丙胺酸)- ERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L-PEG(2)-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	添加 C-端 PEG(2)-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))之原毒素-II W7Q W30L	710	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-2xPEG-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基)))-COOH
原毒素-II W7Q W30L-GGGGS-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	具有 C-端 GGGGS-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))的原毒素-II W7Q W30L	711	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-GGGGS-(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基)))-COOH
原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe)、(S11-->β-氯-Ala)	原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe)、(S11-->β-氯-Ala)	712	(4-溴-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCD-(β-氯-L-丙胺酸)- ERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe)、(S11-->β-氯-Ala)、(W24-->5-溴-Trp)	原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe)、(S11-->β-氯-Ala)、(W24-->5-溴-Trp)	713	(4-溴-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCD-(β-氯-L-丙胺酸)-ERKCCEGMVCRL-(5-溴-L-色胺酸)-CKKKLL-COOH
WW (S11-->β-氯-Ala)、(W24-->5-溴-Trp)	WW (S11-->β-氯-Ala)、(W24-->5-溴-Trp)	714	YCQKWMQTCD-(β-氯-L-丙胺酸)- ERKCCEGMVCRL-(5-溴-L-色胺酸)-CKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L S11(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	原毒素-II W7Q W30L S11(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	715	YCQKWMQTCD-(Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基)))- ERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L E12(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	原毒素-II W7Q W30L E12(L-Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基))	716	YCQKWMQTCD-(Lys(N-ε-(N-α-棕榈醯基-L-γ-麩胺醯基)))- RKCEGMVCRLWCKKKLL-COOH

WW E17(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))	WW E17(L-Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基))	717	YCQKWMQTCDSEKCC-(Lys(N-ε-(N-α-棕櫚醯基-L-γ-麩胺醯基)))-GMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L D10 L-天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷 E12 L-麩胺醯基-4-胺基丁烷 E17 L-麩胺醯基-4-胺基丁烷	原毒素-II W7Q W30L D10-(L-天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷 E12 L-麩胺醯基-4-胺基丁烷 E17 L-麩胺醯基-4-胺基丁烷	718	YCQKWMQTC-(L-天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷)-S-(L-麩胺醯基-4-胺基丁烷)-RKCC-(L-麩胺醯基-4-胺基丁烷)-GMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe) 、(W5-->5-溴-Trp) (W24-->5-溴-Trp)	原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe) 、(W5-->5-溴-Trp) (W24-->5-溴-Trp)	719	(4-溴-L-苯丙胺酸)-CQK-(5-溴-L-色胺酸)-MQTCDSEKCCCEGMVCRL-(5-溴-L-色胺酸)-CKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe) 、(W24-->5-溴-Trp)	原毒素-II W7Q W30L (Y1-->4-溴-Phe) 、(W24-->5-溴-Trp)	720	(4-溴-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRL-(5-溴色胺酸)-CKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,4-二-氯-Phe	原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,4-二-氯-Phe	721	(3,4-二氯-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,5-二-溴-Tyr	原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,5-二-溴-Tyr	722	(3,5-二溴-L-酪胺酸)-CQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,4,5-三-氟-Phe	原毒素-II W7Q W30L Y1-->3,4,5-三-氟-Phe	723	(3,4,5-三氟-L-苯丙胺酸)-CQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
添加 N-端 L-氰基-β-丙胺酸之原毒素-II W7Q W30L	添加 N-端 L-氰基-β-丙胺酸之原毒素-II W7Q W30L	724	(L-氰基-β-丙胺酸)-YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
添加 N-端 L-丙炔基甘胺酸之原毒素-II W7Q W30L	添加 N-端 L-丙炔基甘胺酸之原毒素-II W7Q W30L	725	(丙炔基甘胺酸)-YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH

添加 N-端 L-正纈胺酸之原毒素-II W7Q W30L	添加 N-端 L-正纈胺酸之原毒素-II W7Q W30L	726	(L-正纈胺酸)- YCQKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKLL- COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Ec2c W7Q、添加 L30	κ-捕鳥蛛毒素-Ec2c W7Q、添加 L30	727	YCQFKMQTCDSEKCCCE DMVCRLWCKLNLL- COOH
β-捕鳥蛛毒素-Gr1d W7Q G30L	β-捕鳥蛛毒素-Gr1d W7Q G30L	728	YCQKWLQTCDSERKCCCE DMVCRLWCKKRLL- COOH
β/κ-捕鳥蛛毒素-Pm2a W7Q、添加 L30	β/κ-捕鳥蛛毒素-Pm2a W7Q、添加 L30	729	YCQEFLQTCDEERKCCGD MVCRLWCKKRLL-COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Ec2a W7Q、添加 L30	κ-捕鳥蛛毒素-Ec2a W7Q、添加 L30	730	YCQKFLQTCDTERKCCED MVCELWCKLEKL-COOH
κ-捕鳥蛛毒素-Ec2b W7Q、添加 L30	κ-捕鳥蛛毒素-Ec2b W7Q、添加 L30	731	YCQKFLQTCDTERKCCED MVCELWCKYKEL-COOH
原毒素-II WQ W30L E12Y N-甲基	W7Q W30L E12Y N-甲基	732	YCQKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKLL-N-Me
原毒素-II W7Q W30L Q3Y N-甲基	W7Q W30L Q3Y N-甲基	733	YCYKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKLL-N-Me
原毒素-II W7Q W30Y	W7Q W30Y	734	YCQKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKLY- COOH
原毒素-II W7Q W30F	W7Q W30F	735	YCQKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKLF- COOH
原毒素-II W7Q W30 正纈胺酸	W7Q W30 正纈胺酸	736	YCQKWMQTCDSEKCCCE GMVCRLWCKKKL-(L-正 纈胺酸)-COOH

【0240】 併入非天然胺基酸所生成的變體係藉由標準固相肽合成及氧化再折疊產製。

【0241】 具有附接 peg 基團的變體係經由標準化學接合方法產製。

【0242】 所生成的變體係在如實例 3 所述之 FLIPR Tetra 及 QPatch 檢定法中測試其抑制 Nav1.7 的能力。

【0243】 所產製的變體係使用如實例 3 所述之方法測試其選擇性。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> 健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 原毒素-II變體及使用方法

<130> JBI5065USPSP

<140>

<141>

<160> 407

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 1

Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys Cys Cys

1

5

10

15

Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20

25

30

<210> 2

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 2

Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys

1

5

10

15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20

25

30

<210> 3

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 3

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys

1

5

10

15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 4
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 4
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 5
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 5
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 6
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 6
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 7
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 7
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 8
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 8
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 9
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 9
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 10
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223>人工序列說明：合成多肽

<400> 10
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

105136-序列表

20 25 30

<210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 11
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 12
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 12
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 13
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 13
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 14
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 14
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 15
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 15
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 16
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 16
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 17
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 17
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 18
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 18
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 19
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 19
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 20
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 20
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 21
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 21
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys

105136-序列表

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 22
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 22
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 23
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 24
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 24
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 25
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 25

Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 26

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 26

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 27

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 27

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 28

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 28

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 29
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 29
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 30
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 30
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 31
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 31
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 32
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 32

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 33

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 33

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 34

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 34

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 35

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 35

105136-序列表

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 36
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 36
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 37
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 37
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 38
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 38
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

<210> 39
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 39
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 40
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 40
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 41
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 41
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 42
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 42
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 43
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 43
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 44
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 44
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 45
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 45
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 46
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 46
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Phe Lys Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 47
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 47
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 48
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 48
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 49
<211> 32

105136-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 49
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 50
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 50
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 51
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 51
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 52
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 52
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 53
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 53
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 54
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 54
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 55
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 55
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

<210> 56
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 56
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 57
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 57
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 58
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 58
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 59
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 59
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 60
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 60
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 61
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 61
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 62
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 62
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 63
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 63
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 64
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 64
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 65
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 65
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 66

105136-序列表

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 66
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 67
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 67
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 68
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 68
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 69
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 69
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 70
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 70
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 71
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 71
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 72
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 72
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

105136-序列表

20 25 30

<210> 73
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 73
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 74
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 74
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 75
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 75
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 76
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 77
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 77
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 78
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 78
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 79
<211> 1977
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 79
Met Ala Met Leu Pro Pro Gly Pro Gln Ser Phe Val His Phe Thr
1 5 10 15

Lys Gln Ser Leu Ala Leu Ile Glu Gln Arg Ile Ala Glu Arg Lys Ser

105136-序列表

20 25 30

Lys Glu Pro Lys Glu Glu Lys Lys Asp Asp Asp Glu Glu Ala Pro Lys
35 40 45

Pro Ser Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Gln Leu Pro Phe Ile Tyr Gly
50 55 60

Asp Ile Pro Pro Gly Met Val Ser Glu Pro Leu Glu Asp Leu Asp Pro
65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Asp Lys Lys Thr Phe Ile Val Leu Asn Lys Gly Lys Thr
85 90 95

Ile Phe Arg Phe Asn Ala Thr Pro Ala Leu Tyr Met Leu Ser Pro Phe
100 105 110

Ser Pro Leu Arg Arg Ile Ser Ile Lys Ile Leu Val His Ser Leu Phe
115 120 125

Ser Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn Cys Ile Phe Met Thr
130 135 140

Met Asn Asn Pro Pro Asp Trp Thr Lys Asn Val Glu Tyr Thr Phe Thr
145 150 155 160

Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Val Lys Ile Leu Ala Arg Gly Phe
165 170 175

Cys Val Gly Glu Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro Trp Asn Trp Leu Asp
180 185 190

Phe Val Val Ile Val Phe Ala Tyr Leu Thr Glu Phe Val Asn Leu Gly
195 200 205

Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu Arg Ala Leu Lys Thr
210 215 220

Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile Val Gly Ala Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile Leu Thr Val Phe Cys Leu
245 250 255

Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe Met Gly Asn Leu Lys
260 265 270

105136-序列表

His Lys Cys Phe Arg Asn Ser Leu Glu Asn Asn Glu Thr Leu Glu Ser
275 280 285

Ile Met Asn Thr Leu Glu Ser Glu Glu Asp Phe Arg Lys Tyr Phe Tyr
290 295 300

Tyr Leu Glu Gly Ser Lys Asp Ala Leu Leu Cys Gly Phe Ser Thr Asp
305 310 315 320

Ser Gly Gln Cys Pro Glu Gly Tyr Thr Cys Val Lys Ile Gly Arg Asn
325 330 335

Pro Asp Tyr Gly Tyr Thr Ser Phe Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu
340 345 350

Ala Leu Phe Arg Leu Met Thr Gln Asp Tyr Trp Glu Asn Leu Tyr Gln
355 360 365

Gln Thr Leu Arg Ala Ala Gly Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Val
370 375 380

Val Ile Phe Leu Gly Ser Phe Tyr Leu Ile Asn Leu Ile Leu Ala Val
385 390 395 400

Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu Gln Asn Gln Ala Asn Ile Glu Glu Ala
405 410 415

Lys Gln Lys Glu Leu Glu Phe Gln Gln Met Leu Asp Arg Leu Lys Lys
420 425 430

Glu Gln Glu Glu Ala Glu Ala Ile Ala Ala Ala Ala Glu Tyr Thr
435 440 445

Ser Ile Arg Arg Ser Arg Ile Met Gly Leu Ser Glu Ser Ser Ser Glu
450 455 460

Thr Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg Arg Asn Arg Arg
465 470 475 480

Lys Lys Lys Asn Gln Lys Lys Leu Ser Ser Gly Glu Glu Lys Gly Asp
485 490 495

Ala Glu Lys Leu Ser Lys Ser Glu Ser Glu Asp Ser Ile Arg Arg Lys
500 505 510

105136-序列表

Ser Phe His Leu Gly Val Glu Gly His Arg Arg Ala His Glu Lys Arg
515 520 525

Leu Ser Thr Pro Asn Gln Ser Pro Leu Ser Ile Arg Gly Ser Leu Phe
530 535 540

Ser Ala Arg Arg Ser Ser Arg Thr Ser Leu Phe Ser Phe Lys Gly Arg
545 550 555 560

Gly Arg Asp Ile Gly Ser Glu Thr Glu Phe Ala Asp Asp Glu His Ser
565 570 575

Ile Phe Gly Asp Asn Glu Ser Arg Arg Gly Ser Leu Phe Val Pro His
580 585 590

Arg Pro Gln Glu Arg Arg Ser Ser Asn Ile Ser Gln Ala Ser Arg Ser
595 600 605

Pro Pro Met Leu Pro Val Asn Gly Lys Met His Ser Ala Val Asp Cys
610 615 620

Asn Gly Val Val Ser Leu Val Asp Gly Arg Ser Ala Leu Met Leu Pro
625 630 635 640

Asn Gly Gln Leu Leu Pro Glu Gly Thr Thr Asn Gln Ile His Lys Lys
645 650 655

Arg Arg Cys Ser Ser Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Met Leu Asn Asp Pro
660 665 670

Asn Leu Arg Gln Arg Ala Met Ser Arg Ala Ser Ile Leu Thr Asn Thr
675 680 685

Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg Gln Lys Cys Pro Pro Trp Trp Tyr
690 695 700

Arg Phe Ala His Lys Phe Leu Ile Trp Asn Cys Ser Pro Tyr Trp Ile
705 710 715 720

Lys Phe Lys Lys Cys Ile Tyr Phe Ile Val Met Asp Pro Phe Val Asp
725 730 735

Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Met
740 745 750

105136-序列表

Glu His His Pro Met Thr Glu Glu Phe Lys Asn Val Leu Ala Ile Gly
755 760 765

Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Ala Ala Glu Met Val Leu Lys Leu
770 775 780

Ile Ala Met Asp Pro Tyr Glu Tyr Phe Gln Val Gly Trp Asn Ile Phe
785 790 795 800

Asp Ser Leu Ile Val Thr Leu Ser Leu Val Glu Leu Phe Leu Ala Asp
805 810 815

Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe
820 825 830

Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu Ile Lys Ile Ile
835 840 845

Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile
850 855 860

Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Ser
865 870 875 880

Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys Ile Asn Asp Asp Cys Thr Leu Pro Arg
885 890 895

Trp His Met Asn Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile Val Phe Arg Val
900 905 910

Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ala
915 920 925

Gly Gln Ala Met Cys Leu Ile Val Tyr Met Met Val Met Val Ile Gly
930 935 940

Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Ser Ser Phe
945 950 955 960

Ser Ser Asp Asn Leu Thr Ala Ile Glu Glu Asp Pro Asp Ala Asn Asn
965 970 975

Leu Gln Ile Ala Val Thr Arg Ile Lys Lys Gly Ile Asn Tyr Val Lys
980 985 990

Gln Thr Leu Arg Glu Phe Ile Leu Lys Ala Phe Ser Lys Lys Pro Lys

105136-序列表

995	1000	1005
Ile Ser Arg Glu Ile Arg Gln Ala Glu Asp Leu Asn Thr Lys Lys		
1010	1015	1020
Glu Asn Tyr Ile Ser Asn His Thr Leu Ala Glu Met Ser Lys Gly		
1025	1030	1035
His Asn Phe Leu Lys Glu Lys Asp Lys Ile Ser Gly Phe Gly Ser		
1040	1045	1050
Ser Val Asp Lys His Leu Met Glu Asp Ser Asp Gly Gln Ser Phe		
1055	1060	1065
Ile His Asn Pro Ser Leu Thr Val Thr Val Pro Ile Ala Pro Gly		
1070	1075	1080
Glu Ser Asp Leu Glu Asn Met Asn Ala Glu Glu Leu Ser Ser Asp		
1085	1090	1095
Ser Asp Ser Glu Tyr Ser Lys Val Arg Leu Asn Arg Ser Ser Ser		
1100	1105	1110
Ser Glu Cys Ser Thr Val Asp Asn Pro Leu Pro Gly Glu Gly Glu		
1115	1120	1125
Glu Ala Glu Ala Glu Pro Met Asn Ser Asp Glu Pro Glu Ala Cys		
1130	1135	1140
Phe Thr Asp Gly Cys Val Arg Arg Phe Ser Cys Cys Gln Val Asn		
1145	1150	1155
Ile Glu Ser Gly Lys Gly Lys Ile Trp Trp Asn Ile Arg Lys Thr		
1160	1165	1170
Cys Tyr Lys Ile Val Glu His Ser Trp Phe Glu Ser Phe Ile Val		
1175	1180	1185
Leu Met Ile Leu Leu Ser Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile		
1190	1195	1200
Tyr Ile Glu Arg Lys Lys Thr Ile Lys Ile Ile Leu Glu Tyr Ala		
1205	1210	1215
Asp Lys Ile Phe Thr Tyr Ile Phe Ile Leu Glu Met Leu Leu Lys		
1220	1225	1230

105136-序列表

Trp Ile Ala Tyr Gly Tyr Lys Thr Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys
1235 1240 1245

Trp Leu Asp Phe Leu Ile Val Asp Val Ser Leu Val Thr Leu Val
1250 1255 1260

Ala Asn Thr Leu Gly Tyr Ser Asp Leu Gly Pro Ile Lys Ser Leu
1265 1270 1275

Arg Thr Leu Arg Ala Leu Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe
1280 1285 1290

Glu Gly Met Arg Val Val Val Asn Ala Leu Ile Gly Ala Ile Pro
1295 1300 1305

Ser Ile Met Asn Val Leu Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile
1310 1315 1320

Phe Ser Ile Met Gly Val Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Tyr Glu
1325 1330 1335

Cys Ile Asn Thr Thr Asp Gly Ser Arg Phe Pro Ala Ser Gln Val
1340 1345 1350

Pro Asn Arg Ser Glu Cys Phe Ala Leu Met Asn Val Ser Gln Asn
1355 1360 1365

Val Arg Trp Lys Asn Leu Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Leu
1370 1375 1380

Gly Tyr Leu Ser Leu Leu Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Thr
1385 1390 1395

Ile Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Val Asn Val Asp Lys Gln
1400 1405 1410

Pro Lys Tyr Glu Tyr Ser Leu Tyr Met Tyr Ile Tyr Phe Val Val
1415 1420 1425

Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly
1430 1435 1440

Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly
1445 1450 1455

105136-序列表

Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala
1460 1465 1470

Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg
1475 1480 1485

Pro Gly Asn Lys Ile Gln Gly Cys Ile Phe Asp Leu Val Thr Asn
1490 1495 1500

Gln Ala Phe Asp Ile Ser Ile Met Val Leu Ile Cys Leu Asn Met
1505 1510 1515

Val Thr Met Met Val Glu Lys Glu Gly Gln Ser Gln His Met Thr
1520 1525 1530

Glu Val Leu Tyr Trp Ile Asn Val Val Phe Ile Ile Leu Phe Thr
1535 1540 1545

Gly Glu Cys Val Leu Lys Leu Ile Ser Leu Arg His Tyr Tyr Phe
1550 1555 1560

Thr Val Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val Ile Ile Ser
1565 1570 1575

Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Asp Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Val
1580 1585 1590

Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg
1595 1600 1605

Ile Leu Arg Leu Val Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg Thr Leu Leu
1610 1615 1620

Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn Ile Gly Leu
1625 1630 1635

Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Tyr Ala Ile Phe Gly Met Ser
1640 1645 1650

Asn Phe Ala Tyr Val Lys Lys Glu Asp Gly Ile Asn Asp Met Phe
1655 1660 1665

Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu Phe Gln Ile
1670 1675 1680

105136-序列表

Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Ala Pro Ile Leu Asn
1685 1690 1695

Ser Lys Pro Pro Asp Cys Asp Pro Lys Lys Val His Pro Gly Ser
1700 1705 1710

Ser Val Glu Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile Phe Tyr
1715 1720 1725

Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Val Val Val Asn Met
1730 1735 1740

Tyr Ile Ala Val Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr Glu Glu
1745 1750 1755

Ser Thr Glu Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Met Phe Tyr Glu
1760 1765 1770

Val Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile Glu Phe
1775 1780 1785

Ser Lys Leu Ser Asp Phe Ala Ala Ala Leu Asp Pro Pro Leu Leu
1790 1795 1800

Ile Ala Lys Pro Asn Lys Val Gln Leu Ile Ala Met Asp Leu Pro
1805 1810 1815

Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu Phe Ala
1820 1825 1830

Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Glu Ser Gly Glu Met Asp Ser Leu
1835 1840 1845

Arg Ser Gln Met Glu Glu Arg Phe Met Ser Ala Asn Pro Ser Lys
1850 1855 1860

Val Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Lys Arg Lys Gln Glu
1865 1870 1875

Asp Val Ser Ala Thr Val Ile Gln Arg Ala Tyr Arg Arg Tyr Arg
1880 1885 1890

Leu Arg Gln Asn Val Lys Asn Ile Ser Ser Ile Tyr Ile Lys Asp
1895 1900 1905

Gly Asp Arg Asp Asp Asp Leu Leu Asn Lys Lys Asp Met Ala Phe

105136-序列表

1910 1915 1920

Asp Asn Val Asn Glu Asn Ser Ser Pro Glu Lys Thr Asp Ala Thr
1925 1930 1935

Ser Ser Thr Thr Ser Pro Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro
1940 1945 1950

Asp Lys Glu Lys Tyr Glu Gln Asp Arg Thr Glu Lys Glu Asp Lys
1955 1960 1965

Gly Lys Asp Ser Lys Glu Ser Lys Lys
1970 1975

<210> 80
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 80
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 81
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 81
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 82
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 82
Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 83
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 83
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

105136-序列表

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

105136-序列表

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

105136-序列表

<210> 84
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 84	
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcgccg cccaaagtat acaggccggg	60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttaaggac	120
ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgctt tcgccagta cctgcagcag	180
tggcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggatga ccgagttcgc caagacctgc	240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag	300
ctgtgcaccg tggccacctt gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag	360
caggagcccc agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc	420
cggttggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc	480
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cggccccgag	540
ctgtgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccac	600
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgaggggcaa ggccagcagc	660
gccaaagcag ggctgaagtg cgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc	720
tgggcccgtg cccggctgag ccagcggttc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag	780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgcctgc acggcgacct gctggagtgc	840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg	960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag	1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag	1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac	1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgc gccgaccccc acgagtgcta cgccaagggtg	1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag	1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag	1320
aagggtgccc aggtgagcac cccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaagggtg	1380
ggcagcaagt gctgcaagca cccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg	1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga ccccgtgag cgaccgggtg	1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcgccct gcttcagcgc cctggaggtg	1560

105136-序列表

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttgccgcc 1740
ttcgtggaga agtgctgcaa gggcgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca gggcgccctg ggcctgggca gcggcgggcg cggcagcggc 1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtga ggagggggat ccctcgaggt cctcttcag 1920
ggaccacagt gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980
ttcgtgtgtc gcctgtgtg taaaaagaag ttgtgtga 2019

<210> 85
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 85
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

105136-序列表

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
 275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
 290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
 325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
 340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
 355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
 370 375 380

105136-序列表

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

105136-序列表

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 86
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 86
atggccttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaactcaa ggcctggtg ctgacgcct tcgccagta cctgcagcag 180
tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcg caagacctgc 240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acacctgtt cggcgacaag 300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360
caggagcccg agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420
cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tcacgacaa cgaggagacc 480
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctactteta cgccccgag 540
ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccac 600
aaggccgcct gctgctgcc caagctggag gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660
gccaagcagc ggctgaagtg gcgcagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc 720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcgggtc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag 780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gactgctgcc acggcgacct gctggagtgc 840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc 900
aagctgaagg agtgctgcca gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg 960
gagaacgacg agatcccgcg cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag 1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag 1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

105136-序列表

ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgcc tgctggtgcg gtacaccaag 1320
aaggtgcccc aggtgagcac cccaccctg gtggaggatga gccggaacct gggcaaggtg 1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg caccagaaga ccccgtagag cgaccgggtg 1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcgccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560
gacgagacct acgtgcccac ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcaccctga gcgagaagga gggcgagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaagggcac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcgcgggcgg cggcagcggc 1860
ggcgggcgat ctggtggagg tggcagtga ggaggggat ccctcgaggt cctcttcag 1920
ggaccacggt gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgcc agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980
ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaagaag ttgtgtga 2019

<210> 87
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 87
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

105136-序列表

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

105136-序列表

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu

105136-序列表

580	585	590	
Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala			
595	600	605	
Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
610	615	620	
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln			
625	630	635	640
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys			
645	650	655	
Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp			
660	665	670	
<210> 88			
<211> 2019			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸			
<400> 88			
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg	60		
agccaccacc accaccacca cgacgccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac	120		
ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgctt tcgccagta cctgcagcag	180		
tggcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc	240		
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag	300		
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag	360		
caggagcccc agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaacct caacctgccc	420		
cggctggtgc ggcccagagt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc	480		
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag	540		
ctgtgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac	600		
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc	660		
gccaaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttaaggcc	720		
tgggccgtgg cccggctgag ccagcggttc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag	780		
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgtgcc acggcgacct gctggagtgc	840		
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900		

105136-序列表

aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgagggtg 960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag 1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag 1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgcccgc gccgaccccc acgagtgcta cgccaagggtg 1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260
ctgttcgagc agctgggcca gtacaagttc cagaacgccc tgctgggtgc gtaccaag 1320
aagtgcccc aggtgagcac cccaccctg gtggagggtga gccggaacct gggcaagggtg 1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga ccccggtgag cgaccgggtg 1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcgccct gcttcagcg cctggagggtg 1560
gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgcctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga ctgcgccgc 1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgcccctg ggctgggca gcggcgggcg cggcagcggc 1860
ggcgggcggt ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctcttcag 1920
ggaccaagct gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980
ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 89
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

<400> 89
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

105136-序列表

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

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

105136-序列表

290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

105136-序列表

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
 595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
 645 650 655

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 660 665 670

<210> 90
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 90
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gtcaaggac 120

ctgggcgagg agaactcaa ggccttggtg ctgatcgctt tcgccagta cctgcagcag 180

tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccacctt ggggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccc agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccagagt ggacgtgatg tgcaccgcct tcacgacaa cgaggagacc 480

ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag 540

105136-序列表

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgccg ggccgcccgc	600
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc	660
gccaaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc	720
tgggcccgtgg cccggctgag ccagcgggtc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag	780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgtgcc acggcgacct gctggagtgc	840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg	960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag	1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag	1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgtgc tgcggctggc caagacctac	1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgcccgc gccgaccccc acgagtgcta cgccaagggtg	1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag	1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtaccaac	1320
aaggtgcccc aggtgagcac cccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaagggtg	1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg	1440
agcgtgggtc tgaaccagct gtgcgtgctg caccgagaaga ccccgtagag cgaccgggtg	1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg	1560
gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc	1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg	1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttgccgcc	1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag	1800
aagctgggtg ccgccagcca ggccgcccct ggctgggca gcggcggcgg cggcagcggc	1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat cctcagagt cctcttcag	1920
ggaccaagct gccagaagtg gttctggaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc	1980
ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga	2019

<210> 91
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 91
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser

105136-序列表

1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
 20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
 35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
 50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
 85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 245 250 255

105136-序列表

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

105136-序列表

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 92
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 92
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgctt tcgccagta cctgcagcag 180
tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

105136-序列表

gtggccgacg agagcgccga gaactgacgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag	300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag	360
caggagcccc agcgggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc	420
cggctggtgc ggcccaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc	480
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag	540
ctgtgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac	600
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc	660
gccaaagcagc ggtgaagtg cgccagcctg cagaagtgc gcgagcgggc cttcaaggcc	720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcggtc cccaaggccg agtgcgccga ggtgagcaag	780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtctgcc acggcgacct gctggagtgc	840
gccgacgacc ggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg	960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgcc agcctggccg ccgacttctg ggagagcaag	1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgtcc tgggcatgtt cctgtacgag	1080
tacggccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac	1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgacccc acgagtgcta cgccaagggtg	1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag	1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagtc cagaacgcc tgctggtgcg gtacaccaag	1320
aagggtgccc aggtgagcac cccaccctg gtggagggtga gccggaacct gggcaagggtg	1380
ggcagcaagt gctgcaagca cccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg	1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cagcagaaga ccccgtagag cgaccgggtg	1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggagggtg	1560
gacgagacct acgtgcccga ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc	1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg	1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc	1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gttcgccga ggagggaag	1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggctgggca gcggcggcgg cggcagcggc	1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtga ggagggggat ccctcaggt cctctttcag	1920
ggaccaagct gccagaagtg gttctggacc tgcgacgcc agcgggaagt ctgcgagggc	1980
ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga	2019

105136-序列表

<210> 93
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 93
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
 20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
 35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
 50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
 85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 195 200 205

105136-序列表

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

105136-序列表

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 94
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 94	
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg	60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac	120
ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgacgcct tcgccagta cctgcagcag	180
tgcccttcg aggaccagt gaagctggtg aacgaggatg ccgagttcgc caagacctgc	240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acacctgtt cggcgacaag	300
ctgtgcaccg tggccacct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag	360
caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaacc caacctgccc	420
cggctggtgc ggcccaggt ggacgtgatg tgaccgcct tcacgacaa cgaggagacc	480
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag	540
ctgtgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac	600
aaggccgcct gctgtctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc	660
gccaaagcagc ggctgaagt gcgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc	720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcgggtc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag	780
ctggtgaccg acctgacaa ggtgcacacc gagtgtctgc acggcgacct gctggagtgc	840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg	960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag	1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag	1080
tacggccggc ggcaccccg ctagacgtg gtgctgtctg tcgggctggc caagacctac	1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgcccgc gccgacccc acgagtgtta cgccaagggtg	1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag	1260
ctgttcgagc agctggcgga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag	1320
aaggtgcccc aggtgagcac cccaccctg gtggaggatg gccggaacct gggcaagggtg	1380
ggcagcaagt gctgcaagca cccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg	1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtctg cacgagaaga ccccgtag cgaccgggtg	1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggagggtg	1560
gacgagacct acgtgcccga ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc	1620
tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccttggg ggagctggtg	1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc	1740

105136-序列表

ttcgtggaga agtgtgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800
aagctggttg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctcttcag 1920
ggaccacggt gccagaagtg gttccagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcaaggc 1980
ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtgtga 2019

<210> 95
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

<400> 95
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

105136-序列表

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys

105136-序列表

405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
645 650 655

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Met Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 96
<211> 1959
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 96
gggagccacc accaccacca ccacgacgcc cacaagagcg aggtggccca ccggttcaag 60
gacctgggcg aggagaactt caaggccctg gtgctgatcg ccttcgccca gtacctgcag 120
cagtggccct tcgaggacca cgtgaagctg gtgaacgagg tgaccgagtt cgccaagacc 180
tgcgtggccg acgagagcgc cgagaactgc gacaagagcc tgcacaccct gttcggcgac 240
aagctgtgca ccgtggccac cctgcgggag acctacggcg agatggccga ctgctgcgcc 300
aagcaggagc ccgagcggaa cgagtgttc ctgcagcaca aggacgaca ccccaacctg 360
ccccggctgg tgcggcccga ggtggacgtg atgtgcaccg ccttcacga caacgaggag 420
accttctga agaagtacct gtacgagatc gcccggcggc acccctactt ctacgcccc 480
gagctgctgt tcttcgcaa gcggtacaag gccgccttca ccgagtgtg ccaggccgcc 540
gacaaggccg cctgcctgt gccaagctg gacgagctgc gggacgagg caaggccagc 600
agcgccaagc agcggctgaa gtgcgccagc ctgcagaagt tcggcgagcg ggccttcaag 660
gcctgggccc tggccggct gagccagcgg tccccaaagg ccgagttcgc cgaggtgagc 720
aagctggtga ccgacctgac caaggtgcac accgagtgt gccacggcga cctgctggag 780
tgcgccgacg accgggcccga cctggccaag tacatctgcg agaaccagga cagcatcagc 840
agcaagctga aggagtgtg cgagaagccc ctgctggaga agagccactg catgcccag 900
gtggagaacg acgagatgcc cgccgacctg ccagcctgg ccgccgactt ctgagagagc 960
aaggacgtgt gcaagaacta cgccgaggcc aaggacgtgt tctgggcat gttcctgtac 1020
gagtacccc ggcggcaccc cgactacagc gtggtgctgc tgctcggtt ggccaagacc 1080
tacgagacca ccctggagaa gtgctgcgcc gccccgacc cccacgagt ctacgccaag 1140
gtgttcgacg agttcaagcc cctggtggag gagccccaga acctgatcaa gcagaactgc 1200
gagctgttcg agcagctggg cgagtacaag ttccagaac ccctgctgtt gcggtacacc 1260
aagaaggtgc ccagggtgag cccccccacc ctggtggagg tgagccggaa cctgggcaag 1320
gtgggcagca agtctgcaa gcaccccgag gccaagcgga tgccctgcgc cgaggactac 1380

105136-序列表

ctgagcgtgg tgctgaacca gctgtgcgtg ctgcacgaga agacccccgt gagcgaccgg 1440
gtgaccaagt gctgcaccga gagcctggtg aaccggcggc cctgcttcag cgccctggag 1500
gtggacgaga cctacgtgcc caaggagttc aacgccgaga ccttcacott ccacgccgac 1560
atctgcaccc tgagcgagaa ggagcggcag atcaagaagc agaccgccct ggtggagctg 1620
gtgaagcaca agccaaggc caccaaggag cagctgaagg ccgtgatgga cgacttcgcc 1680
gccttcgtgg agaagtgtg caaggccgac gacaaggaga cctgcttcgc cgaggagggc 1740
aagaagctgg tggccgccag ccaggccgcc ctgggcctgg gcagcggcgg cggcggcagc 1800
ggcggcggcg gatctggtgg aggtggcagt ggaggagggg gatccctcga ggtcctcttt 1860
caggggaccac agtgccagaa gtggttcag acatgcgaca gcgagcgcaa gtgctcgaa 1920
ggcatggtgt gtcgcctgtg gtgtaaaaag aagttgtg 1959

<210> 97
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成G

<400> 97
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

105136-序列表

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

105136-序列表

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

105136-序列表

610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 98
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 98
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaactcaa ggccctggtg ctgatcgctt tgcgccagta cctgcagcag 180
tgccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360
caggagcccc agcggaacga gtgcttctcg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420
cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480
ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag 540
ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccac 600
aaggccgcct gctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgaggggcaa ggccagcagc 660
gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc 720
tgggcccgtg cccggctgag ccagcgggtc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag 780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gactgctgcc acggcgacct gctggagtgc 840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc 900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg 960
gagaacgacg agatccccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag 1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag 1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

105136-序列表

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaagggtg 1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320
aagggtcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaagggtg 1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccagggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560
gacgagacct acgtgcccaa ggagttaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740
ttctgggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggccctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtga ggagggggat ccctcgaggt cctcttcag 1920
ggaccagcct gccagaagtg gttccagacc tgcgacgcg agcgggaagtg ctgcgagggc 1980
ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga 2019

<210> 99
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 99
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

105136-序列表

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe

105136-序列表

325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

105136-序列表

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 100
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 100
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaactcaa ggccctggtg ctgatcgctt tgcgccagta cctgcagcag 180
tgccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgcacaag 300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360
caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420
cggctggtgc ggcccagagt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480
ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag 540
ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccac 600
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgaggggcaa ggccagcagc 660
gccaaagcag ggctgaagtg cgccagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttaaggcc 720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcggttc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag 780

105136-序列表

ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgtctgcc acggcgacct gctggagtgc 840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc 900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg 960
gagaacgacg agatccccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag 1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag 1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgtctg tgcggctggc caagacctac 1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320
aaggtgcccc aggtgagcac cccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcgatgc cctgcgccga ggactacctg 1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga ccccgtagag cgaccgggtg 1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560
gacgagacct acgtgcccga ggagttcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740
ttctggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggccctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860
ggcggcggtat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920
ggaccacagt gccagaagtg gttccagacc tgcgacagcg agcggaagtg ctgcgagggc 1980
ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga 2019

<210> 101
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

<400> 101
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala

105136-序列表

35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

105136-序列表

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

105136-序列表

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 102
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 102
atggcttggg tgtggacctt gctattctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaactcaa ggccctggtg ctgatcgctt tcgccagta cctgcagcag 180
tgcccccttg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360
caggagcccc agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420
cggctggtgc ggcccagagt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

105136-序列表

ttctgaaga agtacctgta cgagatgcc cggcggcacc cctacttcta cgtccccgag 540
ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccac 600
aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660
gccaaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg cagaagtctg gcgagcgggc cttcaaggcc 720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcgggtc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag 780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgctgcc acggcgacct gctggagtgc 840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc 900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg 960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttctg ggagagcaag 1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag 1080
tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140
gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagtc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320
aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggtatc cctgcgccga ggactacctg 1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga ccccgtgag cgaccgggtg 1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560
gacgagacct acgtgcccaa ggagtcaac gccgagacct tcacctcca cgccgacatc 1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgcctggt ggagctggtg 1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggat cctcgaggt cctctttcag 1920
ggaccaagct gccagaagtg gttccagaca tgcgacagcg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980
ttagtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 103
<211> 672
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

105136-序列表

<400> 103
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
 20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala
 35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
 50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
 85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
 195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

105136-序列表

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

105136-序列表

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
610 615 620

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Val Leu Phe Gln
625 630 635 640

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
645 650 655

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
660 665 670

<210> 104
<211> 2019
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 104
atggcctggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgccccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

105136-序列表

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgctt tgcgccagta cctgcagcag	180
tgcaccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgagggtg ccgagttcgc caagacctgc	240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acacctgtt cggcgacaag	300
ctgtgcaccg tggccacctt gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag	360
caggagcccc agcggaacga gtgcttctg cagcacaagg acgacaacct caacctgccc	420
cggtctgtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc	480
ttctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag	540
ctgtgttct tgcceaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgcccgc	600
aaggccgcct gcctgtctcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc	660
gccaaagcag ggctgaagtg gcgcagcctg cagaagttcg gcgagcgggc cttcaaggcc	720
tgggccgtgg cccggctgag ccagcggttc cccaaggccg agttcgccga ggtgagcaag	780
ctggtgaccg acctgaccaa ggtgcacacc gagtgctgcc acggcgacct gctggagtgc	840
gccgacgacc gggccgacct ggccaagtac atctgcgaga accaggacag catcagcagc	900
aagctgaagg agtgctgcga gaagcccctg ctggagaaga gccactgcat cgccgaggtg	960
gagaacgacg agatgcccgc cgacctgccc agcctggccg ccgacttcgt ggagagcaag	1020
gacgtgtgca agaactacgc cgaggccaag gacgtgttcc tgggcatgtt cctgtacgag	1080
tacggccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac	1140
gagaccacct tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaagggtg	1200
ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag cccagaacc tgatcaagca gaactgcgag	1260
ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag	1320
aaggtgcccc aggtgagcac cccacacctg gtggagggtg gccggaacct gggcaagggtg	1380
ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg	1440
agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cagcagaaga ccccgtgag cgaccgggtg	1500
accaagtgtc gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggagggtg	1560
gacgagacct acgtgccccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc	1620
tgcacctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg	1680
aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc	1740
ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag	1800
aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcttggca gcggcgggcg cggcagcggc	1860
ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggat ccctcgaggt cctctttcag	1920
ggaccacagt gccagaagtg gatgcagacc tgcgaccggg agcggaagt ctgcgagggc	1980

105136-序列表

ttcgtgtgca ccctgtgggtg ccggaagaag ctgtgggtga 2019

<210> 105
<211> 2016
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 105
Met Ala Asn Phe Leu Leu Pro Arg Gly Thr Ser Ser Phe Arg Arg Phe
1 5 10 15

Thr Arg Glu Ser Leu Ala Ala Ile Glu Lys Arg Met Ala Glu Lys Gln
20 25 30

Ala Arg Gly Ser Thr Thr Leu Gln Glu Ser Arg Glu Gly Leu Pro Glu
35 40 45

Glu Glu Ala Pro Arg Pro Gln Leu Asp Leu Gln Ala Ser Lys Lys Leu
50 55 60

Pro Asp Leu Tyr Gly Asn Pro Pro Gln Glu Leu Ile Gly Glu Pro Leu
65 70 75 80

Glu Asp Leu Asp Pro Phe Tyr Ser Thr Gln Lys Thr Phe Ile Val Leu
85 90 95

Asn Lys Gly Lys Thr Ile Phe Arg Phe Ser Ala Thr Asn Ala Leu Tyr
100 105 110

Val Leu Ser Pro Phe His Pro Ile Arg Arg Ala Ala Val Lys Ile Leu
115 120 125

Val His Ser Leu Phe Asn Met Leu Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr Asn
130 135 140

Cys Val Phe Met Ala Gln His Asp Pro Pro Pro Trp Thr Lys Tyr Val
145 150 155 160

Glu Tyr Thr Phe Thr Ala Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Val Lys Ile
165 170 175

Leu Ala Arg Gly Phe Cys Leu His Ala Phe Thr Phe Leu Arg Asp Pro
180 185 190

Trp Asn Trp Leu Asp Phe Ser Val Ile Ile Met Ala Tyr Thr Thr Glu
195 200 205

105136-序列表

Phe Val Asp Leu Gly Asn Val Ser Ala Leu Arg Thr Phe Arg Val Leu
210 215 220

Arg Ala Leu Lys Thr Ile Ser Val Ile Ser Gly Leu Lys Thr Ile Val
225 230 235 240

Gly Ala Leu Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ala Asp Val Met Val Leu
245 250 255

Thr Val Phe Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu Phe
260 265 270

Met Gly Asn Leu Arg His Lys Cys Val Arg Asn Phe Thr Ala Leu Asn
275 280 285

Gly Thr Asn Gly Ser Val Glu Ala Asp Gly Leu Val Trp Glu Ser Leu
290 295 300

Asp Leu Tyr Leu Ser Asp Pro Glu Asn Tyr Leu Leu Lys Asn Gly Thr
305 310 315 320

Ser Asp Val Leu Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Thr Cys Pro
325 330 335

Glu Gly Tyr Arg Cys Leu Lys Ala Gly Glu Asn Pro Asp His Gly Tyr
340 345 350

Thr Ser Phe Asp Ser Phe Ala Trp Ala Phe Leu Ala Leu Phe Arg Leu
355 360 365

Met Thr Gln Asp Cys Trp Glu Arg Leu Tyr Gln Gln Thr Leu Arg Ser
370 375 380

Ala Gly Lys Ile Tyr Met Ile Phe Phe Met Leu Val Ile Phe Leu Gly
385 390 395 400

Ser Phe Tyr Leu Val Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr
405 410 415

Glu Glu Gln Asn Gln Ala Thr Ile Ala Glu Thr Glu Glu Lys Glu Lys
420 425 430

Arg Phe Gln Glu Ala Met Glu Met Leu Lys Lys Glu His Glu Ala Leu
435 440 445

105136-序列表

Thr Ile Arg Gly Val Asp Thr Val Ser Arg Ser Ser Leu Glu Met Ser
450 455 460

Pro Leu Ala Pro Val Asn Ser His Glu Arg Arg Ser Lys Arg Arg Lys
465 470 475 480

Arg Met Ser Ser Gly Thr Glu Glu Cys Gly Glu Asp Arg Leu Pro Lys
485 490 495

Ser Asp Ser Glu Asp Gly Pro Arg Ala Met Asn His Leu Ser Leu Thr
500 505 510

Arg Gly Leu Ser Arg Thr Ser Met Lys Pro Arg Ser Ser Arg Gly Ser
515 520 525

Ile Phe Thr Phe Arg Arg Arg Asp Leu Gly Ser Glu Ala Asp Phe Ala
530 535 540

Asp Asp Glu Asn Ser Thr Ala Gly Glu Ser Glu Ser His His Thr Ser
545 550 555 560

Leu Leu Val Pro Trp Pro Leu Arg Arg Thr Ser Ala Gln Gly Gln Pro
565 570 575

Ser Pro Gly Thr Ser Ala Pro Gly His Ala Leu His Gly Lys Lys Asn
580 585 590

Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Leu Gly Ala Gly Asp
595 600 605

Pro Glu Ala Thr Ser Pro Gly Ser His Leu Leu Arg Pro Val Met Leu
610 615 620

Glu His Pro Pro Asp Thr Thr Thr Pro Ser Glu Glu Pro Gly Gly Pro
625 630 635 640

Gln Met Leu Thr Ser Gln Ala Pro Cys Val Asp Gly Phe Glu Glu Pro
645 650 655

Gly Ala Arg Gln Arg Ala Leu Ser Ala Val Ser Val Leu Thr Ser Ala
660 665 670

Leu Glu Glu Leu Glu Glu Ser Arg His Lys Cys Pro Pro Cys Trp Asn
675 680 685

Arg Leu Ala Gln Arg Tyr Leu Ile Trp Glu Cys Cys Pro Leu Trp Met

105136-序列表

690 695 700

Ser Ile Lys Gln Gly Val Lys Leu Val Val Met Asp Pro Phe Thr Asp
705 710 715 720

Leu Thr Ile Thr Met Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu Phe Met Ala Leu
725 730 735

Glu His Tyr Asn Met Thr Ser Glu Phe Glu Glu Met Leu Gln Val Gly
740 745 750

Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met Thr Phe Lys Ile
755 760 765

Ile Ala Leu Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Gln Gly Trp Asn Ile Phe
770 775 780

Asp Ser Ile Ile Val Ile Leu Ser Leu Met Glu Leu Gly Leu Ser Arg
785 790 795 800

Met Ser Asn Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu Leu Arg Val Phe
805 810 815

Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Thr Leu Ile Lys Ile Ile
820 825 830

Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu Val Leu Ala Ile
835 840 845

Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu Phe Gly Lys Asn
850 855 860

Tyr Ser Glu Leu Arg Asp Ser Asp Ser Gly Leu Leu Pro Arg Trp His
865 870 875 880

Met Met Asp Phe Phe His Ala Phe Leu Ile Ile Phe Arg Ile Leu Cys
885 890 895

Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys Met Glu Val Ser Gly Gln
900 905 910

Ser Leu Cys Leu Leu Val Phe Leu Leu Val Met Val Ile Gly Asn Leu
915 920 925

Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu Leu Ser Ser Phe Ser Ala
930 935 940

105136-序列表

Asp Asn Leu Thr Ala Pro Asp Glu Asp Arg Glu Met Asn Asn Leu Gln
945 950 955 960

Leu Ala Leu Ala Arg Ile Gln Arg Gly Leu Arg Phe Val Lys Arg Thr
 965 970 975

Thr Trp Asp Phe Cys Cys Gly Leu Leu Arg Gln Arg Pro Gln Lys Pro
 980 985 990

Ala Ala Leu Ala Ala Gln Gly Gln Leu Pro Ser Cys Ile Ala Thr Pro
 995 1000 1005

Tyr Ser Pro Pro Pro Pro Glu Thr Glu Lys Val Pro Pro Thr Arg
 1010 1015 1020

Lys Glu Thr Arg Phe Glu Glu Gly Glu Gln Pro Gly Gln Gly Thr
 1025 1030 1035

Pro Gly Asp Pro Glu Pro Val Cys Val Pro Ile Ala Val Ala Glu
 1040 1045 1050

Ser Asp Thr Asp Asp Gln Glu Glu Asp Glu Glu Asn Ser Leu Gly
 1055 1060 1065

Thr Glu Glu Glu Ser Ser Lys Gln Gln Glu Ser Gln Pro Val Ser
 1070 1075 1080

Gly Gly Pro Glu Ala Pro Pro Asp Ser Arg Thr Trp Ser Gln Val
 1085 1090 1095

Ser Ala Thr Ala Ser Ser Glu Ala Glu Ala Ser Ala Ser Gln Ala
 1100 1105 1110

Asp Trp Arg Gln Gln Trp Lys Ala Glu Pro Gln Ala Pro Gly Cys
 1115 1120 1125

Gly Glu Thr Pro Glu Asp Ser Cys Ser Glu Gly Ser Thr Ala Asp
 1130 1135 1140

Met Thr Asn Thr Ala Glu Leu Leu Glu Gln Ile Pro Asp Leu Gly
 1145 1150 1155

Gln Asp Val Lys Asp Pro Glu Asp Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val
 1160 1165 1170

105136-序列表

Arg Arg Cys Pro Cys Cys Ala Val Asp Thr Thr Gln Ala Pro Gly
1175 1180 1185

Lys Val Trp Trp Arg Leu Arg Lys Thr Cys Tyr His Ile Val Glu
1190 1195 1200

His Ser Trp Phe Glu Thr Phe Ile Ile Phe Met Ile Leu Leu Ser
1205 1210 1215

Ser Gly Ala Leu Ala Phe Glu Asp Ile Tyr Leu Glu Glu Arg Lys
1220 1225 1230

Thr Ile Lys Val Leu Leu Glu Tyr Ala Asp Lys Met Phe Thr Tyr
1235 1240 1245

Val Phe Val Leu Glu Met Leu Leu Lys Trp Val Ala Tyr Gly Phe
1250 1255 1260

Lys Lys Tyr Phe Thr Asn Ala Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu Ile
1265 1270 1275

Val Asp Val Ser Leu Val Ser Leu Val Ala Asn Thr Leu Gly Phe
1280 1285 1290

Ala Glu Met Gly Pro Ile Lys Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala Leu
1295 1300 1305

Arg Pro Leu Arg Ala Leu Ser Arg Phe Glu Gly Met Arg Val Val
1310 1315 1320

Val Asn Ala Leu Val Gly Ala Ile Pro Ser Ile Met Asn Val Leu
1325 1330 1335

Leu Val Cys Leu Ile Phe Trp Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly Val
1340 1345 1350

Asn Leu Phe Ala Gly Lys Phe Gly Arg Cys Ile Asn Gln Thr Glu
1355 1360 1365

Gly Asp Leu Pro Leu Asn Tyr Thr Ile Val Asn Asn Lys Ser Gln
1370 1375 1380

Cys Glu Ser Leu Asn Leu Thr Gly Glu Leu Tyr Trp Thr Lys Val
1385 1390 1395

105136-序列表

Lys Val Asn Phe Asp Asn Val Gly Ala Gly Tyr Leu Ala Leu Leu
1400 1405 1410

Gln Val Ala Thr Phe Lys Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala
1415 1420 1425

Val Asp Ser Arg Gly Tyr Glu Glu Gln Pro Gln Trp Glu Tyr Asn
1430 1435 1440

Leu Tyr Met Tyr Ile Tyr Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser
1445 1450 1455

Phe Phe Thr Leu Asn Leu Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe
1460 1465 1470

Asn Gln Gln Lys Lys Lys Leu Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr
1475 1480 1485

Glu Glu Gln Lys Lys Tyr Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser
1490 1495 1500

Lys Lys Pro Gln Lys Pro Ile Pro Arg Pro Leu Asn Lys Tyr Gln
1505 1510 1515

Gly Phe Ile Phe Asp Ile Val Thr Lys Gln Ala Phe Asp Val Thr
1520 1525 1530

Ile Met Phe Leu Ile Cys Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu
1535 1540 1545

Thr Asp Asp Gln Ser Pro Glu Lys Ile Asn Ile Leu Ala Lys Ile
1550 1555 1560

Asn Leu Leu Phe Val Ala Ile Phe Thr Gly Glu Cys Ile Val Lys
1565 1570 1575

Leu Ala Ala Leu Arg His Tyr Tyr Phe Thr Asn Ser Trp Asn Ile
1580 1585 1590

Phe Asp Phe Val Val Val Ile Leu Ser Ile Val Gly Thr Val Leu
1595 1600 1605

Ser Asp Ile Ile Gln Lys Tyr Phe Phe Ser Pro Thr Leu Phe Arg
1610 1615 1620

Val Ile Arg Leu Ala Arg Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Arg

105136-序列表

1625	1630	1635	
Gly Ala	Lys Gly Ile Arg Thr	Leu Leu Phe Ala Leu	Met Met Ser
1640	1645	1650	
Leu Pro	Ala Leu Phe Asn Ile	Gly Leu Leu Leu Phe	Leu Val Met
1655	1660	1665	
Phe Ile	Tyr Ser Ile Phe Gly	Met Ala Asn Phe Ala	Tyr Val Lys
1670	1675	1680	
Trp Glu	Ala Gly Ile Asp Asp	Met Phe Asn Phe Gln	Thr Phe Ala
1685	1690	1695	
Asn Ser	Met Leu Cys Leu Phe	Gln Ile Thr Thr Ser	Ala Gly Trp
1700	1705	1710	
Asp Gly	Leu Leu Ser Pro Ile	Leu Asn Thr Gly Pro	Pro Tyr Cys
1715	1720	1725	
Asp Pro	Thr Leu Pro Asn Ser	Asn Gly Ser Arg Gly	Asp Cys Gly
1730	1735	1740	
Ser Pro	Ala Val Gly Ile Leu	Phe Phe Thr Thr Tyr	Ile Ile Ile
1745	1750	1755	
Ser Phe	Leu Ile Val Val Asn	Met Tyr Ile Ala Ile	Ile Leu Glu
1760	1765	1770	
Asn Phe	Ser Val Ala Thr Glu	Glu Ser Thr Glu Pro	Leu Ser Glu
1775	1780	1785	
Asp Asp	Phe Asp Met Phe Tyr	Glu Ile Trp Glu Lys	Phe Asp Pro
1790	1795	1800	
Glu Ala	Thr Gln Phe Ile Glu	Tyr Ser Val Leu Ser	Asp Phe Ala
1805	1810	1815	
Asp Ala	Leu Ser Glu Pro Leu	Arg Ile Ala Lys Pro	Asn Gln Ile
1820	1825	1830	
Ser Leu	Ile Asn Met Asp Leu	Pro Met Val Ser Gly	Asp Arg Ile
1835	1840	1845	
His Cys	Met Asp Ile Leu Phe	Ala Phe Thr Lys Arg	Val Leu Gly
1850	1855	1860	

105136-序列表

Glu Ser Gly Glu Met Asp Ala Leu Lys Ile Gln Met Glu Glu Lys
1865 1870 1875

Phe Met Ala Ala Asn Pro Ser Lys Ile Ser Tyr Glu Pro Ile Thr
1880 1885 1890

Thr Thr Leu Arg Arg Lys His Glu Glu Val Ser Ala Met Val Ile
1895 1900 1905

Gln Arg Ala Phe Arg Arg His Leu Leu Gln Arg Ser Leu Lys His
1910 1915 1920

Ala Ser Phe Leu Phe Arg Gln Gln Ala Gly Ser Gly Leu Ser Glu
1925 1930 1935

Glu Asp Ala Pro Glu Arg Glu Gly Leu Ile Ala Tyr Val Met Ser
1940 1945 1950

Glu Asn Phe Ser Arg Pro Leu Gly Pro Pro Ser Ser Ser Ser Ile
1955 1960 1965

Ser Ser Thr Ser Phe Pro Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Arg Ala
1970 1975 1980

Thr Ser Asp Asn Leu Gln Val Arg Gly Ser Asp Tyr Ser His Ser
1985 1990 1995

Glu Asp Leu Ala Asp Phe Pro Pro Ser Pro Asp Arg Asp Arg Glu
2000 2005 2010

Ser Ile Val
2015

<210> 106
<211> 612
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 106
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Ile Gln Ala Gly Ser His His His His His His Asp Ala His Lys Ser
20 25 30

Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala

105136-序列表

35 40 45

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu
50 55 60

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
65 70 75 80

Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
85 90 95

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
100 105 110

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
115 120 125

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
130 135 140

Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
145 150 155 160

Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
165 170 175

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
180 185 190

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
195 200 205

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
210 215 220

Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
225 230 235 240

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
260 265 270

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
275 280 285

105136-序列表

Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
290 295 300

Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
305 310 315 320

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
325 330 335

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
340 345 350

Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
355 360 365

Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu
370 375 380

Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
385 390 395 400

Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
405 410 415

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
420 425 430

Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
435 440 445

Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
450 455 460

Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
465 470 475 480

Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
485 490 495

Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
500 505 510

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
515 520 525

105136-序列表

Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
530 535 540

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
545 550 555 560

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
565 570 575

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
580 585 590

Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
595 600 605

Ala Leu Gly Leu
610

<210> 107
<211> 93
<212> DNA
<213> 秘魯綠絲絨狼蛛(Thrixopelma pruriens)

<400> 107
tactgccaga agtggatgtg gacatgcgac agcgagcgca agtgctgcga aggcattggtg 60
tgtgcctgt ggtgtaaaaa gaagttgtgg tga 93

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成6xHis標籤

<400> 108
His His His His His His
1 5

<210> 109
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 109
Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

105136-序列表

Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 110
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 110
Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 111
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 111
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 112
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 112
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Phe Trp Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 113
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 113
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 114
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 114
Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 115
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 115
Ala Cys Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 116
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 116
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 117
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 117
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 118
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 119
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 119
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 120
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 120
Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 121
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 121
Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys
1 5 10 15

Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 122
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Thr Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 123
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Thr Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 124

105136-序列表

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 124
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 125
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 125
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 126
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 126
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 127
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 127
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 128
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 128
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 129
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 129
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 130
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 130
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 131
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 131
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 132
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 132
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 133
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 133
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 134
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 134
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

105136-序列表

20 25 30

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 135
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 136
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 136
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 137
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 137
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 138
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 138
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 139
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 139
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 140
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 141
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 142
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 143
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 143
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 144
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 144
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 145
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 145
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Arg Arg Lys

105136-序列表

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 146
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 146
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 147
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 148
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 149
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 149

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 150

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 150

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 151

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 151

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 152

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 152

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 153
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 153
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 154
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 154
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 155
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 155
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 156
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 156
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 157
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 157
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 158
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 158
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 159
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 159
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 160
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 160
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 161
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Trp Thr Cys Asp Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 162
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 162
Gly Pro Ala Ala Ala Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
1 5 10 15

Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys
20 25 30

Lys Lys Lys Leu Trp
35

<210> 163
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 163
Gly Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
1 5 10 15

Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys
 20 25 30

Lys Lys Lys Leu Trp
 35

<210> 164
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 164
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala
 35

<210> 165
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 165
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly
 35

<210> 166
<211> 64
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 166

Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Arg Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Gly Ser Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
35 40 45

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
50 55 60

<210> 167

<211> 62

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 167

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys
35 40 45

Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys
50 55 60

<210> 168

<211> 74

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 168

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

105136-序列表

20 25 30
Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp
50 55 60

Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys Gly Arg
65 70

<210> 169
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 169
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Arg Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Gln Cys Gln Lys
35 40 45

Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val
50 55 60

Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
65 70

<210> 170
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 170
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp
50 55 60

Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys
65 70

<210> 171
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 171
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Gln Cys Gln Lys Trp Met
35 40 45

Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg
50 55 60

Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
65 70

<210> 172
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 172
Gly Pro Gln Cys Arg Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 173
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 173

Gly Pro Gln Cys Lys Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 174

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 174

Gly Pro Gln Cys Thr Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 175

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 175

Gly Pro Gln Cys Ala Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 176

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 176

Gly Pro Gln Cys Glu Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 177
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 177
Gly Pro Gln Cys Ser Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 178
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 178
Gly Pro Gln Cys Gln Arg Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 179
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 179
Gly Pro Gln Cys Gln Thr Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 180
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 180
Gly Pro Gln Cys Gln Ala Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 181
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 181
Gly Pro Gln Cys Gln Asp Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 182
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 182
Gly Pro Gln Cys Gln Glu Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 183
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 183
Gly Pro Gln Cys Gln Gln Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 184
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 184
Gly Pro Gln Cys Gln Ser Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 185
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 185
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Arg Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 186
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 186
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Lys Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 187

105136-序列表

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Asp Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 188
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 188
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Glu Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 189
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 189
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Gln Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 190
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 190
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Ser Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 191
<211> 32

105136-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 191
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Arg Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 192
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 192
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Lys Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 193
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 193
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Thr Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 194
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 194
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Ala Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 195
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 195
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Gln Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 196
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Ser Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 197
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 197
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Gln Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 198
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 198
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Thr Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 199
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 199
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Lys Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 200
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 200
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Thr Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 201
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 201
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Ala Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 202
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 202
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Asp Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 203
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 203
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Gln Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 204
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 204
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Ser Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 205
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 205
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Arg
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 206
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 206
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Thr
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 207
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 207
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Ala
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 208
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 208
Gly Pro Gln Cys Gln Asp Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Asp
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 209

105136-序列表

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 209
Gly Pro Gln Cys Gln Glu Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Glu
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 210
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 210
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Gln
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 211
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 211
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Ser
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 212
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 212
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Arg Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 213
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 213
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Lys Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 214
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 214
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Thr Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 215
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 215
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Ala Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 216
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 216
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Asp Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 217
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 217
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Gln Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 218
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 218
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Ser Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 219
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 219
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Arg Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

105136-序列表

20 25 30

<210> 220
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 220
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Lys Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 221
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 221
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Thr Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 222
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 222
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Ala Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 223
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 223
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Asp Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 224
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 224
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gln Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 225
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 225
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Ser Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 226
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 226
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 227
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Thr Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 228
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 228
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Gln Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 229
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 229
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Arg Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 230
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 230
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys

105136-序列表

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Ala Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 231
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 231
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Arg Leu Trp
20 25 30

<210> 232
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 232
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Thr Leu Trp
20 25 30

<210> 233
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 233
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Ala Leu Trp
20 25 30

<210> 234
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 234

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Gln Leu Trp
 20 25 30

<210> 235

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 235

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Ser Leu Trp
 20 25 30

<210> 236

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 236

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Asp
 20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 237

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Arg Arg Arg Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 238
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 238
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Lys Arg Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 239
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 239
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Arg Arg Arg Asp Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 240
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 240
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Lys Arg Lys Asp Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 241
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 241
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Arg Arg Arg Glu Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 242
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 242
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Lys Arg Lys Glu Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 243
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 243
Gly Pro Gln Cys Gln Asp Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Lys Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 244
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 244
Gly Pro Gln Cys Gln Glu Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Lys Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

<210> 245
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 245
Gly Pro Gln Cys Gln Glu Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Arg Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 246
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 246
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Gly
20 25 30

<210> 247
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 247
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Phe Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 248
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 248

105136-序列表

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Glu Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 249
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 249
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 250
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 250
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Leu Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 251
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 251
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe
35 40

105136-序列表

<210> 252
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 252
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe
35

<210> 253
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 253
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys
35 40 45

Met

<210> 254
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 254
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met
35 40

<210> 255
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 255
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met
35

<210> 256
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 256
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Phe Gly Gln Lys Ala Ser
35 40 45

Ser

<210> 257
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 257
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser
35 40

<210> 258
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 258
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser
35

<210> 259
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 259
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Arg Phe Val Thr Gly
35 40 45

His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala Asn Gly
50 55

<210> 260

105136-序列表

<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 260
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu
35 40 45

Tyr Pro Ala Asn Gly
50

<210> 261
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 261
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala Asn Gly
35 40 45

<210> 262
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 262
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg
35 40 45

Arg Arg Arg Arg Arg
50

<210> 263
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 263
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
35 40

<210> 264
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 264
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Arg Arg
50

<210> 265
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 265
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 35 40 45

<210> 266
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 266
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 35 40

<210> 267
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 267
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 35 40

<210> 268
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 268
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala
 35

<210> 269
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 269
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 270
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 270
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 271
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 271
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys

105136-序列表

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 272
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 272
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 273
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 273
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 274
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 274
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys

1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 275
<211> 32
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 275

Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 276

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 276

Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 277

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 277

Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Lys Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 278

<211> 32

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 278

Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 279
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 279
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 280
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 280
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 281
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 281
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 282
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 282
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 283
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 283
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 284
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 284
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 285
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 285
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 286
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 286
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 287
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 287
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 288
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 288
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 289
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 289

105136-序列表

Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 290
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 290
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 291
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 291
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 292
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 292
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 293
<211> 32

105136-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 293
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 294
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 294
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 295
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 295
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 296
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 296
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 297
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 297
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 298
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 298
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 299
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 299
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 300
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 300
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 301
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 301
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 302
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 302
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 303
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 303
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

105136-序列表

<210> 304
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 304
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 305
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 305
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 306
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 306
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 307
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 307
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 308
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 308
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 309
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 309
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 310
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 310
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 311

105136-序列表

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 311
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 312
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 312
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 313
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 313
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 314
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 314
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 315
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 315
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 316
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 316
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 317
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 317
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 318
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 318
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 319
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 319
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 320
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 320
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 321
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 321
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Arg Arg Lys
1 5 10 15

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

105136-序列表

20 25 30

<210> 322
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 322
Gly Pro Arg Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 323
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 323
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 324
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 324
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 325
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

105136-序列表

<400> 325
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 326
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 326
Gly Pro Ala Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ala Asn Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Ser Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 327
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 327
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His Thr Gly
 35 40 45

<210> 328
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 328
Gly Pro Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His
1 5 10 15

105136-序列表

Thr Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp
35 40 45

Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg
50 55 60

Lys Lys Leu Trp
65

<210> 329
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 329
Gly Pro Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His
1 5 10 15

Thr Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys
20 25 30

Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val
35 40 45

Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
50 55

<210> 330
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 330
Gly Pro Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His
1 5 10 15

Thr Gly Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
20 25 30

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40 45

105136-序列表

<210> 331
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 331
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Ala Trp
 20 25 30

<210> 332
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 332
Gly Pro Ala Ala Ala Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
1 5 10 15

Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys
 20 25 30

Arg Lys Lys Leu Trp
 35

<210> 333
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 333
Gly Pro Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
1 5 10 15

Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys
 20 25 30

Arg Lys Lys Leu Trp
 35

<210> 334

105136-序列表

<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 334
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala
35

<210> 335
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 335
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly
35

<210> 336
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 336
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Arg Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Gln Cys Gln Lys
35 40 45

105136-序列表

Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val
50 55 60

Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
65 70

<210> 337
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

<400> 337
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Gln Cys Gln Lys Trp Met
35 40 45

Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr
50 55 60

Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
65 70

<210> 338
<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列说明：合成多肽

<400> 338
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
20 25 30

Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys
35 40 45

Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
50 55 60

<210> 339
<211> 72
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 339
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp
 50 55 60

Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys
65 70

<210> 340
<211> 74
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 340
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp
 50 55 60

Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys Gly Arg
65 70

<210> 341

105136-序列表

<211> 62
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 341
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys
 35 40 45

Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys
 50 55 60

<210> 342
<211> 64
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 342
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Cys Cys
 35 40 45

Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys Gly Arg
 50 55 60

<210> 343
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 343
Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

105136-序列表

Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg
20 25 30

Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu
35 40 45

Trp

<210> 344
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 344
Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys
1 5 10 15

Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly
20 25 30

Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40

<210> 345
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 345
Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln
1 5 10 15

Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu
20 25 30

Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35

<210> 346
<211> 49
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

105136-序列表

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 346
Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg
20 25 30

Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu
35 40 45

Trp

<210> 347
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 347
Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys
1 5 10 15

Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly
20 25 30

Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40

<210> 348
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 348
Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln
1 5 10 15

Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu
20 25 30

Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35

105136-序列表

<210> 349
<211> 44
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 349
Gly Pro Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys
1 5 10 15

Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly
20 25 30

Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40

<210> 350
<211> 39
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 350
Gly Pro Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln
1 5 10 15

Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu
20 25 30

Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35

<210> 351
<211> 58
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 351
Gly Pro Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Asn Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys
20 25 30

Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val
35 40 45

105136-序列表

Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
50 55

<210> 352
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 352
Gly Pro Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Asn Gly Ala Pro Ala Pro Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
20 25 30

Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys
35 40 45

Arg Lys Lys Leu Trp
50

<210> 353
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 353
Gly Pro Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Asn Gly Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
20 25 30

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40 45

<210> 354
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 354

105136-序列表

Gly Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys
20 25 30

Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys
35 40 45

Arg Lys Lys Leu Trp
50

<210> 355
<211> 48
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 355
Gly Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
20 25 30

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40 45

<210> 356
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 356
Gly Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Gln Cys Gln
1 5 10 15

Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe
20 25 30

Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40

<210> 357
<211> 43
<212> PRT

105136-序列表

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 357
Gly Pro Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gln Cys Gln
1 5 10 15

Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe
 20 25 30

Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 35 40

<210> 358
<211> 42
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 358
Gly Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys
1 5 10 15

Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val
 20 25 30

Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
 35 40

<210> 359
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 359
Gly Pro Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala Thr Cys Gly Lys Leu Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Lys
 20 25 30

Asp Lys Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro
 35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

105136-序列表

50 55 60

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gln Cys Gln
65 70 75 80

Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe
85 90 95

Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
100 105

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 360
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
50 55 60

Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala
65 70 75 80

Thr Cys Gly Lys Leu Arg Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ser
85 90 95

Tyr Thr Lys Thr Cys Lys Asp Lys Ser Ser Ala
100 105

<210> 361
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 361

105136-序列表

Gly Pro Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala Thr Cys Gly Lys Leu Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ala Tyr Thr Lys Thr Cys Lys
20 25 30

Asp Lys Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
50 55 60

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gln Cys Gln
65 70 75 80

Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe
85 90 95

Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
100 105

<210> 362
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 362
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
50 55 60

Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala
65 70 75 80

Thr Cys Gly Lys Leu Arg Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ala
85 90 95

105136-序列表

Tyr Thr Lys Thr Cys Lys Asp Lys Ser Ser Ala
100 105

<210> 363
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 363
Gly Pro Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala Thr Cys Gly Lys Leu Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Cys Tyr Thr Lys Thr Cys Lys
20 25 30

Asp Lys Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro
35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
50 55 60

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gln Cys Gln
65 70 75 80

Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe
85 90 95

Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
100 105

<210> 364
<211> 84
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 364
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45

105136-序列表

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
65 70 75 80

Cys Cys Gly Arg

<210> 365
<211> 82
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 365
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
35 40 45

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
65 70 75 80

Cys Cys

<210> 366
<211> 84
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 366
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys Gly Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala
20 25 30

105136-序列表

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly
35 40 45

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp
50 55 60

Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg
65 70 75 80

Lys Lys Leu Trp

<210> 367
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 367
Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gln
20 25 30

Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu
35 40 45

Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
50 55 60

<210> 368
<211> 51
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 368
Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg
20 25 30

Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys

105136-序列表

35 40 45

Lys Leu Trp
50

<210> 369
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 369
Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys
20 25 30

Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40 45

<210> 370
<211> 41
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 370
Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys Gln Cys Gln Lys Trp
1 5 10 15

Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys
20 25 30

Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
35 40

<210> 371
<211> 46
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 371
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Arg Glu Arg Lys
1 5 10 15

105136-序列表

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30

Ala Pro Ala Pro Ala Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys
35 40 45

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 372
Gly Pro Ala Ala Ala Ala Ala
1 5

<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 373
Gly Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5

<210> 374
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 374
Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 375
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 375
Gly Pro Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg
1 5 10 15

Cys Cys

<210> 376
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 376
Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe
1 5

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 377
Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met
1 5

<210> 378
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 378
Gly Pro Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser
1 5

<210> 379
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 379
Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys
1 5 10

<210> 380
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

105136-序列表

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 380
Gly Pro Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His
1 5 10 15

Thr Gly

<210> 381
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 381
Gly Pro Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala
1 5 10 15

Asn Gly

<210> 382
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 382
Gly Pro Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala Thr Cys Gly Lys Leu Arg
1 5 10 15

Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ser Tyr Thr Lys Thr Cys Lys
20 25 30

Asp Lys Ser Ser Ala
35

<210> 383
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 383
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

1 5 10

<210> 384
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 384
Gly Pro Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 385
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 385
Gly Pro Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 386
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 386
Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys
1 5

<210> 387
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 387
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 388
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 388
Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met
1 5

<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 389
Cys Cys Asn Cys Ser Ser Lys Trp Cys Arg Asp His Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

<210> 390
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 390
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 391
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 391
Ser His Ser Asn Thr Gln Thr Leu Ala Lys Ala Pro Glu His Thr Gly
1 5 10 15

<210> 392
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 392
Ala Pro Ala Pro Ala
1 5

<210> 393
<211> 5

105136-序列表

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 393
Ala Ala Ala Ala Ala
1 5

<210> 394
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 394
Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser
1 5

<210> 395
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 395
Gln Arg Phe Val Thr Gly His Phe Gly Gly Leu Tyr Pro Ala Asn Gly
1 5 10 15

<210> 396
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 396
Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe
1 5

<210> 397
<211> 37
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 397
Gly Pro Gly Trp Cys Gly Asp Pro Gly Ala Thr Cys Gly Lys Leu Arg

105136-序列表

1 5 10 15
Leu Tyr Cys Cys Ser Gly Phe Cys Asp Ala Tyr Thr Lys Thr Cys Lys
 20 25 30

Asp Lys Ser Ser Ala
 35

<210> 398
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 398
Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 399
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 399
Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
 20

<210> 400
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 400
Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
 20 25 30

Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40

105136-序列表

<210> 401
<211> 34
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 401
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala
1 5 10 15

Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30

Gly Ser

<210> 402
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成肽

<400> 402
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10 15

Ala Pro Ala Pro
 20

<210> 403
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)..(1)
<223> /取代="Pro"或"Ala"或" "

<220>
<221> VARIANT
<222> (2)..(2)
<223> /取代="Ala"或" "

<220>
<221> VARIANT

<222> (3)..(3)
<223> /取代="Gln"或"Ala"或"Arg"或"Tyr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Arg"或"Lys"或"Ala"或"Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Ser"或"Gln"或"Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Phe"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Ser"或"Arg"或"Lys"或"Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Ala"或"Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Arg"或"Asn"或"Lys"或"Thr"或"Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="Lys"

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> /取代="Gln"或"Ser"或"Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /取代="Gln"或"Asp"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /取代="Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)

105136-序列表

<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> /注意="序列中給定之變體殘基對於變體位置
註解中之殘基並無偏好"

<400> 403
Gly Pro Ser Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
 20 25 30

<210> 404
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /取代="Arg"或"Lys"或"Ala"或"Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (6)..(6)
<223> /取代="Ser"或"Gln"或"Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (8)..(8)
<223> /取代="Phe"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Ser"或"Arg"或"Lys"或"Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (12)..(12)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Ala"或"Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Arg"或"Asn"或"Lys"或"Thr"或"Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (15)..(15)
<223> /取代="Lys"

<220>
<221> VARIANT
<222> (16)..(16)
<223> /取代="Gln"或"Ser"或"Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /取代="Gln"或"Asp"

<220>
<221> VARIANT
<222> (20)..(20)
<223> /取代="Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> /注意="序列中給定之變體殘基對於變體位置
 註解中之殘基並無偏好"

<400> 404
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 405

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (3)..(3)
<223> /取代="Gln"或"Ala"或"Ser"或"Arg"

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Arg"或"Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Thr"或"Asn"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /取代="Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> /注意="序列中給定之變體殘基對於變體位置
註解中之殘基並無偏好"

<400> 405
Gly Pro Tyr Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 406
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> VARIANT
<222> (10)..(10)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (13)..(13)
<223> /取代="Arg"或"Ala"

<220>
<221> VARIANT
<222> (14)..(14)
<223> /取代="Thr"或"Asn"

<220>
<221> VARIANT
<222> (19)..(19)
<223> /取代="Gln"

<220>
<221> VARIANT
<222> (22)..(22)
<223> /取代="Ser"

<220>
<221> VARIANT
<222> (24)..(24)
<223> /取代="Thr"

<220>
<221> VARIANT
<222> (28)..(28)
<223> /取代="Arg"

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(32)
<223> /注意="序列中給定之變體殘基對於變體位置
 註解中之殘基並無偏好"

<400> 406
Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Asp Ser Glu Arg Lys
1 5 10 15

Cys Cys Glu Gly Phe Val Cys Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

105136-序列表

<210> 407
<211> 1980
<212> PRT
<213> 智人(Homo Sapiens)

<400> 407
Met Ala Ala Arg Leu Leu Ala Pro Pro Gly Pro Asp Ser Phe Lys Pro
1 5 10 15

Phe Thr Pro Glu Ser Leu Ala Asn Ile Glu Arg Arg Ile Ala Glu Ser
 20 25 30

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

Glu Asp Ser Lys Pro Lys Pro Asn Ser Asp Leu Glu Ala Gly Lys Ser
 50 55 60

Leu Pro Phe Ile Tyr Gly Asp Ile Pro Gln Gly Leu Val Ala Val Pro
65 70 75 80

Leu Glu Asp Phe Asp Pro Tyr Tyr Leu Thr Gln Lys Thr Phe Val Val
 85 90 95

Leu Asn Arg Gly Lys Thr Leu Phe Arg Phe Ser Ala Thr Pro Ala Leu
 100 105 110

Tyr Ile Leu Ser Pro Phe Asn Leu Ile Arg Arg Ile Ala Ile Lys Ile
 115 120 125

Leu Ile His Ser Val Phe Ser Met Ile Ile Met Cys Thr Ile Leu Thr
 130 135 140

Asn Cys Val Phe Met Thr Phe Ser Asn Pro Pro Asp Trp Ser Lys Asn
145 150 155 160

Val Glu Tyr Thr Phe Thr Gly Ile Tyr Thr Phe Glu Ser Leu Val Lys
 165 170 175

Ile Ile Ala Arg Gly Phe Cys Ile Asp Gly Phe Thr Phe Leu Arg Asp
 180 185 190

Pro Trp Asn Trp Leu Asp Phe Ser Val Ile Met Met Ala Tyr Ile Thr
 195 200 205

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

105136-序列表

210 215 220

Leu Arg Ala Leu Lys Thr Ile Ser Val Ile Pro Gly Leu Lys Thr Ile
225 230 235 240

Val Gly Ala Leu Ile Gln Ser Val Lys Lys Leu Ser Asp Val Met Ile
245 250 255

Leu Thr Val Phe Cys Leu Ser Val Phe Ala Leu Ile Gly Leu Gln Leu
260 265 270

Phe Met Gly Asn Leu Arg Asn Lys Cys Val Val Trp Pro Ile Asn Phe
275 280 285

Asn Glu Ser Tyr Leu Glu Asn Gly Thr Lys Gly Phe Asp Trp Glu Glu
290 295 300

Tyr Ile Asn Asn Lys Thr Asn Phe Tyr Thr Val Pro Gly Met Leu Glu
305 310 315 320

Pro Leu Leu Cys Gly Asn Ser Ser Asp Ala Gly Gln Cys Pro Glu Gly
325 330 335

Tyr Gln Cys Met Lys Ala Gly Arg Asn Pro Asn Tyr Gly Tyr Thr Ser
340 345 350

Phe Asp Thr Phe Ser Trp Ala Phe Leu Ala Leu Phe Arg Leu Met Thr
355 360 365

Gln Asp Tyr Trp Glu Asn Leu Tyr Gln Leu Thr Leu Arg Ala Ala Gly
370 375 380

Lys Thr Tyr Met Ile Phe Phe Val Leu Val Ile Phe Val Gly Ser Phe
385 390 395 400

Tyr Leu Val Asn Leu Ile Leu Ala Val Val Ala Met Ala Tyr Glu Glu
405 410 415

Gln Asn Gln Ala Thr Leu Glu Glu Ala Glu Gln Lys Glu Ala Glu Phe
420 425 430

Lys Ala Met Leu Glu Gln Leu Lys Lys Gln Gln Glu Glu Ala Gln Ala
435 440 445

Ala Ala Met Ala Thr Ser Ala Gly Thr Val Ser Glu Asp Ala Ile Glu
450 455 460

105136-序列表

Glu Glu Gly Glu Glu Gly Gly Gly Ser Pro Arg Ser Ser Ser Glu Ile
465 470 475 480

Ser Lys Leu Ser Ser Lys Ser Ala Lys Glu Arg Arg Asn Arg Arg Lys
485 490 495

Lys Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ser Glu Gly Glu Glu Lys Gly Asp Pro
500 505 510

Glu Lys Val Phe Lys Ser Glu Ser Glu Asp Gly Met Arg Arg Lys Ala
515 520 525

Phe Arg Leu Pro Asp Asn Arg Ile Gly Arg Lys Phe Ser Ile Met Asn
530 535 540

Gln Ser Leu Leu Ser Ile Pro Gly Ser Pro Phe Leu Ser Arg His Asn
545 550 555 560

Ser Lys Ser Ser Ile Phe Ser Phe Arg Gly Pro Gly Arg Phe Arg Asp
565 570 575

Pro Gly Ser Glu Asn Glu Phe Ala Asp Asp Glu His Ser Thr Val Glu
580 585 590

Glu Ser Glu Gly Arg Arg Asp Ser Leu Phe Ile Pro Ile Arg Ala Arg
595 600 605

Glu Arg Arg Ser Ser Tyr Ser Gly Tyr Ser Gly Tyr Ser Gln Gly Ser
610 615 620

Arg Ser Ser Arg Ile Phe Pro Ser Leu Arg Arg Ser Val Lys Arg Asn
625 630 635 640

Ser Thr Val Asp Cys Asn Gly Val Val Ser Leu Ile Gly Gly Pro Gly
645 650 655

Ser His Ile Gly Gly Arg Leu Leu Pro Glu Ala Thr Thr Glu Val Glu
660 665 670

Ile Lys Lys Lys Gly Pro Gly Ser Leu Leu Val Ser Met Asp Gln Leu
675 680 685

Ala Ser Tyr Gly Arg Lys Asp Arg Ile Asn Ser Ile Met Ser Val Val
690 695 700

105136-序列表

Thr Asn Thr Leu Val Glu Glu Leu Glu Glu Ser Gln Arg Lys Cys Pro
705 710 715 720

Pro Cys Trp Tyr Lys Phe Ala Asn Thr Phe Leu Ile Trp Glu Cys His
 725 730 735

Pro Tyr Trp Ile Lys Leu Lys Glu Ile Val Asn Leu Ile Val Met Asp
 740 745 750

Pro Phe Val Asp Leu Ala Ile Thr Ile Cys Ile Val Leu Asn Thr Leu
 755 760 765

Phe Met Ala Met Glu His His Pro Met Thr Pro Gln Phe Glu His Val
 770 775 780

Leu Ala Val Gly Asn Leu Val Phe Thr Gly Ile Phe Thr Ala Glu Met
785 790 795 800

Phe Leu Lys Leu Ile Ala Met Asp Pro Tyr Tyr Tyr Phe Gln Glu Gly
 805 810 815

Trp Asn Ile Phe Asp Gly Phe Ile Val Ser Leu Ser Leu Met Glu Leu
 820 825 830

Ser Leu Ala Asp Val Glu Gly Leu Ser Val Leu Arg Ser Phe Arg Leu
 835 840 845

Leu Arg Val Phe Lys Leu Ala Lys Ser Trp Pro Thr Leu Asn Met Leu
 850 855 860

Ile Lys Ile Ile Gly Asn Ser Val Gly Ala Leu Gly Asn Leu Thr Leu
865 870 875 880

Val Leu Ala Ile Ile Val Phe Ile Phe Ala Val Val Gly Met Gln Leu
 885 890 895

Phe Gly Lys Ser Tyr Lys Glu Cys Val Cys Lys Ile Asn Gln Asp Cys
 900 905 910

Glu Leu Pro Arg Trp His Met His Asp Phe Phe His Ser Phe Leu Ile
 915 920 925

Val Phe Arg Val Leu Cys Gly Glu Trp Ile Glu Thr Met Trp Asp Cys
 930 935 940

105136-序列表

Met Glu Val Ala Gly Gln Ala Met Cys Leu Ile Val Phe Met Met Val
945 950 955 960

Met Val Ile Gly Asn Leu Val Val Leu Asn Leu Phe Leu Ala Leu Leu
965 970 975

Leu Ser Ser Phe Ser Ala Asp Asn Leu Ala Ala Thr Asp Asp Asp Gly
980 985 990

Glu Met Asn Asn Leu Gln Ile Ser Val Ile Arg Ile Lys Lys Gly Val
995 1000 1005

Ala Trp Thr Lys Leu Lys Val His Ala Phe Met Gln Ala His Phe
1010 1015 1020

Lys Gln Arg Glu Ala Asp Glu Val Lys Pro Leu Asp Glu Leu Tyr
1025 1030 1035

Glu Lys Lys Ala Asn Cys Ile Ala Asn His Thr Gly Ala Asp Ile
1040 1045 1050

His Arg Asn Gly Asp Phe Gln Lys Asn Gly Asn Gly Thr Thr Ser
1055 1060 1065

Gly Ile Gly Ser Ser Val Glu Lys Tyr Ile Ile Asp Glu Asp His
1070 1075 1080

Met Ser Phe Ile Asn Asn Pro Asn Leu Thr Val Arg Val Pro Ile
1085 1090 1095

Ala Val Gly Glu Ser Asp Phe Glu Asn Leu Asn Thr Glu Asp Val
1100 1105 1110

Ser Ser Glu Ser Asp Pro Glu Gly Ser Lys Asp Lys Leu Asp Asp
1115 1120 1125

Thr Ser Ser Ser Glu Gly Ser Thr Ile Asp Ile Lys Pro Glu Val
1130 1135 1140

Glu Glu Val Pro Val Glu Gln Pro Glu Glu Tyr Leu Asp Pro Asp
1145 1150 1155

Ala Cys Phe Thr Glu Gly Cys Val Gln Arg Phe Lys Cys Cys Gln
1160 1165 1170

Val Asn Ile Glu Glu Gly Leu Gly Lys Ser Trp Trp Ile Leu Arg

105136-序列表

1175	1180	1185
Lys Thr Cys Phe Leu Ile Val	Glu His Asn Trp Phe	Glu Thr Phe
1190	1195	1200
Ile Ile Phe Met Ile Leu Leu	Ser Ser Gly Ala Leu	Ala Phe Glu
1205	1210	1215
Asp Ile Tyr Ile Glu Gln Arg	Lys Thr Ile Arg Thr	Ile Leu Glu
1220	1225	1230
Tyr Ala Asp Lys Val Phe Thr	Tyr Ile Phe Ile Leu	Glu Met Leu
1235	1240	1245
Leu Lys Trp Thr Ala Tyr Gly	Phe Val Lys Phe Phe	Thr Asn Ala
1250	1255	1260
Trp Cys Trp Leu Asp Phe Leu	Ile Val Ala Val Ser	Leu Val Ser
1265	1270	1275
Leu Ile Ala Asn Ala Leu Gly	Tyr Ser Glu Leu Gly	Ala Ile Lys
1280	1285	1290
Ser Leu Arg Thr Leu Arg Ala	Leu Arg Pro Leu Arg	Ala Leu Ser
1295	1300	1305
Arg Phe Glu Gly Met Arg Val	Val Val Asn Ala Leu	Val Gly Ala
1310	1315	1320
Ile Pro Ser Ile Met Asn Val	Leu Leu Val Cys Leu	Ile Phe Trp
1325	1330	1335
Leu Ile Phe Ser Ile Met Gly	Val Asn Leu Phe Ala	Gly Lys Tyr
1340	1345	1350
His Tyr Cys Phe Asn Glu Thr	Ser Glu Ile Arg Phe	Glu Ile Glu
1355	1360	1365
Asp Val Asn Asn Lys Thr Glu	Cys Glu Lys Leu Met	Glu Gly Asn
1370	1375	1380
Asn Thr Glu Ile Arg Trp Lys	Asn Val Lys Ile Asn	Phe Asp Asn
1385	1390	1395
Val Gly Ala Gly Tyr Leu Ala	Leu Leu Gln Val Ala	Thr Phe Lys
1400	1405	1410

105136-序列表

Gly Trp Met Asp Ile Met Tyr Ala Ala Val Asp Ser Arg Lys Pro
1415 1420 1425

Asp Glu Gln Pro Lys Tyr Glu Asp Asn Ile Tyr Met Tyr Ile Tyr
1430 1435 1440

Phe Val Ile Phe Ile Ile Phe Gly Ser Phe Phe Thr Leu Asn Leu
1445 1450 1455

Phe Ile Gly Val Ile Ile Asp Asn Phe Asn Gln Gln Lys Lys Lys
1460 1465 1470

Phe Gly Gly Gln Asp Ile Phe Met Thr Glu Glu Gln Lys Lys Tyr
1475 1480 1485

Tyr Asn Ala Met Lys Lys Leu Gly Ser Lys Lys Pro Gln Lys Pro
1490 1495 1500

Ile Pro Arg Pro Leu Asn Lys Ile Gln Gly Ile Val Phe Asp Phe
1505 1510 1515

Val Thr Gln Gln Ala Phe Asp Ile Val Ile Met Met Leu Ile Cys
1520 1525 1530

Leu Asn Met Val Thr Met Met Val Glu Thr Asp Thr Gln Ser Lys
1535 1540 1545

Gln Met Glu Asn Ile Leu Tyr Trp Ile Asn Leu Val Phe Val Ile
1550 1555 1560

Phe Phe Thr Cys Glu Cys Val Leu Lys Met Phe Ala Leu Arg His
1565 1570 1575

Tyr Tyr Phe Thr Ile Gly Trp Asn Ile Phe Asp Phe Val Val Val
1580 1585 1590

Ile Leu Ser Ile Val Gly Met Phe Leu Ala Asp Ile Ile Glu Lys
1595 1600 1605

Tyr Phe Val Ser Pro Thr Leu Phe Arg Val Ile Arg Leu Ala Arg
1610 1615 1620

Ile Gly Arg Ile Leu Arg Leu Ile Lys Gly Ala Lys Gly Ile Arg
1625 1630 1635

105136-序列表

Thr Leu Leu Phe Ala Leu Met Met Ser Leu Pro Ala Leu Phe Asn
1640 1645 1650

Ile Gly Leu Leu Leu Phe Leu Val Met Phe Ile Phe Ser Ile Phe
1655 1660 1665

Gly Met Ser Asn Phe Ala Tyr Val Lys His Glu Ala Gly Ile Asp
1670 1675 1680

Asp Met Phe Asn Phe Glu Thr Phe Gly Asn Ser Met Ile Cys Leu
1685 1690 1695

Phe Gln Ile Thr Thr Ser Ala Gly Trp Asp Gly Leu Leu Leu Pro
1700 1705 1710

Ile Leu Asn Arg Pro Pro Asp Cys Ser Leu Asp Lys Glu His Pro
1715 1720 1725

Gly Ser Gly Phe Lys Gly Asp Cys Gly Asn Pro Ser Val Gly Ile
1730 1735 1740

Phe Phe Phe Val Ser Tyr Ile Ile Ile Ser Phe Leu Ile Val Val
1745 1750 1755

Asn Met Tyr Ile Ala Ile Ile Leu Glu Asn Phe Ser Val Ala Thr
1760 1765 1770

Glu Glu Ser Ala Asp Pro Leu Ser Glu Asp Asp Phe Glu Thr Phe
1775 1780 1785

Tyr Glu Ile Trp Glu Lys Phe Asp Pro Asp Ala Thr Gln Phe Ile
1790 1795 1800

Glu Tyr Cys Lys Leu Ala Asp Phe Ala Asp Ala Leu Glu His Pro
1805 1810 1815

Leu Arg Val Pro Lys Pro Asn Thr Ile Glu Leu Ile Ala Met Asp
1820 1825 1830

Leu Pro Met Val Ser Gly Asp Arg Ile His Cys Leu Asp Ile Leu
1835 1840 1845

Phe Ala Phe Thr Lys Arg Val Leu Gly Asp Ser Gly Glu Leu Asp
1850 1855 1860

105136-序列表

Ile Leu Arg Gln Gln Met Glu Glu Arg Phe Val Ala Ser Asn Pro
1865 1870 1875

Ser Lys Val Ser Tyr Glu Pro Ile Thr Thr Thr Leu Arg Arg Lys
1880 1885 1890

Gln Glu Glu Val Ser Ala Val Val Leu Gln Arg Ala Tyr Arg Gly
1895 1900 1905

His Leu Ala Arg Arg Gly Phe Ile Cys Lys Lys Thr Thr Ser Asn
1910 1915 1920

Lys Leu Glu Asn Gly Gly Thr His Arg Glu Lys Lys Glu Ser Thr
1925 1930 1935

Pro Ser Thr Ala Ser Leu Pro Ser Tyr Asp Ser Val Thr Lys Pro
1940 1945 1950

Glu Lys Glu Lys Gln Gln Arg Ala Glu Glu Gly Arg Arg Glu Arg
1955 1960 1965

Ala Lys Arg Gln Lys Glu Val Arg Glu Ser Lys Cys
1970 1975 1980

申請專利範圍

1. 一種抑制人類 Nav1.7 活性之單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體具有至少一個選自由 W7Q 及 W30L 所組成之群組的胺基酸取代；其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。
2. 一種單離的原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體以約 1×10^{-7} M 或更小、約 1×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-9} M 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量，其中該原毒素-II 變體具有 W7Q 及/或 W30L 取代，其中殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含序列

$X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}X_{15}X_{16}CX_{17}LWCX_{18}KKLX_{19}$ (SEQ ID NO: 432)，

X_1 係 G、P、A、或經刪除；

X_2 係 P、A、或經刪除；

X_3 係 S、Q、A、R、或 Y；

X_4 係 Q、R、K、A、S、或 Y；

X_5 係 K、S、Q、或 R；

X_6 係 M 或 F；

X₇ 係 T、S、R、K、或 Q；

X₈ 係 D、T、或天冬醯胺醯基-4-胺基丁烷；

X₉ 係 S、A、R、I、或 V；

X₁₀ 係 E、R、N、K、T、Q、Y、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X₁₁ 係 R 或 K；

X₁₂ 係 K、Q、S、A、或 F；

X₁₃ 係 E、Q、D、L、N、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X₁₄ 係 G、Q、或 P；

X₁₅ 係 M 或 F；

X₁₆ 係 V 或 S；

X₁₇ 係 R、T、或 N- ω 甲基-L-精胺酸(N-omega methyl-L-arginine)；且

X₁₈ 係 K 或 R；且

X₁₉ 係 W 或 L，

可選地具有 N-端延伸或 C-端延伸。

4. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其中當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該變體在一或多個殘基位置 Y1、W7、S11、E12、K14、E17、G18、R22、L29、及 W30 具有取代。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其包含序列 YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH (SEQ ID NO: 416)；其中殘基 Y1、S11、E12、K14、E17、G18、

L29、及/或 W30 係經以下取代

- a) 顯示於表 1 之任何其他胺基酸；或
- b) 非天然胺基酸。

6. 如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其包含
序 列 YCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH
(SEQ ID NO: 422)；其中殘基 Y1、S11、E12、K14、E17、G18、
M19、L29、及/或 W30 係經以下取代

- a) 顯示於表 1 之任何其他胺基酸；或
- b) 非天然胺基酸。

7. 如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其包含
與 SEQ ID NO: 422
(GPYCQKWMQTCDSEKCCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH) 之 胺
基酸序列具有 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、
98%、或 99%同一性的胺基酸序列；其中
當殘基編號係根據 SEQ ID NO: 1 時，該原毒素-II 變體在位置 7 具
有 Q 且在位置 30 具有 L。

8. 如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其包含
序列如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其
包 含 序 列

X₁X₂X₃CQKWMQTCDX₄X₅RX₆CCX₇X₈X₉VCRLWCKKKX₁₀X₁₁
(SEQ ID NO: 737)；

其中

X₁ 係 G、P、A、或經刪除；

X₂ 係 P、A、或經刪除；

X₃ 係 S、Q、A、R、或 Y；

X₄ 係 S、A、R、I、或 V；

X₅ 係 E、R、N、K、T、Q、Y、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X₆ 係 K、Q、S、A、或 F；

X₇ 係 E、Q、D、L、N、或麩胺醯基-4-胺基丁烷；

X₈ 係 G、Q、或 P；

X₉ 係 M 或 F；

X₁₀ 係 L、V；且

X₁₁ 係 W 或 L。

9. 如申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其中該 N-端延伸包含 SEQ ID NO: 372、373、374、375、376、377、378、379、380、381、382、383、384、或 385 之胺基酸序列。
10. 如申請專利範圍第 1 至 9 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其中該 C-端延伸包含 SEQ ID NO: 374、386、387、388、389、390、391、392、393、394、395、396、或 397 之胺基酸序列。
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其中該 N-端及/或該 C-端延伸係透過連接子接合至該原毒素-II 變體。
12. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其中該連接子包含 SEQ ID NO: 383、392、398、399、400、401、或 402 之胺基酸序列。

13. 如申請專利範圍第 1 至 12 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，該單離的原毒素-II 變體以約 3×10^{-8} M 或更小之 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性，當該 IC_{50} 值係其中該 IC_{50} 值係使用 FLIPR® Tetra 細胞膜去極化檢定法，於存在 25×10^{-6} M 藜蘆定鹼(3-veratroylveracevine)的情況下，在穩定表現人類 Nav1.7 的 HEK293 細胞中利用螢光共振能量轉移(FRET)測量。
14. 如申請專利範圍第 13 項所述之單離的原毒素-II 變體，其以介於約 3×10^{-8} M 至約 1×10^{-9} M 之間的 IC_{50} 值抑制人類 Nav1.7 活性。
15. 如申請專利範圍第 1 至 14 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其中當該 Nav1.7 活性係根據實例 3 中所述之規程使用 QPatch 檢定法測量時，該變體抑制至少 25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100% 的 Nav1.7 活性。
16. 如申請專利範圍第 1 至 15 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其包含胺基酸序列 GPQCX₁X₂WX₃QX₄CX₅X₆X₇X₈X₉CCX₁₀X₁₁FX₁₂CX₁₃LWCX₁₄KKLL (SEQ ID NO: 433)，其中
X₁ 係 Q、R、K、A、或 S；
X₂ 係 K、S、Q、或 R；
X₃ 係 M 或 F；
X₄ 係 T、S、R、K、或 Q；

X₅ 係 D 或 T ；

X₆ 係 S 、 A 、 或 R ；

X₇ 係 E 、 R 、 N 、 K 、 T 、 或 Q ；

X₈ 係 R 或 K ；

X₉ 係 K 、 Q 、 S 、 或 A ；

X₁₀ 係 E 、 Q 、 或 D ；

X₁₁ 係 G 或 Q ；

X₁₂ 係 V 或 S ；

X₁₃ 係 R 或 T ； 且

X₁₄ 係 K 或 R 。

17. 如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變

體，其包含 SEQ ID NO: 30、40、44、52、56、56、59、65、
78、109、110、111、114、117、118、119、120、121、122、
123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、
134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、
145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、
156、157、158、159、162、165、166、167、168、169、170、
171、172、173、174、175、177、178、179、180、182、183、
184、185、186、189、190、193、195、197、199、206、207、
208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、218、
224、226、227、231、232、243、244、245、247、249、252、
255、258、261、263、264、265、266、269、270、271、272、

273 、 274 、 275 、 276 、 277 、 278 、 279 、 280 、 281 、 282 、 283 、
 284 、 285 、 286 、 287 、 288 、 289 、 290 、 291 、 292 、 293 、 294 、
 295 、 296 、 297 、 298 、 299 、 300 、 301 、 302 、 303 、 304 、 305 、
 306 、 307 、 308 、 309 、 310 、 311 、 312 、 313 、 314 、 315 、 316 、
 317 、 318 、 319 、 320 、 321 、 322 、 323 、 324 、 325 、 326 、 332 、
 334 、 335 、 336 、 337 、 339 、 340 、 341 、 342 、 346 、 351 、 358 、
 359 、 364 、 366 、 367 、 368 、 369 、 370 、 371 、 408 、 409 、 410 、
 411 、 412 、 413 、 414 、 415 、 416 、 417 、 418 、 419 、 420 、 421 、
 422 、 423 、 424 、 425 、 426 、 427 、 428 、 429 、 430 、 431 、 434 、
 435 、 436 、 437 、 438 、 439 、 440 、 441 、 442 、 443 、 444 、 445 、
 446 、 447 、 448 、 449 、 450 、 451 、 452 、 453 、 454 、 455 、 456 、
 457 、 458 、 459 、 460 、 461 、 462 、 463 、 464 、 465 、 466 、 467 、
 468 、 469 、 470 、 471 、 472 、 473 、 474 、 475 、 476 、 477 、 478 、
 479 、 480 、 481 、 482 、 483 、 484 、 485 、 486 、 487 、 488 、 489 、
 490 、 491 、 492 、 493 、 494 、 495 、 496 、 497 、 498 、 499 、 500 、
 501 、 502 、 503 、 504 、 505 、 506 、 507 、 508 、 509 、 510 、 511 、
 512 、 513 、 514 、 515 、 516 、 517 、 518 、 519 、 520 、 521 、 522 、
 523 、 524 、 525 、 526 、 527 、 528 、 529 、 530 、 531 、 532 、 533 、
 534 、 535 、 536 、 537 、 538 、 539 、 540 、 541 、 542 、 543 、 544 、
 545 、 546 、 547 、 548 、 549 、 550 、 551 、 552 、 553 、 554 、 555 、
 556 、 557 、 558 、 559 、 560 、 561 、 562 、 563 、 564 、 565 、 566 、
 567 、 568 、 569 、 570 、 571 、 572 、 573 、 574 、 575 、 576 、 577 、

578、579、580、581、582、583、584、585、586、587、588、
 589、590、591、592、593、594、595、596、597、598、599、
 600、601、602、603、604、605、606、607、608、609、610、
 611、612、613、614、615、616、617、618、619、620、621、
 622、623、624、625、626、627、628、629、630、631、632、
 633、634、635、636、637、638、639、640、641、642、643、
 644、645、646、647、648、649、650、651、652、653、654、
 655、656、657、658、659、660、661、662、663、664、665、
 666、667、668、669、670、671、672、673、674、675、676、
 677、678、679、680、681、682、683、684、685、686、687、
 688、689、690、691、692、693、694、695、696、697、698、
 699、700、701、702、703、704、705、706、707、708、709、
 710、711、712、713、714、715、716、717、718、719、720、
 721、722、723、724、725、726、727、728、729、730、731、
 732、733、734、735 或 736 之胺基酸序列。

18. 如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體，其具有游離的 C-端羧酸、醯胺、甲基醯胺、或丁基醯胺基團。
19. 一種單離的融合蛋白，其包含接合至半衰期延長部分之如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項所述之原毒素-II 變體。
20. 如申請專利範圍第 19 項所述之融合蛋白，其中該半衰期延長部分係人血清白蛋白(HSA)、白蛋白結合域(ABD)、Fc、或聚乙二醇

(PEG)。

21. 一種單離的聚核苷酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 18 項中任一項所述之原毒素-II 變體。
22. 一種載體，其包含如申請專利範圍第 21 項所述之單離的聚核苷酸。
23. 一種宿主細胞，其包含如申請專利範圍第 22 項所述之載體。
24. 一種生產單離的原毒素-II 變體的方法，其包含培養如申請專利範圍第 23 項所述之宿主細胞以及回收由該宿主細胞所生產之原毒素-II 變體。
25. 一種醫藥組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所述之單離的原毒素-II 變體或融合蛋白以及醫藥上可接受的賦形劑。
26. 一種如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所述之原毒素-II 變體或融合蛋白用於製造在個體中治療 Nav1.7 介導的疼痛的藥劑之用途。
27. 如申請專利範圍第 26 項所述之用途，其中該疼痛係慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、傷害感受性疼痛、內臟痛、背痛、手術後疼痛、熱痛、幻肢痛、或與發炎狀況、原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)、骨關節炎、類風溼性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎、纖維肌痛、糖尿病疼痛性神經病變(painful diabetic neuropathy, PDN)、帶狀疱疹後神經病變(post-herpetic neuropathy, PHN)、三

又神經神經痛(TN)、脊髓損傷或多發性硬化症相關的疼痛。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之用途，其中該原毒素-II 變體係經周邊投予。
29. 如申請專利範圍第 28 項所述之用途，其中該原毒素-II 變體係經局部投予至關節、脊髓、手術傷口、損傷或創傷部位、周邊神經纖維、泌尿生殖器官、或發炎組織。
30. 如申請專利範圍第 26 至 29 項中任一項所述之用途，其中該個體係人類。
31. 如申請專利範圍第 1 至 20 項中任一項所述之原毒素-II 變體或融合蛋白，其用於在需要治療疼痛之個體中用於治療疼痛。
32. 如申請專利範圍第 31 項所述之原毒素-II 變體，其中該疼痛係慢性疼痛、急性疼痛、神經病變性疼痛、癌症疼痛、傷害感受性疼痛、內臟痛、背痛、手術後疼痛、熱痛、幻肢痛、或與發炎狀況、原發性肢端紅痛症(PE)、陣發性劇痛症(paroxysmal extreme pain disorder, PEPD)、骨關節炎、類風溼性關節炎、腰椎間盤摘除術、胰臟炎、纖維肌痛、糖尿病疼痛性神經病變(painful diabetic neuropathy, PDN)、帶狀疱疹後神經病變(post-herpetic neuropathy, PHN)、三叉神經神經痛(TN)、脊髓損傷或多發性硬化症相關的疼痛。
33. 如申請專利範圍第 31 或 32 項所述之原毒素-II 變體，其中該原毒素-II 變體係經周邊投予。
34. 如申請專利範圍第 31 至 33 項中任一項所述之原毒素-II 變體，其

中該原毒素-II 變體係經局部投予至關節、脊髓、手術傷口、損傷或創傷部位、周邊神經纖維、泌尿生殖器官、或發炎組織。

圖式

殘基編號	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
屬	X1	X2	X3	C	X4	X5	W	X6	Q	X7	C	X8
多樣性	(GAP-)	(PA-)	(SQARY)	C	(QRKAS)	(KSQR)	W	(MF)	Q	(TSRKQ)	C	(DT)

殘基編號	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
屬	X9	X10	X11	X12	C	C	X13	X14	F	X15
多樣性	(SAR)	(ERNKTQ)	(RK)	(KQSA)	C	C	(EQD)	(GQ)	F	(VS)

殘基編號	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
屬	C	X16	L	W	C	X17	K	K	L	W
多樣性	C	(RT)	L	W	C	(KR)	K	K	L	W

圖1

蛋白質名稱	原毒素-II變體名稱	蛋白質 SEQ ID NO:	選擇性 *	Nav1.6		Nav1.7	
				IC ₅₀ (nM)	se**	IC ₅₀ (nM)	se**
(-GP) N-Ac-NV1G1137-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D2974-NH2	114	46.4	476.1	139.2	10.3	5.9
NV1G1001	NV1D2773	65	45.9	197.3	44.4	4.3	3.3
NV1G1153-NH2	NV1D3034-NH2	117	43.5	160.3	107.3	3.7	2.7
NV1G1005	NV1D2772	59	39.2	241.8	82.6	6.2	3.2
NV1G1519	NV1D3006	133	37.9	123.6	34.3	3.3	3.1
NV1G1749	NV1D3587	326	34.1	433.9	483.8	12.7	8.2
NV1G1836	NV1D3359	190	31.5	485.9	277.4	15.4	10.6

*IC50 (Nav1.6) / IC50 (Nav1.7)

**標準誤差

蛋白質名稱			原毒素 II變體名稱	SEQ ID NO:	殘基編號 (根據SEQ ID NO:1)															
			野生型	2	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20						
NV1G1153-NH- J 基			NV1D3034-NH- J 基	118	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
) NV1G1153-NH-中基			NV1D3034-NH-中基	119	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1818			NV1D3368	122	R	T	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1818-NH2			NV1D3368-NH2	123	R	T	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1153			NV1D3034	78	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1781			NV1D3388	217	R	E	R	K	C	C	Q	G	F	V						
NV1G1137			NV1D2974	129	A	E	R	K	C	C	E	G	F	S						
NV1G1750			NV1D3586	324	A	N	R	K	C	C	E	G	F	S						
(-GP) N-Ac-NV1G1153-NH2			(-GP) N-Ac-NV1D3034-NH2	121	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1267			NV1D3044	150	R	N	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1750-NH2			NV1D3586-NH2	325	A	N	R	K	C	C	E	G	F	S						
NV1G1728			NV1D3541	281	R	N	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1007			NV1D2775	56	A	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1007-NH2			NV1D2775-NH2	111	A	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1137-NH2			NV1D2974-NH2	130	A	E	R	K	C	C	E	G	F	S						
(-GP) N-Ac-NV1G1137-NH2			(-GP) N-Ac-NV1D2974-NH2	114	A	E	R	K	C	C	E	G	F	S						
NV1G1001			NV1D2773	65	A	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1153-NH2			NV1D3034-NH2	117	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1005			NV1D2772	59	A	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1519			NV1D3006	133	A	R	R	K	C	C	E	G	F	V						
NV1G1749			NV1D3587	326	A	N	R	K	C	C	E	G	F	S						
NV1G1836			NV1D3359	190	R	E	R	K	C	C	E	G	F	V						
多樣性					(SRA)	(ETN)	R	K	C	C	(EQ)	G	F	(VS)						
屬序列				405	X3	X4	R	K	C	C	X5	G	F	X6						

圖3

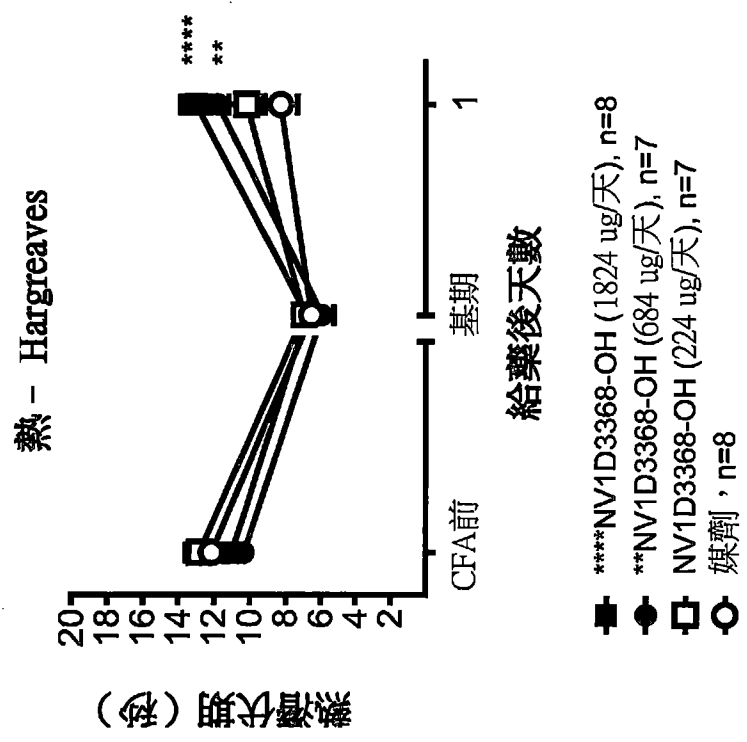


圖5A

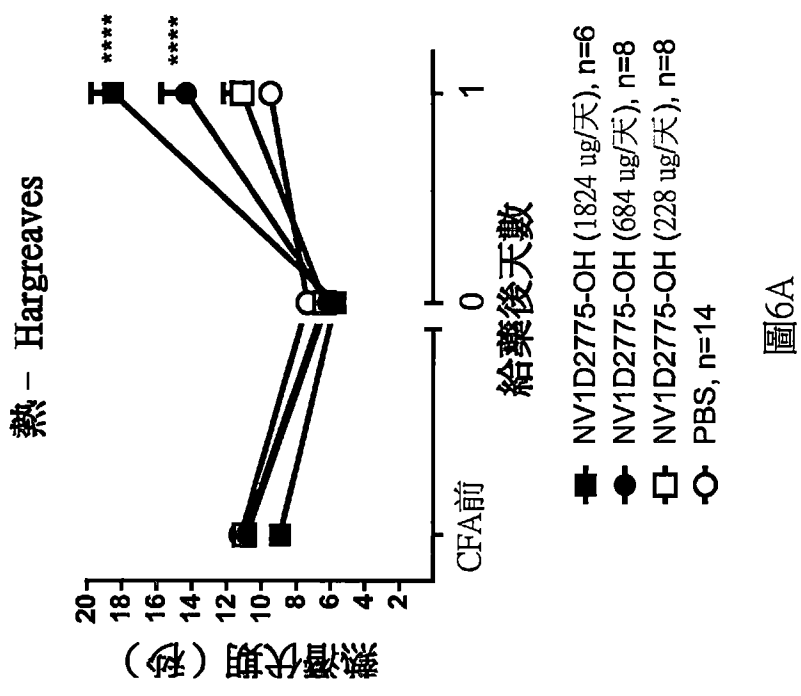


圖6A

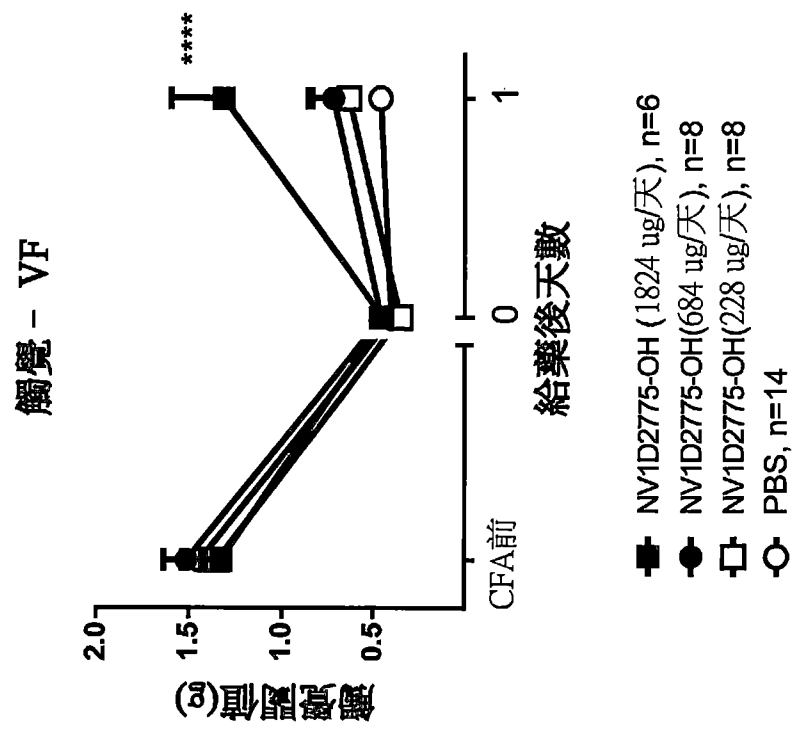


圖6C

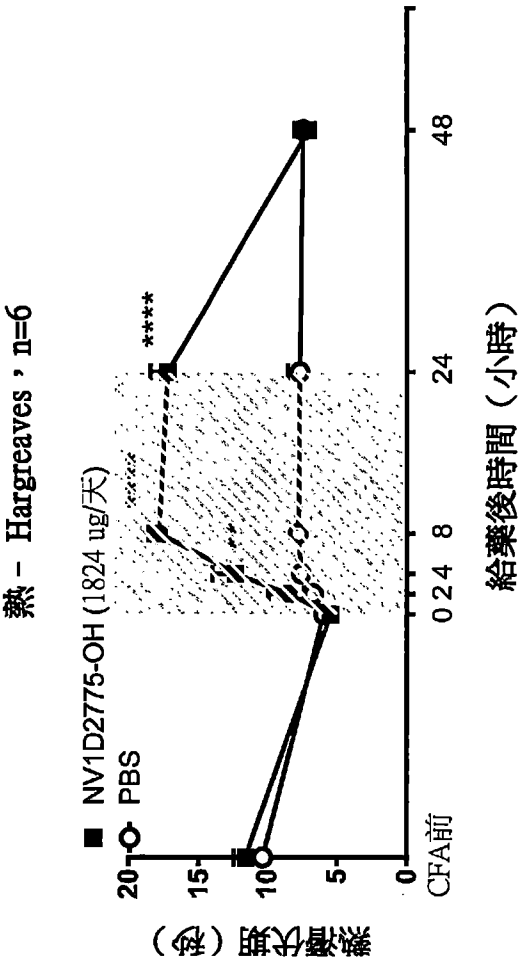


圖7A

熱板測試

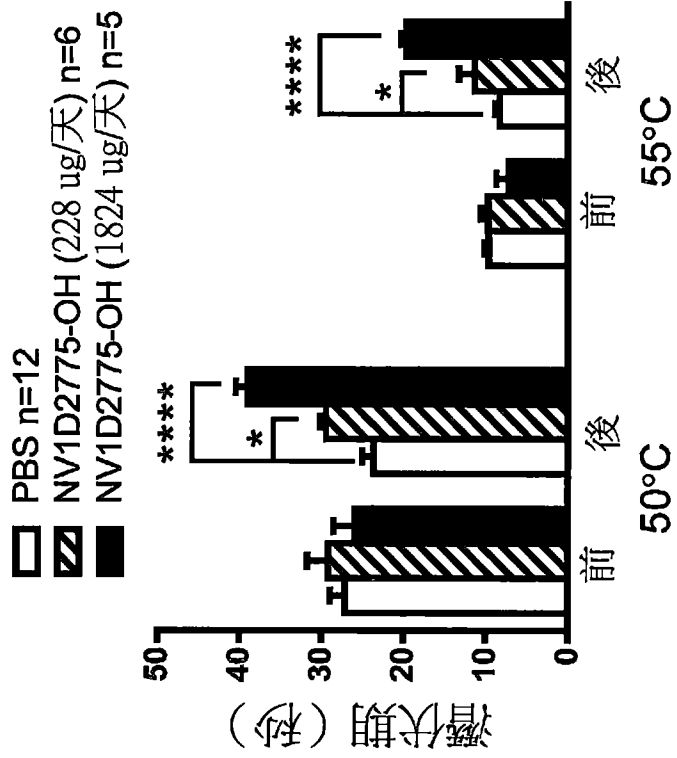


圖8

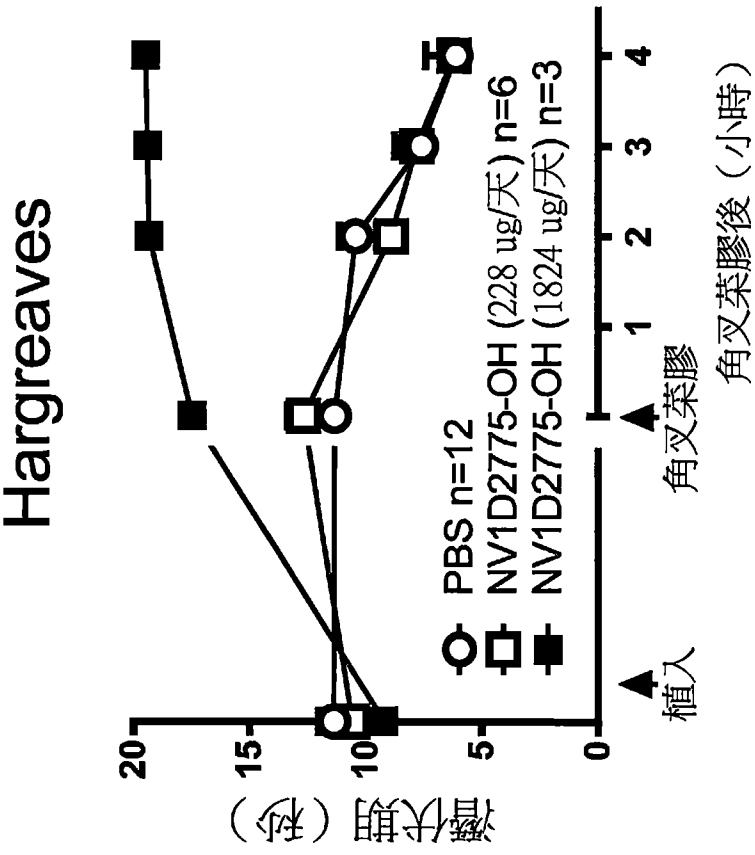


圖9

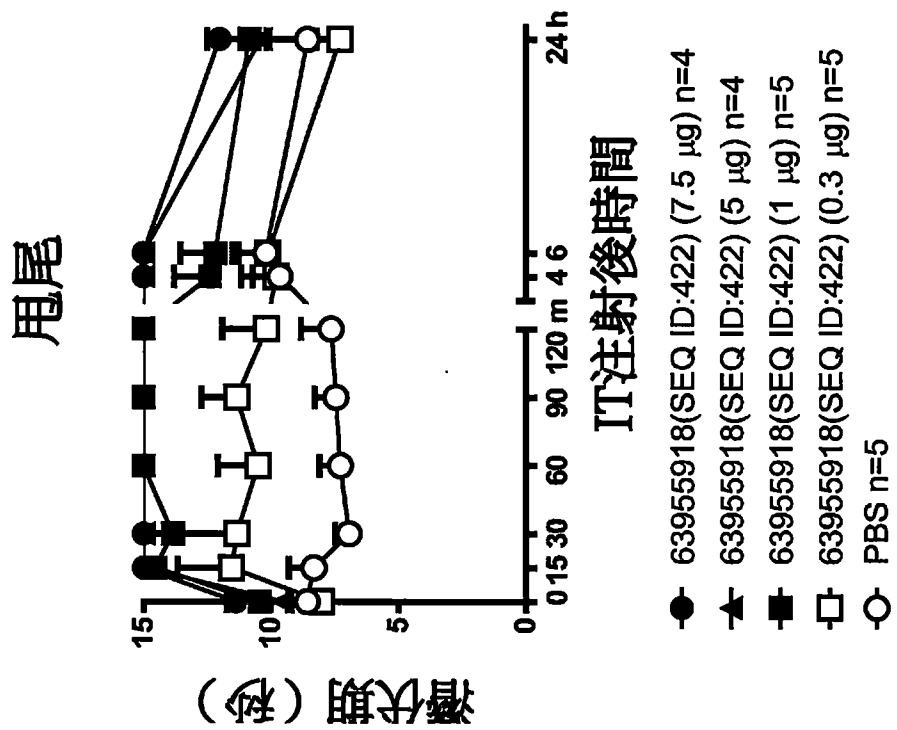


圖11A

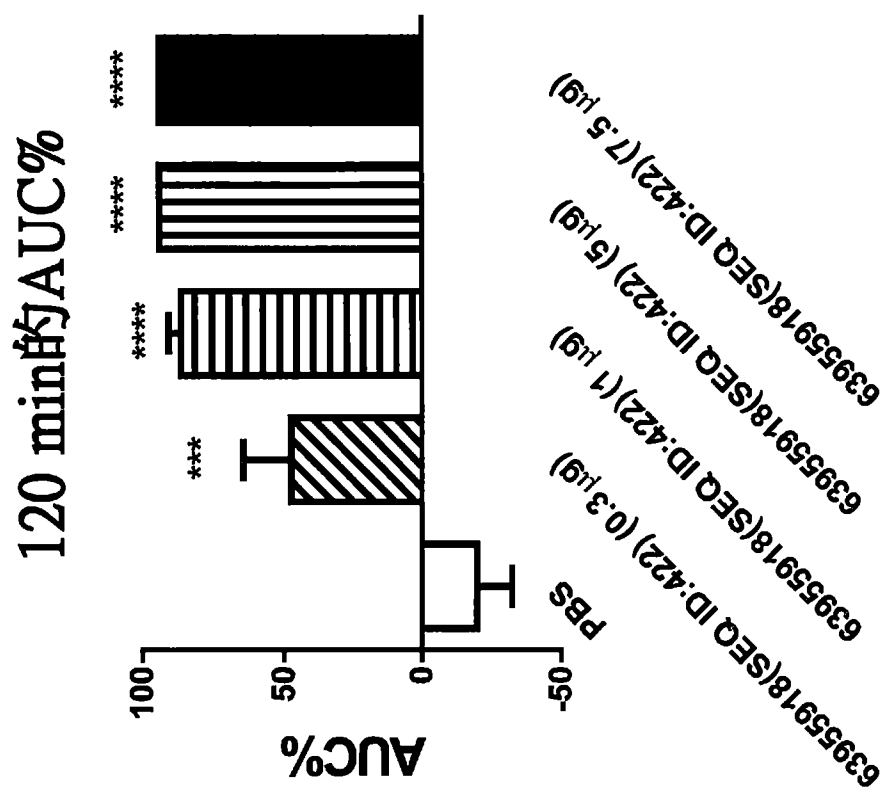


圖11B

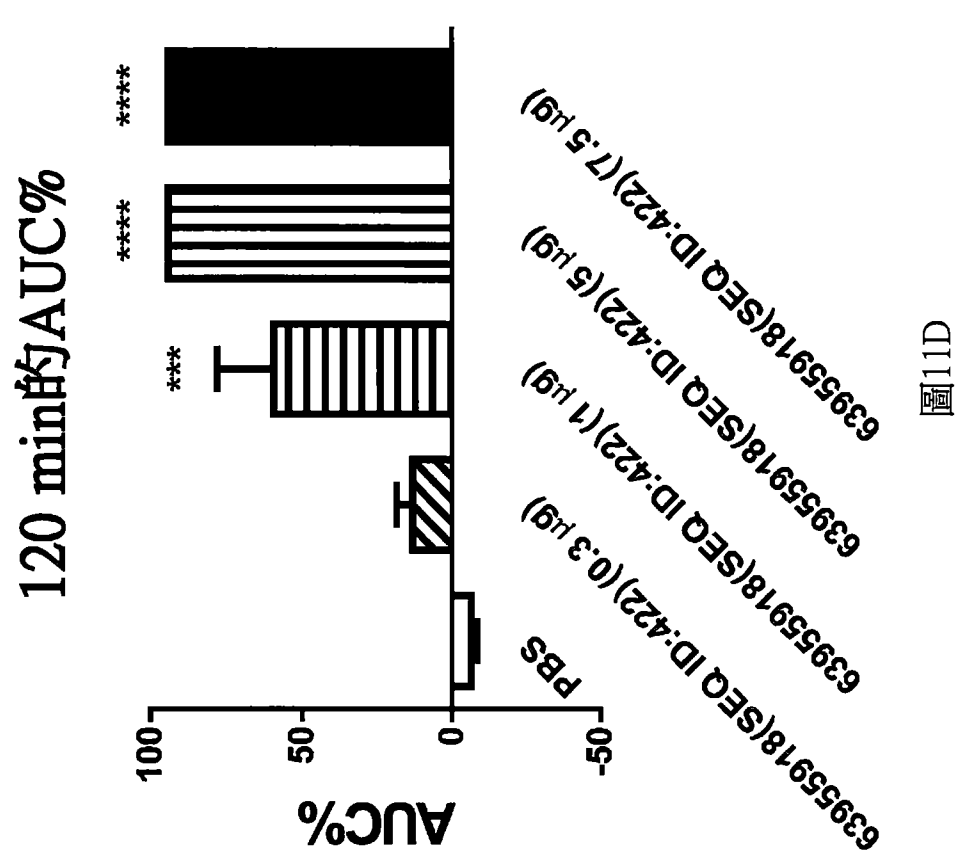


圖11D

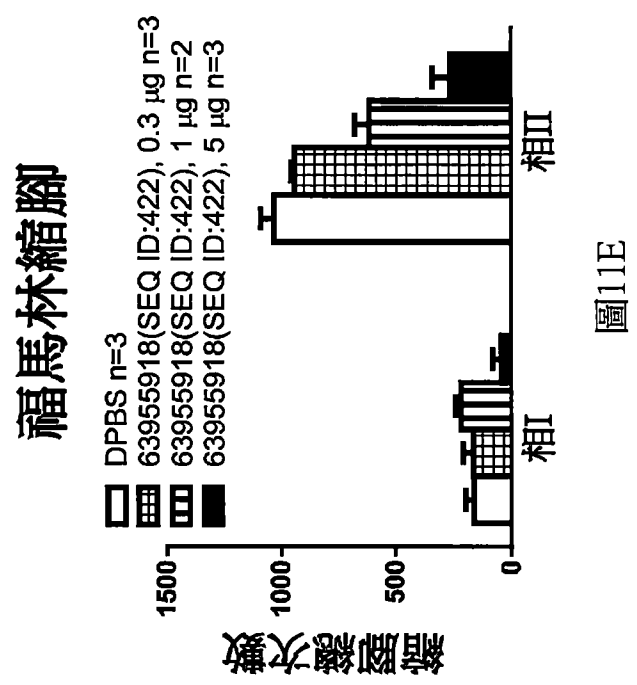


圖11E

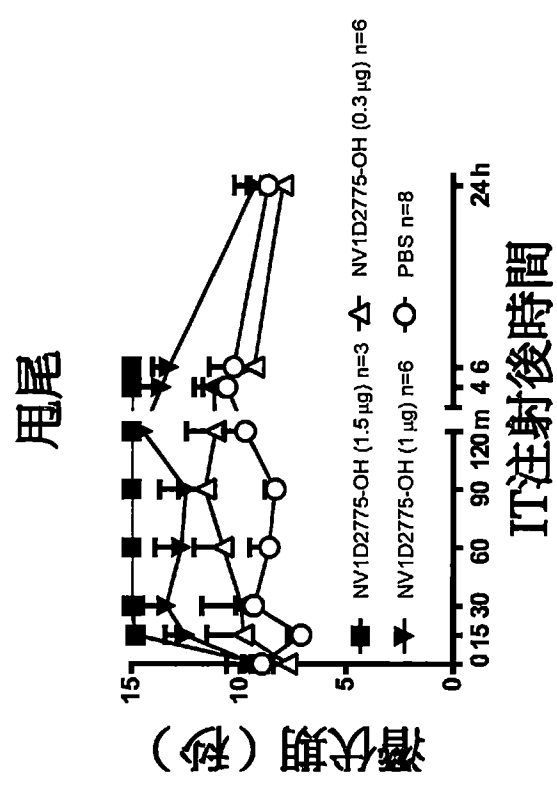


圖12A

120 min的AUC%

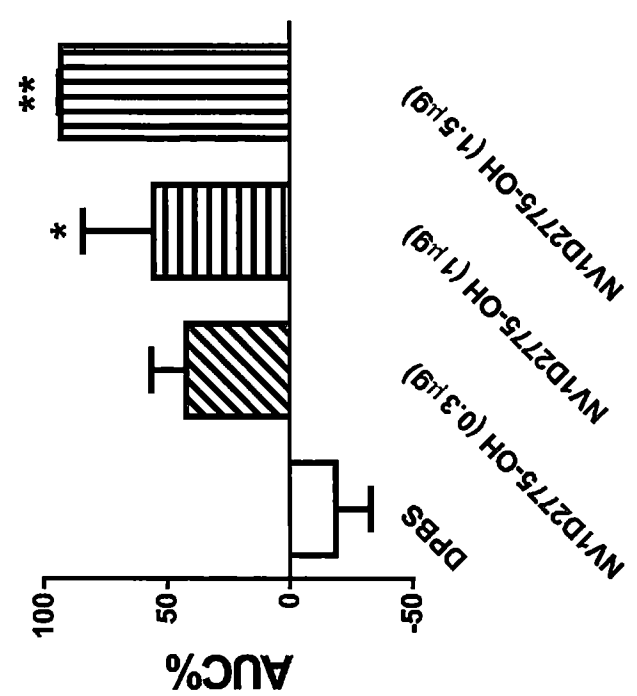
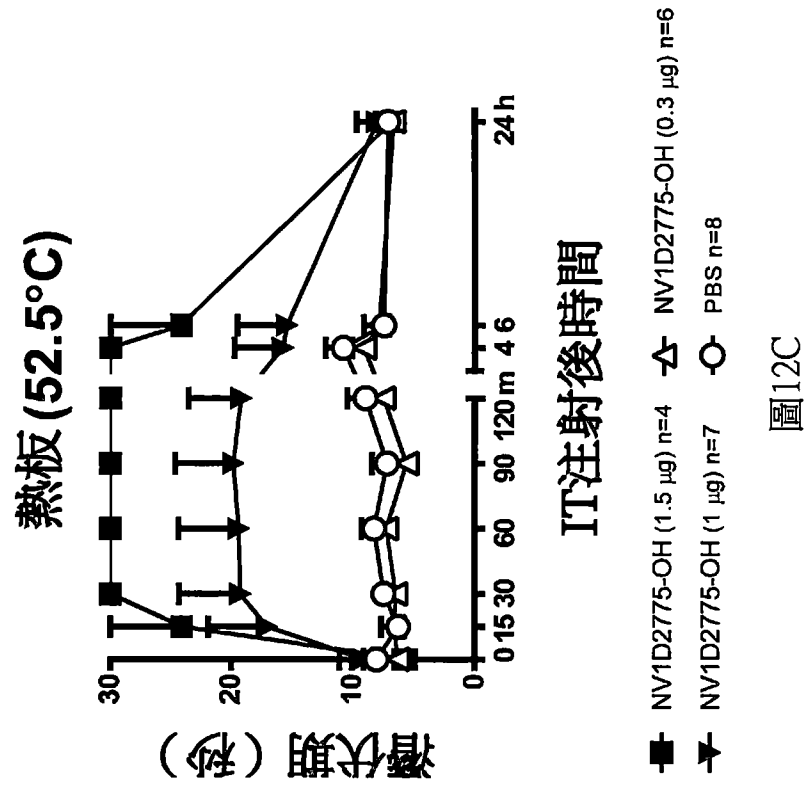


圖12B



120 min的AUC%

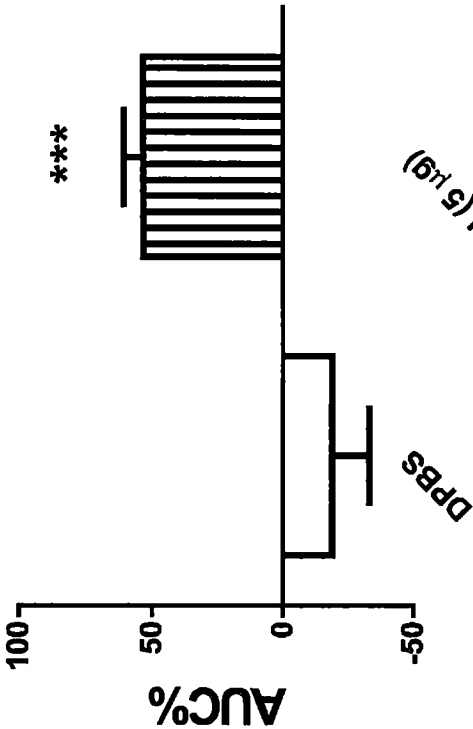


圖13B

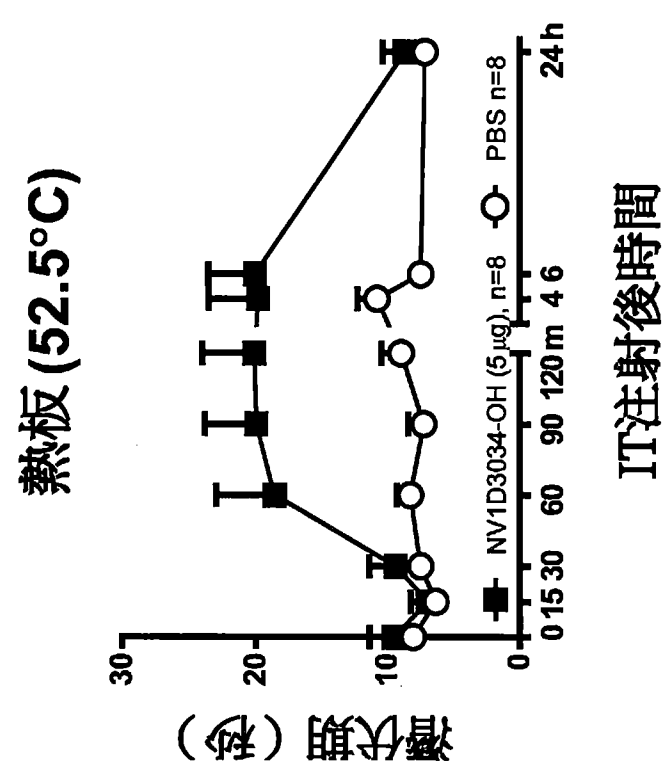


圖13C

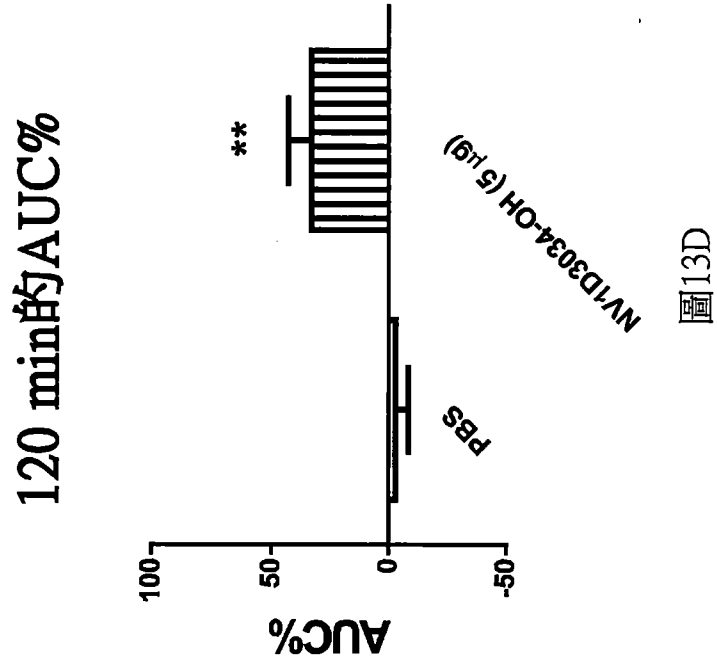


圖13D

福馬林縮腳

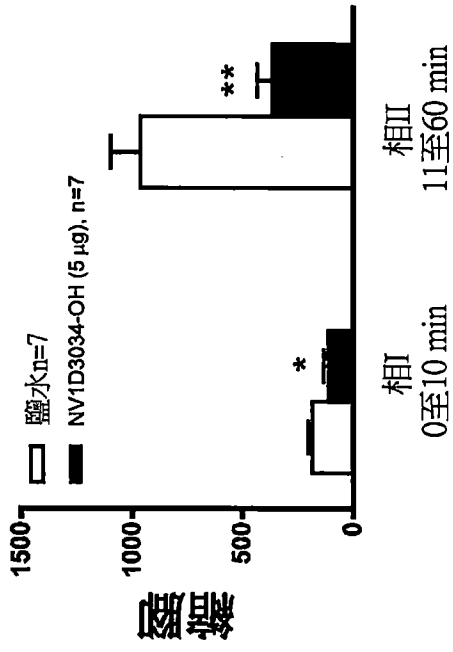


圖13E