(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0120703
(43) 공개일자 2017년10월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/435 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01) *C07K 14/76* (2006.01)
C07K 14/765 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/43518 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7027801
(22) 출원일자(국제) 2016년02월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/019549
(87) 국제공개번호 WO 2016/140859
국제공개일자 2016년09월09일
(30) 우선권주장
62/127,339 2015년03월03일 미국(US)

(71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
(72) 발명자
플린스파치 맥
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210
위켄덴 알렌
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210
(74) 대리인
특허법인한성

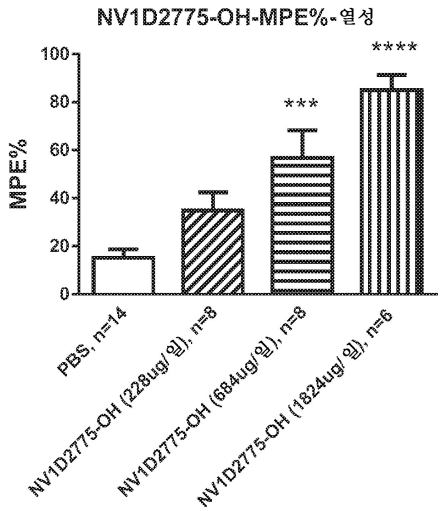
전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **프로톡신-II 변이체 및 사용 방법**

(57) 요 약

본 발명은 프로톡신-II 변이체, 이를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 전술된 것의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도6b



(52) CPC특허분류
C07K 14/47 (2013.01)
C07K 14/76 (2013.01)
C07K 14/765 (2013.01)
C07K 2319/00 (2013.01)
C07K 2319/30 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

단리된 프로톡신-II 변이체로서,

약 $1x10^{-7}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, 상기 IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정 (Tetra membrane depolarization assay)을 사용하여 측정되고, 상기 프로톡신-II 변이체는 W7Q 및/또는 W30L 치환을 갖고, 잔기 넘버링은 서열 번호 1에 따르는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 2

제1항에 있어서, 서열

$X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}LWCX_{17}KKLL$ (서열 번호 432)을 포함하고, 상기 식에서,

X_1은 G, P, A이거나 또는 결실되고;

X_2는 P, A이거나 또는 결실되고;

X_3은 S, Q, A, R 또는 Y이고;

X_4는 Q, R, K, A 또는 S이고;

X_5는 K, S, Q 또는 R이고;

X_6은 M 또는 F이고;

X_7은 T, S, R, K 또는 Q이고;

X_8은 D 또는 T이고;

X_9는 S, A 또는 R이고;

X_{10}은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

X_{11}은 R 또는 K이고;

X_{12}는 K, Q, S 또는 A이고;

X_{13}은 E, Q 또는 D이고;

X_{14}는 G 또는 Q이고;

X_{15}는 V 또는 S이고;

X_{16}은 R 또는 T이며;

X_{17}은 K 또는 R이고;

상기 서열은 선택적으로 N-말단 연장 또는 C-말단 연장을 갖고,

폴리펩티드는 약 $1x10^{-7}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, 상기 IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 N-말단 연장은 서열 번호 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384 또는 385의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 C-말단 연장은 서열 번호 374, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396 또는 397의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 N-말단 및/또는 상기 C-말단 연장은 링커 (linker)를 통해 상기 프로톡신-II 변이체에 접합되는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 링커는 서열 번호 383, 392, 398, 399, 400, 401 또는 402의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 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 또는 431의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약 $3x10^{-8}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 $3x10^{-8}$ M 내지 약 $1x10^{-9}$ M의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 아미노산 서열 $GPQCX_1X_2WX_3QX_4CX_5X_6X_7X_8X_9CCX_{10}X_{11}FX_{12}CX_{13}LWCX_{14}KKLL$ (서열 번호 433)을 포함하고, 상기 식에서,

X_1은 Q, R, K, A 또는 S이고;

X_2는 K, S, Q 또는 R이고;

X_3은 M 또는 F이고;

X_4는 T, S, R, K 또는 Q이고;

X_5는 D 또는 T이고;

X_6은 S, A 또는 R이고;

X_7은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

X_8은 R 또는 K이고;

X_9는 K, Q, S 또는 A이고;

X_{10}은 E, Q 또는 D이고;

X_{11}은 G 또는 Q이고;

X_{12}는 V 또는 S이고;

X_{13}은 R 또는 T이며;

X_{14}는 K 또는 R인, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 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 및 428의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 12

단리된 프로톡신-II 변이체로서,

서열 번호 422 (GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH)의 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 상기 식에서,

잔기 넘버링이 서열 번호 1에 따를 때, 상기 프로톡신-II 변이체는 7 위치에서 Q를 그리고 30 위치에서 L을 갖고;

폴리펩티드는 약 $30x10^{-9}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, 상기 IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 C-말단 카르복실산, 아미드, 메틸아미드 또는 부틸아미드 기를 갖는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

청구항 14

반감기 연장 모이어티 (half-life extending moiety)에 접합된 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체를 포함하는 단리된 융합 단백질.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 반감기 연장 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA), 알부민 결합 도메인 (ABD), Fc 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)인, 융합 단백질.

청구항 16

제12항 또는 제15항의 프로톡신-II 변이체를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 17

제16항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 18

제17항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 19

단리된 프로톡신-II 변이체의 생성 방법으로서,

제18항의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 상기 숙주 세포에 의해 생성된 프로톡신-II 변이체를 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 단리된 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

대상체에서 Nav1.7 매개 통증을 치료하는 방법으로서,

상기 통증을 치료하기 위해 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질의 유효량을 상기 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 요통, 수술 후 통증, 열성 통증, 환상 사지 통증 또는 염증성 질환, 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염, 섬유근육통, 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN), 삼차 신경통 (TN), 척수 손상 또는 다발성 경화증과 관련된 통증인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 프로톡신-II 변이체는 말초로 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 프로톡신-II 변이체는 관절, 척수, 수술 상처, 손상 또는 외상 부위, 말초 신경 섬유, 비뇨생식 기관, 또는 염증 조직에 국부적으로 (locally) 투여되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 26

통증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서, 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 요통, 수술 후 통증, 열성 통증, 환상 사지 통증 또는 염증성 질환, 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염, 섬유근육통, 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN), 삼차 신경통 (TN), 척수 손상 또는 다발성 경화증과 관련된 통증인, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 말초로 투여되는, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

청구항 29

제28항, 제30항 또는 제31항에 있어서, 관절, 척수, 수술 상처, 손상 또는 외상 부위, 말초 신경 섬유, 비뇨생식 기관, 또는 염증 조직에 국부적으로 투여되는, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은, 개시내용이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된, 2015년 3월 3일자로 출원된 미국 가출원 제 62/127,339호에 대해 35 U.S.C. §119(e) 하에서 우선권 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 프로톡신-II 변이체, 이를 인코딩하는 합성 폴리뉴클레오티드, 및 전술된 것의 제조 방법 및 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 전압 의존성 나트륨 채널 (VGSC)은 심근 세포와 골격근 세포 및 중추 뉴런과 말초 뉴런을 포함하는 모든 흥분성 세포에 존재한다. 뉴런 세포에서, 나트륨 채널은 역치 미만 탈분극 (sub-threshold depolarization)을 증폭시키고, 활동 전위의 빠른 상승을 유발하는 것을 담당한다. 이와 같이, 나트륨 채널은 신경계에서 전기 신호의 개시 및 전파에 필수적이다. 불규칙적인 나트륨 채널 기능은 간질 (문헌 [Yogeeswari *et al.*, Curr Drug Targets 5:589-602, 2004]), 부정맥 (문헌 [Tfelt-Hansen *et al.*, J Cardiovasc Electrophysiol 21:107-15, 2010]), 근긴장 (문헌 [Cannon and Bean, J Clin Invest 120:80-3, 2010]), 및 통증 (문헌 [Cregg *et al.*, J Physiol 588:1897-904, 2010])을 포함하는 다양한 의학적 장애의 기저를 이루는 것으로 생각된다 (문헌 [Hübner and Jentsch, Hum Mol Genet 11:2435-45, 2002]). 나트륨 채널은 전형적으로 다양한 하위단위들의 복합체이며, 본질적인 것은 기공-형성 알파-하위단위이며, 이는 기능하기에 단독으로 충분하다.

[0006] 인간에는 전압 의존성 나트륨 채널 알파 하위단위 패밀리의 9개의 공지된 구성원, Nav1.1 내지 Nav1.9가 존재한다. Nav1.x 서브패밀리는 약리학적으로 테트로도톡신 (TTX)-감수성 및 TTX-저항성의 두 그룹으로 세분될 수 있다. Nav1.7 (PN1 또는 hNE로도 알려짐)은 SCN9A 유전자에 의해 인코딩되고, TTX-감수성이고, 말초 교감신경 및 감각 뉴런에서 주로 발현된다. Nav1.7은 신경 섬유 말단에 축적되어, 작은 역치 미만 탈분극을 증폭시키고, 흥분성을 조절하는 역치 채널로서 작용한다.

[0007] Nav1.7의 기능은 급성, 염증성 및/또는 신경병증성 통증을 포함하는 다양한 통증 상태에 관여되어 있다. 인간에서, Nav1.7의 기능 획득 돌연변이는 사지의 작열통 및 염증에 의해 특징지어지는 질병인 원발성 홍반통증 (PE) (문헌 [Yang *et al.*, J Med Genet 41:171-4, 2004]) 및 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD) (문헌 [Fertleman *et al.*, Neuron 52:767-74, 2006])와 관련되어 왔다. 이러한 관찰결과와 일관되게, 비-선택성 나트륨 채널 차단제인 리도카인, 멕실레틴 및 카르바마제핀은 이들 통증성 장애의 증상 완화를 제공할 수 있다 (문헌 [Legroux-Crespel *et al.*, Ann Dermatol Venereol 130:429-33, 2003]; 문헌 [Fertleman *et al.*, Neuron 52:767-74, 2006]).

[0008] 인간에서의 Nav1.7의 기능 상실 돌연변이는, 통증 자극에 대한 완전 무반응 또는 무감응에 의해 특징지어지는 희귀 상염색체 열성 장애인 선천성 통증 무반응증 (congenital indifference to pain) (CIP)을 야기한다 (문헌

[Cox *et al.*, Nature 444:894-8, 2006]; 문헌 [Goldberg *et al*, Clin Genet 71:311-9, 2007]; 문헌 [Ahmad *et al.*, Hum Mol Genet 16:2114-21, 2007]).

[0009] SCN9A 코딩 영역의 단일 뉴클레오티드 다형성은 침해수용기 흥분성 및 통증 감수성 증가와 관련되어 왔다. 예를 들어, 인간 Nav1.7에서 R1150W 치환을 야기하는 다형성 rs6746030은 골관절염 통증, 요추 추간판절제술 통증, 환상 통증 및 췌장염 통증과 관련되어 왔다 (문헌 [Reimann *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 107:5148-53, 2010]). R1150W 돌연변이 Nav1.7을 발현하는 DRG 뉴런은 탈분극에 따라 증가된 흥분 빈도를 나타낸다 (문헌[Estacion *et al.*, Ann Neurol 66:862-6, 2009]). 기능장애 형태 (disabling form)의 섬유근육통이 SCN9A 나트륨 채널 다형성 rs6754031과 관련되어 왔는데, 이는 중증의 섬유근육통 환자 중 일부가 배근 신경절 (dorsal root ganglia) 나트륨 채널병증을 가질 수 있음을 시사한다 (문헌 [Vargas-Alarcon *et al.*, BMC Musculoskelet Disord 13:23, 2012]).

[0010] 마우스에서, 침해수용성 뉴런에서의 SCN9A 유전자의 결실은 기계적 및 열성 통증 역치의 감소 및 염증성 통증 반응의 감소 또는 제거로 이어진다 (문헌 [Nassar *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA 101:12706-11, 2004]). 모든 감각 뉴런에서의 SCN9A의 제거는 기계적 통증, 염증성 통증 및 열에 대한 반사 움츠림 반응을 없앴다. 감각 뉴런과 교감신경 뉴런 둘 모두에서의 SCN9A의 결실은 기계적, 열성 및 신경병증성 통증을 없앴으며, Nav1.7 기능 상실 돌연변이를 가진 인간에서 나타나는 무통 표현형을 재현하였다 (문헌 [Minett *et al.*, Nat Commun 3:791, 2012]). 따라서, Nav1.7 억제제 또는 차단제는 다양한 장애와 관련된 광범위한 통증의 치료에 유용할 수 있다.

[0011] 거미 독액은 후웬톡신-IV (HwTx-IV) (문헌 [Peng *et al.*, J Biol Chem 277:47564-71, 2002]), 프로톡신-I, 프로톡신-II (문헌 [Middleton *et al.*, Biochemistry 41:14734-47, 2002]) 및 프릭소톡신-III (문헌 [Bosmans *et al.*, Mol Pharmacol 69:419-29, 2006])을 포함하는 다수의 나트륨 채널 차단 펩티드를 함유하는 것으로 알려져 있다. 광범위한 통증 적응증의 치료를 위한 추가의 Nav1.7 차단제의 확인이 필요하다. 특히, 다른 전압 의존성 나트륨 채널 아이소형 (isoform)에 비하여 Nav1.7에 대해 선택성을 갖는 신규의 Nav1.7 차단제가 요구된다.

발명의 내용

[0012] 본 발명의 일 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 프로톡신-II 변이체는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일 베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정 (Tetra membrane depolarization assay)을 사용하여 측정되고, 프로톡신-II 변이체는 W7Q 및/또는 W30L 치환을 갖는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0013] 본 발명의 다른 실시 형태는 서열 번호 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 또는 431의 아미노산 서열을 포함하는 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0014] 본 발명의 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 번호 422 (GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH)의 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 아미노산 서열은, 잔기 넘버링이 서열 번호 1에 따를 때, 7번 위치에서는 Q를 그리고 30번 위치에서는 L을 갖고; 폴리펩티드는 약 $30x10^{-9}$M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성

을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0015] 본 발명의 다른 실시 형태는 반감기 연장 모이어티 (half-life extending moiety)에 접합된 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 포함하는 단리된 융합 단백질이다.

[0016] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드이다.

[0017] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터이다.

[0018] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포이다.

[0019] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 단리된 프로톡신-II 변이체의 생성 방법으로서, 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에 의해 생성된 프로톡신-II 변이체를 회수하는 단계를 포함하는, 방법이다.

[0020] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 단리된 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0021] 본 발명의 다른 실시 형태는 대상체에서 Nav1.7-매개 통증을 치료하는 방법으로서, 통증을 치료하기 위해 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질의 유효량을 이의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법이다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 FLIPR 테트라 검정에서 30 nM 이하의 IC_{50} 값으로 Nav1.7을 억제하는 프로톡신-II 변이체의 속 (genus) 아미노산 서열을 나타낸다. 잔기 넘버링은 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II에 따른다. 속 서열 번호 403.

도 2는 QPatch 검정에서의 Nav1.7 및 Nav1.6 억제에 대한 IC_{50} 값 및 QPatch 검정에서 얻어진 IC_{50} (Nav1.6) / IC_{50} (Nav1.7)의 비로 계산된 각각의 변이체의 선택성을 나타낸다. SE: 표준 오차.

도 3은 FLIPR 테트라 검정에서 30 nM 이하의 IC_{50} 값으로 Nav1.7을 억제하고, Nav1.6에 비하여 30배 초과로 선택적인 프로톡신-II 변이체의 서열 및 속 서열을 나타낸다. 각각의 변이체의 선택성은 QPatch 검정에서 얻어진 IC_{50} (Nav1.6) / IC_{50} (Nav1.7)의 비로 계산하였다. 잔기 넘버링은 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II에 따른다.

도 4a는 CFA 주사 전 (CFA 전)과 CFA 주사 후 (0) 및 펩티드 투여 후 1일째 (1)에, 하그리브스 시험 (Hargreaves test)에서 발 움츠림 잠복기 (paw withdrawal latency)의 측정에 의해 평가된 CFA-유도 열성 통각과민에 대한 NV1D3034 (NV1D3034-OH) (서열 번호 78)의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.001이고, 이원 분산 분석 (two-way ANOVA) 후, 본페로니 다중 비교 (Bonferroni's multiple comparison)가 행해짐.

도 4b는 펩티드 투여 후 1일째에 각각의 용량에서 퍼센트 MPE (최대 가능한 효과) (MPE%)로서 나타낸 CFA-유도 열성 통각과민에서 NV1D3034 (NV1D3034-OH) (서열 번호 78)의 효능을 나타낸다. *는 PBS 대비 P<0.05이고, 일원 분산 분석 (one-way ANOVA) 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 5a는 CFA 주사 전 (CFA 전)과 CFA 주사 후 (0) 및 펩티드 투여 후 1일째 (1)에, 하그리브스 시험에서 발 움츠림 잠복기의 측정에 의해 평가된 CFA-유도 열성 통각과민에 대한 NV1D3368 (NV1D3368-OH) (서열 번호 198)의 효능을 나타낸다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 이원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 5b는 펩티드 투여 후 1일째에 각각의 용량에서 퍼센트 MPE (MPE%)로서 나타낸 CFA-유도 열성 통각과민에서 NV1D3368 (NV1D3368-OH) (서열 번호 198)의 효능을 나타낸다. *는 PBS 대비 P<0.05이고, **는 PBS 대비 P<0.01이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 6a는 CFA 주사 전 (CFA 전)과 CFA 주사 후 (0) 및 펩티드 투여 후 1일째 (1)에, 하그리브스 시험에서 발 움츠림 잠복기의 측정에 의해 평가된 CFA-유도 열성 통각과민에 대한 NV1D2775-OH (서열 번호 56)의 효능을 나타낸다. ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 이원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 6b는 펩티드 투여 후 1일째에 각각의 용량에서 퍼센트 MPE (MPE%)로서 나타낸 CFA-유도 열성 통각과민에서 NV1D2775-OH (서열 번호 56)의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.001이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 6c는 CFA-유도 촉각 이질통에 대한 NV1D2775-OH (서열 번호 56)의 효능을 나타낸다. CFA 이전 (CFA 전)과 CFA 후 (0) 및 펩티드 투여 후 1일째 (1)에서의 뒷발의 촉각 역치. ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 이원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 6d는 펩티드 투여 후 1일째에 퍼센트 MPE (MPE%)로서 나타낸 CFA-유도 촉각 이질통에 대한 NV1D2775-OH (서열 번호 56)의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 7a는 CFA 전과 CFA 후에 그리고 펩티드 투여 후의 다양한 시점에서의 하그리브스 시험에서 발 움츠림 잠복기의 측정에 의해 평가된 바와 같은, CFA 모델에서 열성 통각과민의 NV1D2775-OH 매개 역전의 시간적 경과를 나타낸다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, 이원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐. 음영처리된 영역은 화합물 전달 기간 (0 내지 24시간)을 나타낸다.

도 7b는 CFA 전과 CFA 후에 그리고 펩티드 투여 후의 다양한 시점에서의 촉각 역치의 측정에 의해 평가된 바와 같은, CFA 모델에서 촉각 이질통의 NV1D2775-OH 매개 역전의 시간적 경과를 나타낸다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, 이원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐. 음영처리된 영역은 화합물 전달 기간 (0 내지 24시간)을 나타낸다.

도 8은 NV1D2775-OH가 열판 시험에서 유의한 통각상실을 유발하였음을 나타낸다. 열성 움츠림 잠복기를 펌프 이식 전과 후에 50 및 55℃에서 평가하였다. 펌프 이식은 대조군 PBS 군에서 잠복기에 영향을 미치지 않았다. 펌프 후 1일째에, NV1D2775-OH 처리 마우스는 PBS 군에 비해 연장된 잠복기를 나타내었다. *는 PBS 대비 P<0.05이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 9는 NV1D2775-OH 전처리가 카라기난 유도 열성 통각과민으로부터 동물을 보호하였음을 나타낸다. 발 움츠림 잠복기를 발바닥내 카라기난 주사 전에 펌프 전과 펌프 후 1일째에 측정하였다. 잠복기를 카라기난 후 2, 3, 및 4시간째에 다시 측정하였다.

도 10은 야생형 프로톡신-II의 NMR 구조의 표면도를 나타낸다. 좌측에 나타낸 소수성 면 (hydrophobic face)은 잔기 W5, M6, W7, L23 및 W24를 포함한다. 선택성 면 (selectivity face)은 우측에 나타내었고, 잔기 S11, E12, K14, E17, G18, L29 및 W30을 포함한다. 잔기 넘버링은 서열 번호 1에 따른다.

도 11a는 꼬리 도피 시험 (tail flick test)에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 프로톡신-II 변이체 63955918 (서열 번호 422)의 효능을 나타낸다. 열 자극에 대한 꼬리 움츠림 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 11b는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 꼬리 도피 시험에서 프로톡신-II 변이체 63955918 (서열 번호 422)의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.001이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 11c는 열판 시험 (52.5℃)에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 프로톡신-II 변이체 63955918 (서열 번호 422)의 효능을 나타낸다. 열판에서의 침해수용성 반응 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 11d는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 열판 시험에서 프로톡신-II 변이체 63955918 (서열 번호 422)의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.001이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 11e는 포르말린 시험에서 프로톡신-II 변이체 63955918 (서열 번호 422)의 효능을 나타낸다. 래트의 뒷다리에 포르말린을 주사하여 2-단계 위축 거동(bi-phasic flinching behavior)을 유도하였다. I 단계 (포르말린 후 0 내지 10분) 및 II 단계 (포르말린 후 11 내지 60분)의 총 위축 횟수를 자동 장치에 의해 측정하였다. E)에서는, 작은 그룹 크기로 인해, 통계를 수행하지 않았다.

도 12a는 꼬리 도피 시험에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 NV1D2775-OH의 효능을 나타낸다. 열 자극에 대한 꼬리 움츠림 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 12b는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 꼬리 도피

시험에서 NV1D2775-OH의 효능을 나타낸다. *는 PBS 대비 P<0.05이고, **는 PBS 대비 P<0.01이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 12c는 열판 시험 (52.5℃)에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 NV1D2775-OH의 효능을 나타낸다. 열판에서의 침해 수용성 반응 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 12d는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 열판 시험에서 NV1D2775-OH의 효능을 나타낸다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 12e는 포르말린 시험에서 NV1D2775-OH의 효능을 나타낸다. 래트의 뒷다리에 포르말린을 주사하여 2-단계 위축 거동을 유도하였다. I 단계 (포르말린 후 0 내지 10분) 및 II 단계 (포르말린 후 11 내지 60분)의 총 위축 횟수를 자동 장치에 의해 측정하였다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, I 단계이고, *는 PBS 대비 P<0.05이고, II 단계이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.

도 13a는 꼬리 도피 시험에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 NV1D3034-OH의 효능을 나타낸다. 열 자극에 대한 꼬리 움츠림 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 13b는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 꼬리 도피 시험에서 NV1D3034-OH의 효능을 나타낸다. ***는 PBS 대비 P<0.005이고, t-검정이 행해짐.

도 13c는 열판 시험 (52.5℃)에서 단회 수강내 (IT) 투여 후 NV1D3034-OH의 효능을 나타낸다. 열판에서의 침해 수용성 반응 잠복기를 펩티드 투여 후 지시된 시간에 측정하였다.

도 13d는 단회 수강내 (IT) 투여 후 처음 120분 동안 퍼센트 곡선 아래 면적 (AUC%)으로서 나타낸, 열판 시험에서 NV1D3034-OH의 효능을 나타낸다. **는 PBS 대비 P<0.01이고, t-검정이 행해짐.

도 13e는 포르말린 시험에서 NV1D3034-OH의 효능을 나타낸다. 래트의 뒷다리에 포르말린을 주사하여 2-단계 위축 거동을 유도하였다. I 단계 (포르말린 후 0 내지 10분) 및 II 단계 (포르말린 후 11 내지 60분)의 총 위축 횟수를 자동 장치에 의해 측정하였다. *는 PBS 대비 P<0.05이고, I 단계이고, **는 PBS 대비 P<0.01이고, II 단계이고, t-검정이 행해짐.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0024] 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 바와 같이, 단수형 ("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명확하게 달리 지시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다.

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 과학 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 균등한 임의의 조성물 및 방법이 본 발명의 수행 또는 시험에 사용될 수 있으나, 예시적인 조성물 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0026] 용어 "폴리펩티드"는 폴리펩티드를 형성하도록 펩티드 결합에 의해 결합된 둘 이상의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 의미한다. 50개 미만의 아미노산의 작은 폴리펩티드는 "펩티드"로 지칭될 수 있다. 폴리펩티드는 또한 "단백질"로 지칭될 수 있다.

[0027] 용어 "폴리뉴클레오티드"는 당-인산 골격 또는 다른 균등한 공유결합적 화학적 특성에 의해 공유 결합된 뉴클레오티드의 사슬을 포함하는 분자를 의미한다. 이중 가닥 및 단일 가닥 DNA 및 RNA가 폴리뉴클레오티드의 전형적인 예이다.

[0028] 용어 "상보적 서열"은 단리된 제1 폴리뉴클레오티드 서열에 대하여 역평행하고, 제1 폴리뉴클레오티드 서열 내의 뉴클레오티드에 상보적인 뉴클레오티드를 포함하는 단리된 제2 폴리뉴클레오티드 서열을 의미한다.

[0029] 용어 "벡터"는 생물 시스템 내에서 복제될 수 있거나, 또는 이러한 시스템들 사이에서 이동할 수 있는 비-천연 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 벡터 폴리뉴클레오티드는 전형적으로, 관심 단백질을 인코딩하는 cDNA, 및 생물 시스템에서 이러한 폴리뉴클레오티드의 복제 또는 유지를 용이하게 하는 기능을 하는, 복제 기점, 폴리아데닐화 신호 또는 선택 마커와 같은 추가의 요소들을 함유한다. 그러한 생물 시스템의 예에는 벡터를 복제할 수 있는 생물 구성요소들을 이용하는 세포 시스템, 바이러스 시스템, 동물 시스템, 식물 시스템 및 재구성된 생물 시스

템이 포함될 수 있다. 벡터를 포함하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA 분자 또는 이들의 혼성체일 수 있다.

[0030] 용어 "발현 벡터"는 발현 벡터에 존재하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 번역을 유도하기 위하여 생물 시스템 또는 재구성된 생물 시스템에서 이용될 수 있는 벡터를 의미한다.

[0031] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "변이체"는, 하나 이상의 변형, 예를 들어, 뉴클레오티드 또는 아미노산의 치환, 삽입 또는 결실에 의해, 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II 폴리펩티드 또는 서열 번호 107의 서열을 갖는 야생형 프로톡신-II를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드와 상이한 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다.

[0032] 본 명세서 전체에 걸쳐, 프로톡신-II 변이체에서 치환된 잔기들은 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II에서의 그들의 위치에 상응하여 넘버링된다. 예를 들어, 본 명세서에서의 "Y1A"는 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II에서의 위치 1에 상응하는 잔기 위치에서의 티로신의 알라닌으로의 치환을 지칭한다.

[0033] "상보적 DNA" 또는 "cDNA"는, 연속적인 엑손들을 갖고, 게놈 DNA에 존재하는 개재 인트론들이 제거된 천연 성숙 mRNA 종에서 발견되는 서열 요소들의 배열을 공유하는 잘 알려진 합성 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 개시인자인 메티오닌을 인코딩하는 코돈은 cDNA에 존재할 수 있거나, 존재하지 않을 수 있다. cDNA는, 예를 들어 역전사 또는 합성 유전자 조립에 의해 합성될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "합성" 또는 "비-천연"은 천연으로 존재하지 않는 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 분자를 지칭한다.

[0035] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "Nav1.7" (hNE 또는 PN1로도 지칭됨) 또는 "hNav1.7"은 GenBank 수탁 번호 NP_002968.1 및 서열 번호 79에 제시된 서열을 갖는 잘 알려진 인간 나트륨 채널 단백질 유형 9 하위단위 알파를 지칭한다.

[0036] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "야생형 프로톡신-II" 또는 "야생형 ProTx-II"는, 문헌 [Middleton et al., Biochemistry 41(50): 14734-47, 2002]에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 ycqkwmwtcdserkccegmvcrlwckkklw-COOH (서열 번호 1)를 갖는 타란툴라 (tarantula) 트릭소펠마 프루리엔스 (*Thrixopelma pruriens*) (페루 그린 벨벳 타란툴라 (Peruvian green velvet tarantula)) 독소 펩티드를 지칭한다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "재조합 프로톡신-II" 또는 "재조합 ProTx-II"는, 서열 번호 2에 제시된 바와 같은 GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-OH의 서열을 갖는 프로톡신-II 융합 단백질의 발현 및 후속 절단으로부터 얻어진 재조합 프로톡신-II를 지칭한다. 재조합 프로톡신-II는 야생형 프로톡신-II와 비교할 때 2개의 아미노산 N-말단 연장 (잔기 G 및 P)을 포함한다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "인간 Nav1.7 활성을 차단한다" 또는 "인간 Nav1.7 활성을 억제한다"는, 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정에서 약 $1x10^{-7}$ M 이하의 IC_{50} 값으로, 베라트리딘 (3-베라트로일베라세빈)에 의해 유도된 막 탈분극을 감소시키는 본 발명의 프로톡신-II 변이체의 능력을 지칭하고, 베라트리딘 유도 탈분극은, 수용체로서 DISBAC2 (3) ([비스-(1,3-다이에틸티오바르비투르산) 트라이메틴 옥소놀])을 그리고 공여체로서 PTS18 (트라이소듐 8-옥타데실옥시피렌-1,3,6-트라이설포네이트)을 사용하여, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 세포주에서, 390 내지 420 nm에서 공여체를 여기시키고, 515 내지 575 nm에서 FRET를 측정함으로써 FRET 신호의 감소로서 측정된다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정"은 실시예 3에 기재된 검정이다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "실질적으로 동일한"은 비교하는 2개의 프로톡신-II 변이체 아미노산 서열이 동일하거나, 또는 "미미한 (insubstantial) 차이"를 갖는 것을 의미한다. 미미한 차이는, 펩티드 특성에 불리한 영향을 미치지 않는, 프로톡신-II 변이체 아미노산 서열 내의 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 아미노산의 치환이다. 본 명세서에 개시된 프로톡신-II 변이체와 실질적으로 동일한 아미노산 서열은 본 출원의 범주 내에 있다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상일 수 있다. 퍼센트 동일성은, 예를 들어 Vector NTI v.9.0.0의 AlignX 모듈 (미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 Invitrogen)의 디폴트 설정을 사용하여, 쌍별 정렬 (pairwise alignment)에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 단백질 서열을 질의 서열 (query sequence)로 사용하여, 예를 들어 관련 서열을 확인하기 위해 공개 데이터베이스 또는 특허 데이터베이스에 대한 검색을 수행할 수 있다. 이러한 검색을 수행하기 위해 사용되는 예시적인 프로그램은, 디폴트 설정을 사용하는 XBLAST 또는

BLASTP 프로그램 (http_//www_ncbi_nlm/nih_gov), 또는 GenomeQuest™ (미국 매사추세츠주 웨스트보로우 소재의 GenomeQuest) 제품군 (suite)이다.

[0041] 표 1에 제시되어 있는 바와 같은 종래의 1-문자 및 3-문자 아미노산 코드가 본 명세서에 사용된다:

[0042] [표 1]

아미노산	3-문자 코드	1-문자 코드
알라닌	Ala	A
아르기닌	Arg	R
아스파라긴	Asn	N
아스파르테이트	Asp	D
시스테인	Cys	C
글루타메이트	Glu	E
글루타민	Gln	Q
글리신	Gly	G
히스티딘	His	H
아이소류신	Ile	I
류신	Leu	L
라이신	Lys	K
메티오닌	Met	M
페닐알라닌	Phe	F
프롤린	Pro	P
세린	Ser	S
트레오닌	Thr	T
트립토판	Trp	W
티로신	Tyr	Y
발린	Val	V

[0043]

[0044] 본 발명은, 인간 Nav1.7 활성을 억제하는 단리된 프로톡신-II (ProTx-II) 변이체 폴리펩티드, 이를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포 및 본 발명의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 사용 방법을 제공한다. 본 발명의 폴리펩티드는 Nav1.7 활성화로부터 야기되는 탈분극을 억제하고, 따라서, 통증과 관련된 다양한 질환 및 감각 또는 교감신경 뉴런 기능장애와 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0045] 본 발명의 변이체는 Nav1.7의 강력한 억제제이다. 본 발명은 프로톡신-II에서의 특정 잔기 치환이 생성된 프로톡신-II 변이체의 역가 (potency)에 불리한 영향을 주지 않고서 선택성, 합성 수율 및/또는 균일성을 향상시킨다는 발견에 적어도 부분적으로 기초하는데, 구체적으로는 W7 및 M19, 그리고 추가로 잔기 Y1 및 S11, 그리고 또 추가로 잔기 E12, R22 및 (서열 번호 1에 따른 잔기 넘버링)이다. 예를 들어, W7 및 W30 위치에서의 치환은 프로톡신-II 변이체의 접힘을 향상시키고, 수율을 개선한다. S11, E12, K14, E17, G18, L29 및 W30 위치에서의 치환은 생성된 프로톡신-II 변이체의 Nav1.7에 대한 선택성을 개선한다.

[0046] 본 발명의 일 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 프로톡신-II 변이체는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일 베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0047] 본 발명의 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 프로톡신-II 변이체는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간

Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되고, 프로톡신-II 변이체는 W7Q 및 W30L 치환을 갖는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0048] 본 발명의 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 $X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}LWCX_{17}KKLL$ (서열 번호 432)을 포함하고, 상기 식에서,

[0049] X_1은 G, P, A이거나 또는 결실되고;

[0050] X_2는 P, A이거나 또는 결실되고;

[0051] X_3은 S, Q, A, R 또는 Y이고;

[0052] X_4는 Q, R, K, A 또는 S이고;

[0053] X_5는 K, S, Q 또는 R이고;

[0054] X_6은 M 또는 F이고;

[0055] X_7은 T, S, R, K 또는 Q이고;

[0056] X_8은 D 또는 T이고;

[0057] X_9는 S, A 또는 R이고;

[0058] X_{10}은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

[0059] X_{11}은 R 또는 K이고;

[0060] X_{12}는 K, Q, S 또는 A이고;

[0061] X_{13}은 E, Q 또는 D이고;

[0062] X_{14}는 G 또는 Q이고;

[0063] X_{15}는 V 또는 S이고;

[0064] X_{16}은 R 또는 T이며;

[0065] X_{17}은 K 또는 R이고;

[0066] 상기 서열은 선택적으로 N-말단 연장 또는 C-말단 연장을 갖고,

[0067] 폴리펩티드는 약 $1x10^{-7}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0068] 프로톡신-II W7Q 및 W30L 위치에서의 치환은 생성된 프로톡신-II 변이체의 재접힘 및 수율을 개선한다.

[0069] 일부 실시 형태에서, N-말단 연장은 서열 번호 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384 또는 385의 아미노산 서열을 포함한다.

[0070] 일부 실시 형태에서, C-말단 연장은 서열 번호 374, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396 또는 397의 아미노산 서열을 포함한다.

[0071] 일부 실시 형태에서, N-말단 및/또는 C-말단 연장은 링커(linker)를 통해 프로톡신-II 변이체에 접합된다.

[0072] 일부 실시 형태에서, 링커는 서열 번호 383, 392, 398, 399, 400, 401 또는 402의 아미노산 서열을 포함한다.

[0073] 일부 실시 형태에서, N-말단 연장은 서열 번호 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384 또는 385의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0074] 일부 실시 형태에서, C-말단 연장은 서열 번호 374, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396 또는 397의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0075] 일부 실시 형태에서, 링커는 서열 번호 383, 392, 398, 399, 400, 401 또는 402의 아미노산 서열로 이루어진다.

[0076] 본 발명의 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 $X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}LWCX_{17}KKLW$ (서열 번호 403)를 포함하고, 상기 식에서,

[0077] X_1은 G, P, A이거나 또는 결실되고;

[0078] X_2는 P, A이거나 또는 결실되고;

[0079] X_3은 S, Q, A, R 또는 Y이고;

[0080] X_4는 Q, R, K, A 또는 S이고;

[0081] X_5는 K, S, Q 또는 R이고;

[0082] X_6은 M 또는 F이고;

[0083] X_7은 T, S, R, K 또는 Q이고;

[0084] X_8은 D 또는 T이고;

[0085] X_9는 S, A 또는 R이고;

[0086] X_{10}은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

[0087] X_{11}은 R 또는 K이고;

[0088] X_{12}는 K, Q, S 또는 A이고;

[0089] X_{13}은 E, Q 또는 D이고;

[0090] X_{14}는 G 또는 Q이고;

[0091] X_{15}는 V 또는 S이고;

[0092] X_{16}은 R 또는 T이며;

[0093] X_{17}은 K 또는 R이고;

[0094] 상기 서열은 선택적으로 N-말단 연장 또는 C-말단 연장을 갖고,

[0095] 폴리펩티드는 약 $1x10^{-7}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0096] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 강력한 Nav1.7 억제제이다. 재조합 프로톡신-II (서열 번호 2)는 실시예 3에 기재된 실험상의 상세설명을 사용하여 FLIPR® 테트라 기기 (Molecular Devices)를 사용하여 Nav1.7을 안정하게 발현하는 세포에서 FRET (형광 공명 에너지 전달)의 감소를 측정하는 베라트리딘-유발 탈분극 억제 검정에서 인간 Nav1.7에 대해 약 $4x10^{-9}$ M의 IC_{50} 값을 갖는다. 전술된 검정 및 실험예 3에서의 IC_{50} 값이 약 $30x10^{-9}$ M 이하인 경우, 즉, 재조합 프로톡신-II의 10배 이내인 경우에, 프로톡신-II 변이체는 "강력한" Nav1.7 억제제이다. 명확성을 위해, $30x10^{-9}$ M의 IC_{50}은 $3.0x10^{-8}$ M의 IC_{50}과 동일하다.

[0097] 본 발명의 프로톡신-II 변이체 폴리펩티드는 자동 펩티드 합성기에서의 고체상 (solid phase) 펩티드 합성과 같은 화학적 합성에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리펩티드는 무세포 발현 시스템, 예를 들어 망상적혈구 용해물 기반 발현 시스템의 사용에 의해 또는 재조합 발현 시스템에 의해 상기 폴리펩티드를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드로부터 얻어질 수 있다. 당업자라면 본 발명의 폴리펩티드를 얻는 다른 기법을 인지할 것이다. 예시적인 방법에서, 본 발명의 프로톡신-II 변이체는, HRV3C 프로테아제 (인간 라이노바이러스로부터의 재조합 유형 14 3C 프로테아제) LEVLFQGP (HRV3C 링커) (서열 번호 82)에 대한 인식 서열과 같은 프로테아제 절단가능 링커에 커플링된 $(GGGGS)_4$ (서열 번호 80) 또는 $(GGGGS)_6$ (서열 번호 81)과 같은 글리신-풍부 링커를 이용하여, 인간 혈청 알부민 (HSA) 융합 단백질로서 이를 발현시키고, 발현된 융합 단백질을 HRV3C 프로테아제에 의해 절단하여, 재조합 프로톡신-II 변이체 펩티드를 방출시킴으로써, 생성된다. 헥사히스티딘 (서열 번호 108) 또는 다른 태그가 잘 알려진 방법을 사용하여 정제를 용이하게 하는 데 사용될 수 있다.

[0098] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 정제될 수 있다. 예시적인 방법에서, HSA 융합 단백질로서 발현되고, HRV3C 프로테아제에 의해 절단된 본 발명의 프로톡신-II 변이체는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 고체상 추출 (SPE)을 사용하여 정제될 수 있다.

[0099] 선택적으로 N-말단 및/또는 C-말단 연장을 갖는 프로톡신-II 변이체 및 프로톡신-II 변이체 융합 단백질의 생성은 전형적으로 핵산 수준으로 성취될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는, 표준 PCR 클로닝 및 돌연변이유발에 의해, 또는 원하는 변이체를 생성하기 위해 축퇴 올리고뉴클레오티드를 이용하는, 미국 특허 제6,521,427호 및 제6,670,127호에 기재된 방법에 따라 화학적 유전자 합성을 사용하여 합성될 수 있다. 변이체의 라이브러리는, 발현을 위해 프로톡신-II 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 벡터 내로 클로닝하는 표준 클로닝 기법에 의해 생성될 수 있다.

[0100] 프로톡신-II 변이체는, 서열 번호 1의 야생형 프로톡신-II와 비교할 때, 예를 들어 클로닝 및/또는 발현 구도 (scheme)로부터 생성된 추가의 N- 및/또는 C-말단 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, HSA-링커- HRV3C 절단가능 펩티드-프로톡신-II 변이체 융합 단백질로서의 변이체의 발현 후, HSA로부터의 절단은 각각의 프로톡신-II 변이체의 N-말단으로의 추가의 2개의 잔기, 예를 들어 G 및 P의 혼입을 야기할 수 있다.

[0101] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는, 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여, 인간 Nav1.7을 억제하는 그의 능력에 대해 시험된다. 예시적인 검정은 Nav1.7을 안정하게 발현하는 세포에서 FRET (형광 공명 에너지 전달)의 감소를 측정하는 베라트리딘 유도 탈분극 억제 검정이다. 다른 예시적인 검정은 잘 알려진 패치 클램프 기법을 사용하여 그리고 본 명세서에 기재된 바와 같이 Nav1.7 매개된 전류의 변화를 측정하기 위해 전기생리학적 기록을 사용한다.

[0102] 본 발명의 다른 실시 형태는 서열 번호 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 또는 431의 아미노산 서열을 포함하는 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0103] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 약 $1x10^{-8}$ M 약 $1x10^{-9}$ 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M

이하, 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7을 억제할 수 있다. 그러한 범위의 IC_{50} 값을 나타내는 예시적인 변이체는 서열 번호 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 또는 431에 나타낸 아미노산 서열을 갖는 변이체이다.

[0104] 표 2, 표 3 및 표 13은 선택된 프로톡신-II 변이체의 서열을 제시한다.

[0105] [표 2]

단백질명	프로톡신-II 변이체 펩티드명	서열 번호	단백질 아미노산 서열
	야생형	1	YCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D12	2	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D748	3	GPACQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D751	4	GPQCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2292	5	GPRCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D750	6	GPSCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D1328	7	GPYCQKWFWTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D774	8	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D786	9	GPYCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2300	10	GPYCQKWMWTCDRERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D791	11	GPYCQKWMWTCDSKRKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D1332	12	GPYCQKWMWTCDSNRKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2512	13	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D1336	14	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D1337	15	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCTLWCKKKLW-COOH
	NV1D2308	16	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMVCRLWCRKKLW-COOH
NV1G953	NV1D2670	17	GPACQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G951	NV1D2674	18	GPACQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G909	NV1D2664	19	GPACQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G963	NV1D2671	20	GPQCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G949	NV1D2675	21	GPQCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G977	NV1D2665	22	GPQCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G957	NV1D2668	23	GPRCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G965	NV1D2672	24	GPRCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G973	NV1D2662	25	GPRCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G975	NV1D2669	26	GPSCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G971	NV1D2673	27	GPSCQKWMWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G995	NV1D2663	28	GPSCQKWMWTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH

[0106]

NV1G961	NV1D2676	29	GPYCQKWMQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G911	NV1D2666	30	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2816	31	GPACQKWFQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G905	NV1D2735	32	GPACQKWMQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G919	NV1D2739	33	GPACQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G979	NV1D2731	34	GPACQKWMQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2810	35	GPQCQKWFQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1099	NV1D2732	36	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1011	NV1D2740	37	GPQCQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2819	38	GPRCQKWFWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1105	NV1D2729	39	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1013	NV1D2733	40	GPRCQKWMQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2814	41	GPSCQKWFQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2820	42	GPSCQKWFWTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G983	NV1D2730	43	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1003	NV1D2734	44	GPSCQKWMQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1009	NV1D2738	45	GPSCQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2851	46	GPYCQKWFKTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2850	47	GPYCQKWFQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G987	NV1D2667	48	GPYCQKWMWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2867	49	GPACQKWFQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2881	50	GPACQKWFQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2882	51	GPACQKWFQTCDSERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G899	NV1D2774	52	GPACQKWMQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1077	NV1D2902	53	GPACQKWMQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2861	54	GPQCQKWFQTCDAERKCCEGMVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2870	55	GPQCQKWFQTCDSERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1007	NV1D2775	56	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1067	NV1D2893	57	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2887	58	GPRCQKWFWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1005	NV1D2772	59	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH

[0107]

[0108]

NV1G1061	NV1D2896	60	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2877	61	GPSCQKWFQTCDSERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2878	62	GPSCQKWFQTCDSERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2889	63	GPSCQKWFWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2889	64	GPSCQKWFWTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1001	NV1D2773	65	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2890	66	GPSCQKWFWTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1109	NV1D2899	67	GPSCQKWMQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2905	68	GPYCQKWFQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2906	69	GPYCQKWFQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2921	70	GPACQKWFQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2922	71	GPACQKWFQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2909	72	GPQCQKWFQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2910	73	GPQCQKWFQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2913	74	GPRCQKWFQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2914	75	GPRCQKWFQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2917	76	GPSCQKWFQTCDAERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
	NV1D2918	77	GPSCQKWFQTCDAERKCCEGLVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1153	NV1D3034	78	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH

[0109] [표 3]

단백질명	프로톡신-II 변이체 펩티드명	서열 번호	단백질 아미노산 서열
(-GP) NV1G1001	(-GP) NV1D2773	109	SCQKWMQTCDAERKCCEGFVCR LWCKKKLW-COOH
(-GP) NV1G1001-NH-Me	(-GP) NV1D2773-NH2	110	SCQKWMQTCDAERKCCEGFVCR LWCKKKLW-NH2
NV1G1007-NH2	NV1D2775-NH2	111	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLW-NH2
NV1G1107-NH2	NV1D2890-NH2	112	GPSCQKWFWTCDAERKCCEGLV CRLWCKKKLW-NH2
NV1G1137	NV1D2974	113	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH
(-GP) N-Ac-NV1G1137-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D2974-NH2	114	Ac-QCQKWMQTCDAERKCCEGFSCT LWCKKKLW-NH2
(-GP) N-Ac-NV1G1137-	(-GP) N-Ac-NV1D2974	115	Ac-QCQKWMQTCDAERKCCEGFSCT LWCKKKLW-COOH
NV1G1153	NV1D3034	116	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1153-NH2	NV1D3034-NH2	117	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH2
NV1G1153-NH-부틸	NV1D3034-NH-부틸	118	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH-부틸
NV1G1153-NH-메틸	NV1D3034-NH-메틸	119	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-NH-메틸
(-GP) N-Ac-NV1G1153	(-GP) N-Ac-NV1D3034	120	Ac-QCQKWMQTCDRERKCCEGFVCT LWCRKKLW-COOH
(-GP) N-Ac-NV1G1153-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D3034-NH2	121	Ac-QCQKWMQTCDRERKCCEGFVCT LWCRKKLW-NH2
NV1G1818	NV1D3368	122	GPQCQKWMQTCDRTRKCCEGFV 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	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1519	NV1D3006	133	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH

[0110]

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	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1221	NV1D3017	140	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1521	NV1D3018	141	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1531	NV1D3019	142	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1239	NV1D3020	143	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1583	NV1D3030	144	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1527	NV1D3031	145	GPQCQKWMQTCDRRRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1511	NV1D3032	146	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1509	NV1D3033	147	GPQCQKWMQTCDRRRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1231	NV1D3035	148	GPQCQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1211	NV1D3036	149	GPQCQKWMQTCDARRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1267	NV1D3044	150	GPQCQKWMQTCDRNRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1269	NV1D3045	151	GPQCQKWMQTCDRRRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1215	NV1D3048	152	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1593	NV1D3050	153	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1263	NV1D3051	154	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1585	NV1D3052	155	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1623	NV1D3056	156	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1613	NV1D3057	157	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CRLWCRKKLW-COOH
NV1G1259	NV1D3058	158	GPQCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1265	NV1D3062	159	GPQCQKWMQTCDRKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1273	NV1D3109	160	GPQCQKWMWTCDARRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1225	NV1D3121	161	GPQCQKWMWTCDRKRKCCEGF VCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1886	NV1D3249	162	GPAAAAAQCQKWMQTCDAERK CCEGFVCRLWCKKKLW-COOH

[0111]

[0112]

NV1G1633	NV1D3251	163	GPAPAPAQCQKWMQTCDAERKC CEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1631	NV1D3252	164	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLWAPAPA-COOH
NV1G1885	NV1D3254	165	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLWGGGGG-COOH
NV1G1884	NV1D3256	166	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGSA PAPAPAPAPGSQCQKWMQTCDA ERKCCEGFVCRLWCKKKLW-COOH
NV1G1881	NV1D3257	167	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP GSCCNCSSKWCRDHSRCC-COOH
NV1G1879	NV1D3259	168	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD HSRCCGR-COOH
NV1G1883	NV1D3260	169	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGSA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPGSQCQ KWMQTCDAERKCCEGFVCRLWC KKKLW-COOH
NV1G1880	NV1D3261	170	GPQCQKWMQTCDAERKCCEGFV CRLWCKKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD HSRCC-COOH
NV1G1882	NV1D3262	171	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPGSQCQK WMQTCDAERKCCEGFVCRLWCK KKLW-COOH
NV1G1776	NV1D3339	172	GPQCRKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1775	NV1D3340	173	GPQCKKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1768	NV1D3341	174	GPQCTKWMQTCDRERKCCEGFV 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	GPQCQKWMQTCSRERKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1823	NV1D3367	197	GPQCQKWMQTCDRQRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1818	NV1D3368	198	GPQCQKWMQTCDRTRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1811	NV1D3369	199	GPQCQKWMQTCDREKKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1853	NV1D3370	200	GPQCQKWMQTCDRETKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1817	NV1D3371	201	GPQCQKWMQTCDREAKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1814	NV1D3372	202	GPQCQKWMQTCDREDKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1831	NV1D3374	203	GPQCQKWMQTCDREQKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1819	NV1D3375	204	GPQCQKWMQTCDRESKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1859	NV1D3376	205	GPQCQKWMQTCDRERRCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1825	NV1D3377	206	GPQCQKWMQTCDRERTCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1821	NV1D3378	207	GPQCQKWMQTCDRERACCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1835	NV1D3379	208	GPQCQDWMQTCDRERDCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1815	NV1D3380	209	GPQCQEWMQTCDRERECCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1833	NV1D3381	210	GPQCQKWMQTCDRERQCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1812	NV1D3382	211	GPQCQKWMQTCDRERSCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1782	NV1D3383	212	GPQCQKWMQTCDRERKCCRGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1783	NV1D3384	213	GPQCQKWMQTCDRERKCCKGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1785	NV1D3385	214	GPQCQKWMQTCDRERKCCTGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1784	NV1D3386	215	GPQCQKWMQTCDRERKCCAGFV CTLWCRKKLW-COOH

[0113]

[0114]

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	GPQCQKWMQTCKRKDKCCEGFV CTLWCRKKLW-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 CTLWCRKKLWAPAPAPAPAPQRF VTGHFGGLYPANG-COOH
NV1G1701	NV1D3519	260	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPAQRFVTGH 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

[0115]

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	GPYCQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-COOH
NV1G1752	NV1D3532	272	GPACQKWMQTCDAKRKCCEGFV CTLWCRKKLW-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	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGFS CTLWCKKKLW-COOH

[0116]

NV1G1862	NV1D3556	296	GPYCQKWMQTCDAERKCCEGFS 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	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1734	NV1D3568	306	GPACQKWMQTCDAERKCCEGFV 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	GPYCQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1746	NV1D3576	314	GPACQKWMQTCDANRKCCEGFV CTLWCKKKLW-COOH
NV1G1733	NV1D3577	315	GPRCQKWMQTCDAERKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1738	NV1D3578	316	GPYCQKWMQTCDAERKCCEGFS CRLWCKKKLW-COOH
NV1G1737	NV1D3579	317	GPACQKWMQTCDAERKCCEGFS 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

[0117]

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 PAPAPAPAPAPAPAPQCQKWMQT CDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-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	GPAPAPAQCQKWMQTCDRERKC CEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1989	NV1D3791	334	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAAAAA-COOH
NV1G1993	NV1D3792	335	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGG-COOH
NV1G1967	NV1D3793	336	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGSA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPGSQCQ KWMQTCDRERKCCEGFVCTLWC RKKLW-COOH
NV1G1969	NV1D3795	337	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPGSQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1974	NV1D3796	338	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGSAPA PAPAPAPGSQCQKWMQTCDRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1950	NV1D3797	339	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD HSRCC-COOH
NV1G1948	NV1D3798	340	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSAPAPAPAPAP APAPAPAPAPGSCCNCSSKWCRD 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

[0118]

NV1G1960	NV1D3803	345	GPSPGARAFQCQKWMQTCDRER KCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1977	NV1D3804	346	GPDGPWRKMAPAPAPAPAPQCQ KWMQTCDRERKCCEGFVCTLWC RKKLW-COOH
NV1G1982	NV1D3805	347	GPDGPWRKMAPAPAQCQKWMQ TCDRERKCCEGFVCTLWCRKKL W-COOH
NV1G1984	NV1D3806	348	GPDGPWRKMQCQKWMQTCDRE RKCCEGFVCTLWCRKKLW-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	GPRRRRRRRRRRRAPAPAPAPAP QCQKWMQTCDRERKCCEGFVCT LWCRKKLW-COOH
NV1G1957	NV1D3814	355	GPRRRRRRRRRRRAPAPAQCQK WMQTCDRERKCCEGFVCTLWCR KKLW-COOH
NV1G1981	NV1D3815	356	GPRRRRRRRRRRRQCQKWMQTC DRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1959	NV1D3818	357	GPYGRKKRRQRRRQCQKWMQT CDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1986	NV1D3819	358	GPAPAPAPAPAPQCQKWMQTCD RERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1968	NV1D3822	359	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FCDSYTKTCKDKSSAGGGGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPA PAPGGGGSQCQKWMQTCDRERK CCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1945	NV1D3823	360	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGSAPAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPG GGGSGWCGDPGATCGKLRLYCC SGFCDSYTKTCKDKSSA-COOH
NV1G1972	NV1D3824	361	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FCDAYTKTCKDKSSAGGGGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPA PAPGGGGSQCQKWMQTCDRERK CCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1946	NV1D3825	362	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGGGGSAPAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPG GGGSGWCGDPGATCGKLRLYCC SGFCDAYTKTCKDKSSA-COOH

[0119]

NV1G1970	NV1D3826	363	GPGWCGDPGATCGKLRLYCCSG FCDCYTKTCKDKSSAGGGGSAPA PAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPA PAPGGGGSQCQKWMQTCDRERK CCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1949	NV1D3828	364	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSGGGGSAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPGGGGSGSC CNCSSKWCRDHSRCCGR-COOH
NV1G1951	NV1D3829	365	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWGSGGGGSAPAPA PAPAPAPAPAPAPAPGGGGSGSC CNCSSKWCRDHSRCC-COOH
NV1G1971	NV1D3830	366	GPCCNCSSKWCRDHSRCCGRGSG GGGSAPAPAPAPAPAPAPAPAP GGGGSGSQCQKWMQTCDRERKC CEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1975	NV1D3832	367	GPCRTIGPSVCAPAPAPAPAPAPA PAPAPAPQCQKWMQTCDRERKC CEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1978	NV1D3833	368	GPCRTIGPSVCAPAPAPAPAPQCQ KWMQTCDRERKCCEGFVCTLWC RKKLW-COOH
NV1G1979	NV1D3834	369	GPCRTIGPSVCAPAPAQCQKWMQ TCDRERKCCEGFVCTLWCRKKL W-COOH
NV1G2043	NV1D3835	370	GPCRTIGPSVCQCQKWMQTCDRE RKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH
NV1G1955	NV1D3838	371	GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFV CTLWCRKKLWAPAPACRTIGPSV C-COOH

[0120]

[0121] 일부 실시 형태에서, 단리된 프로톡신-II 변이체는 약 $3x10^{-8}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제한다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 단리된 프로톡신-II 변이체는 약 $3x10^{-8}$ M 내지 약 $1x10^{-9}$ M의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제한다.

[0123] 본 발명의 다른 실시 형태는, 아미노산 서열 $GPQCX_1X_2WX_3QX_4Cx_5X_6X_7X_8X_9CCX_{10}X_{11}FX_{12}CX_{13}LWCX_{14}KKLL$ (서열 번호 433)을 포함하고, 상기 식에서,

[0124] X_1은 Q, R, K, A 또는 S이고;

[0125] X_2는 K, S, Q 또는 R이고;

[0126] X_3은 M 또는 F이고;

[0127] X_4는 T, S, R, K 또는 Q이고;

[0128] X_5는 D 또는 T이고;

[0129] X_6은 S, A 또는 R이고;

[0130] X_7은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

[0131] X_8은 R 또는 K이고;

[0132] X_9는 K, Q, S 또는 A이고;

[0133] X_{10}은 E, Q 또는 D이고;

[0134] X_{11}은 G 또는 Q이고;

[0135] X_{12}는 V 또는 S이고;

[0136] X_{13}은 R 또는 T이며;

[0137] X_{14}는 K 또는 R인, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0138] 약 $30x10^{-9}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하는 예시적인 프로톡신-II 변이체는 서열 번호 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 및 428의 아미노산 서열을 포함하는 변이체이다.

[0139] 일부 실시 형태에서, 단리된 프로톡신-II 변이체는 인간 Nav1.7을 선택적으로 억제한다. 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 재조합 프로톡신-II (서열 번호 2)와 비교할 때 Nav1.7에 대해 더 선택적일 수 있다. QPatch 전기생리학 검정에서, 재조합 프로톡신-II는 Nav1.7에 대해서는 약 $2.2x10^{-9}$ M의 IC_{50}을 그리고 Nav1.6에 대해서는 약 $62x10^{-9}$ M의 IC_{50}을 가지며, 따라서, Nav1.6에 대한 IC_{50} 대 Nav1.7에 대한 IC_{50}의 비는 약 28배이다. 본 명세서에 사용되는 경우에, "선택성" 또는 "선택적인" 또는 "더 선택적인" 또는 "선택적으로 차단한다" 또는 "선택적으로 억제한다"는 Nav1.6에 대한 IC_{50} 대 Nav1.7에 대한 IC_{50}의 비 (IC_{50} (Nav1.6) / IC_{50} (Nav1.7))가 약 30 이상인 프로톡신-II 변이체를 지칭한다. Nav1.6에 대한 IC_{50}은, Nav1.7에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, Nav1.6을 안정하게 발현하는 세포주를 사용하여, QPatch 전기생리학 검정에서 검정될 수 있다.

[0140] 선택성을 개선하기 위해, 돌연변이유발될 수 있는 프로톡신-II에서의 잔기 위치는 잔기 7, 11, 12, 14, 17, 18 및 19, 및 선택적으로 잔기 1, 20, 22 및 26 (서열 번호 1에 따른 잔기 넘버링)을 포함한다. 선택성을 개선하기 위한 예시적인 치환은 Y1Q, W7Q, S11R, S11A, E12T, M19F, V20S, R22T, 및 K26R이다. 개선된 선택성을 갖는 예시적인 프로톡신-II 변이체는 서열 번호 56, 59, 65, 78, 111, 114, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 129, 130, 133, 150, 190, 217, 281, 324, 325 또는 326의 변이체이다.

[0141] 본 발명의 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 $GPX_1CQKWMQX_2CDX_3X_4RKCCX_5GFX_6CX_7LWCX_8KKLW$ (서열 번호 405)를 포함하고, 상기 식에서,

[0142] X_1은 Y, Q, A, S 또는 R이고;

[0143] X_2는 T 또는 S이고;

[0144] X_3은 S, R 또는 A이고;

[0145] X_4는 E, T 또는 N이고;

[0146] X_5는 E 또는 Q이고;

[0147] X_6은 V 또는 S이고;

[0148] X_7은 R 또는 T이며;

[0149] X_8은 K 또는 R이고;

[0150] 프로톡신-II 변이체는 약 $3x10^{-8}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, 인간 Nav1.7을 선택적으로 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0151] 일부 실시 형태에서, 단리된 프로톡신-II 변이체는 서열 $GPQCQKWMQX_1CDX_2X_3RKCCX_4GFX_5CX_6LWCX_8KKLW$ (서열 번호 406)를 포함하고; 상기 식에서,

[0152] X_1은 T 또는 S이고;

[0153] X_2는 S, R 또는 A이고;

[0154] X_3은 E, T 또는 N이고;

[0155] X_4는 E 또는 Q이고;

[0156] X_5는 V 또는 S이고;

[0157] X_6은 R 또는 T이며;

[0158] X_7은 K 또는 R이다.

[0159] 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 번호 422 (GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRLWCKKKLL-COOH)의 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 상기 식에서,

[0160] 잔기 넘버링이 서열 번호 1에 따를 때, 아미노산 서열은 7 위치에서 Q를 그리고 30 위치에서 L을 갖고;

[0161] 폴리펩티드는 약 $30x10^{-9}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0162] 치환 W7Q 및 W30L을 갖는 프로톡신-II 변이체는 야생형 프로톡신-II와 비교할 때 개선된 접힘, 수율 및 선택성을 갖는다.

[0163] 다른 실시 형태는 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 번호 78 (GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH)의 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 상기 식에서,

[0164] 잔기 넘버링이 서열 번호 1에 따를 때, 아미노산 서열은 1 위치에서 Q를, 7 위치에서 Q를 그리고 19 위치에서 F를 갖고;

[0165] 폴리펩티드는 약 $30x10^{-9}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되고;

[0166] 폴리펩티드는 Nav1.7을 선택적으로 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체이다.

[0167] 일부 실시 형태에서, 단리된 프로톡신-II 변이체는 유리 C-말단 카르복실산, 아미드, 메틸아미드 또는 부틸아미드 기를 갖고, 일상적인 합성 방법을 통해 생성된다.

[0168] 본 발명의 다른 실시 형태는 서열 번호 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 또는 431의 프로톡신-II 변이체를 포함하는 단리된 융합

단백질이다. 이러한 제2 폴리펩티드는 잘 알려진 리더 또는 분비 신호 서열, 또는, 예를 들어 클로닝 단계로부터 생성된 합성 서열 또는 헥사히스티딘 태그 (서열 번호 108)와 같은 태그일 수 있다. 이러한 제2 폴리펩티드는 반감기 연장 모이어티일 수 있다. 일 실시 형태에서, 단리된 융합 단백질은 반감기 연장 모이어티에 접합된 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 포함한다.

[0169] 사용될 수 있는 예시적인 반감기 연장 모이어티는 잘 알려진 인간 혈청 알부민, 트랜스티레틴 (TTR), 티록신 결합 글로불린 (TGB), 알부민 결합 도메인, 또는 Fc 또는 그의 단편을 포함한다. 생물학적으로 적합한 중합체 또는 공중합체가 또한 사용될 수 있는데, 예를 들어 에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 분자, 예를 들어 PEG5000 또는 PEG20000, 덱스트란, 폴리라이신, 상이한 사슬 길이의 지방산 및 지방산 에스테르, 예를 들어 라우레이트, 미리스테이트, 스테아레이트, 아라키데이트, 베헤네이트, 올레에이트, 아라키도네이트, 옥탄이산, 테트라데칸이산, 옥타데칸이산, 도코산이산 등, 옥탄, 또는 탄수화물 (덱스트란, 셀룰로스, 올리고당 또는 다당)이다. 이들 모이어티는 프로톡신-II 변이체 폴리펩티드와의 직접 융합일 수 있고, 표준 클로닝 및 발현 기법에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 잘 알려진 화학적 커플링 방법을 사용하여, 본 발명의 재조합적으로 생성된 프로톡신-II 변이체에 이러한 모이어티를 부착할 수 있다.

[0170] 다른 실시 형태에서, 본 발명의 융합 단백질의 반감기 연장 모이어티는 인간 혈청 알부민, 알부민 결합 도메인 (ABD), 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)이다.

[0171] 다른 실시 형태에서, 반감기 연장 모이어티는 링커를 통해 프로톡신-II 변이체에 접합된다. 적합한 링커는 잘 알려져 있고, 서열 번호 80 또는 서열 번호 81에 나타낸 서열을 갖는 링커를 포함한다.

[0172] 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 혼입시킨 예시적인 융합 단백질은 서열 번호 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101 또는 103의 폴리펩티드 서열을 갖는 것이다.

[0173] 추가 모이어티를 혼입시킨 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 몇몇 잘 알려진 검정에 의해 기능성에 대해 비교될 수 있다. 예를 들어, PEG에 커플링된 프로톡신-II 변이체의 약동학적 특성은 잘 알려진 생체내 (*in vivo*) 모델에서 평가될 수 있다.

[0174] 추가의 프로톡신-II 변이체 및 프로톡신-II 변이체 융합 단백질이 본 발명의 범주 내에 있다. 생성된 변이체 또는 융합 단백질이 모 펩티드와 비교할 때 유사한 특성을 보유하는 한, 본 발명의 프로톡신-II 변이체에 대한 추가의 치환이 이루어질 수 있다. 예시적인 변형은, 예를 들어, 모 분자의 특성과 유사한 특성을 갖는 프로톡신-II 변이체를 생성하게 될 보존적 치환이다. 보존적 대체는 측쇄에서 관련된 아미노산 패밀리 내에서 일어나는 것이다. 유전적으로 인코딩된 아미노산은 하기 4개의 패밀리로 나눌 수 있다: (1) 산성 (아스파르테이트, 글루타메이트); (2) 염기성 (라이신, 아르기닌, 히스티딘); (3) 비극성 (알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판); 및 (4) 비하전 극성 (글리신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신). 페닐알라닌, 트립토판, 및 티로신은 때때로 방향족 아미노산으로 공동으로 분류된다. 대안적으로, 아미노산 레퍼토리 (repertoire)는 하기로 그룹화될 수 있다: (1) 산성 (아스파르테이트, 글루타메이트); (2) 염기성 (라이신, 아르기닌, 히스티딘), (3) 지방족 (글리신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 세린, 트레오닌) - 이때, 세린 및 트레오닌은 별도로 지방족-하이드록실로서 선택적으로 분류함 -; (4) 방향족 (페닐알라닌, 티로신, 트립토판); (5) 아미드 (아스파라긴, 글루타민); 및 (6) 황 함유 (시스테인 및 메티오닌) (문헌 [Stryer (ed.), Biochemistry, 2nd ed, WH Freeman and Co., 1981]). 프로톡신-II 변이체 및 프로톡신-II 변이체 융합 단백질의 특성을 개선하기 위해, 상이한 아미노산 부류들 사이에서의 아미노산 잔기의 치환을 포함하는 비-보존적 치환이 프로톡신-II 변이체에 대해 이루어질 수 있다. 폴리펩티드 또는 그의 단편의 아미노산 서열의 변화가 기능적 상동체를 생성하는지는 본 명세서에 기재된 검정을 사용하여 변형 폴리펩티드 또는 단편이 비변형 폴리펩티드 또는 단편과 유사한 방식으로 반응을 생성하는 능력을 평가함으로써 용이하게 결정될 수 있다. 하나 초과의 대체가 일어나는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 동일한 방식으로 용이하게 시험될 수 있다.

[0175] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 단리된 합성 폴리뉴클레오티드이다.

[0176] 특정의 예시적인 합성 폴리뉴클레오티드가 본 명세서에 개시되지만, 주어진 발현 시스템에서의 유전자 코드의 축퇴 또는 코돈 선호도를 고려하였을 때, 본 발명의 프로톡신-II 변이체 및 프로톡신-II 변이체 융합 단백질을 인코딩하는 다른 합성 폴리뉴클레오티드들이 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 예시적인 합성 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어, 본 발명의 프로톡신-II 변이체 융합 단백질을 인코딩하는 서열 번호 84, 86, 88, 90, 92, 94,

96, 98, 100, 102 및 104에 나타낸 폴리뉴클레오티드 서열이다. 당업자는 프로톡신-II 변이체 자체를 인코딩하는 융합 단백질에서 폴리뉴클레오티드 세그먼트를 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 융합 단백질을 인코딩하는 합성 폴리뉴클레오티드 서열은, 의도된 숙주 세포에서 뉴클레오티드 서열의 발현을 가능하게 하는 하나 이상의 조절 요소, 예를 들어 프로모터 및 인핸서와 작동가능하게 연결될 수 있다. 합성 폴리뉴클레오티드는 cDNA일 수 있다.

[0177] 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 자동 폴리뉴클레오티드 합성기에서의 고체상 폴리뉴클레오티드 합성과 같은 화학적 합성에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 기타 기법, 예를 들어 PCR 기반 복제 기법, 벡터 기반 복제 기법, 또는 제한 효소 기반 DNA 조작 기법에 의해 생성될 수 있다. 알려진 서열의 폴리뉴클레오티드를 생성하거나 얻는 기법은 잘 알려져 있다.

[0178] 또한, 본 발명의 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 비-코딩 서열, 예를 들어 전사되었지만 번역되지 않은 서열, 종료 신호, 리보좀 결합 부위, mRNA 안정화 서열, 인트론 및 폴리아데닐화 신호를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 서열은 추가의 아미노산을 인코딩하는 추가의 서열을 또한 포함할 수 있다. 이들 추가의 폴리뉴클레오티드 서열은, 예를 들어, 융합 폴리펩티드의 정제를 용이하게 하는 잘 알려진 태그 서열, 예를 들어 헥사-히스티딘 (서열 번호 108) 또는 HA 태그 또는 마커를 인코딩할 수 있다.

[0179] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터이다. 그러한 벡터는 플라스미드 벡터, 바이러스 벡터, 배큘로바이러스 발현용 벡터, 트랜스포손 기반 벡터, 또는 임의의 수단에 의해 주어진 유기체 또는 유전적 백그라운드 내로 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 도입시키기에 적합한 임의의 다른 벡터일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 프로톡신-II 변이체 융합 단백질을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터 내로 삽입되고, 효율적인 발현을 보장하기 위한 발현 벡터 내의 제어 서열, 예를 들어 신호 서열, 프로모터 (예를 들어, 자연적으로 회합된 프로모터 또는 이종 프로모터), 인핸서 요소 및 전사 종결 서열에 작동가능하게 연결될 수 있고, 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 프로톡신-II 변이체 융합 단백질을 발현시키기 위해 선택된 숙주 세포와 양립가능하도록 선택된다. 일단 벡터가 적절한 숙주 내로 도입되었으면, 숙주는 도입된 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 단백질의 고수준 발현에 적합한 조건 하에서 유지된다.

[0180] 적합한 발현 벡터는 전형적으로 숙주 유기체 내에서 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 필수 부분으로서 복제가능하다. 통상적으로, 발현 벡터는 선택 마커, 예를 들어 암피실린-저항성, 하이그로마이신-저항성, 테트라사이클린 저항성, 카나마이신 저항성 또는 네오마이신 저항성을 함유하여 원하는 DNA 서열로 형질전환된 세포의 검출을 가능하게 한다.

[0181] 적합한 프로모터 및 인핸서 요소는 당업계에 알려져 있다. 세균 세포에서의 발현을 위하여, 적합한 프로모터는 lacI, lacZ, T3, T7, gpt, 람다 P 및 trc를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 진핵 세포에서의 발현을 위해, 적합한 프로모터는 경쇄 및/또는 중쇄 면역글로불린 유전자 프로모터 및 인핸서 요소; 거대세포바이러스 전초기 프로모터; 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 프로모터; 초기 및 후기 SV40 프로모터; 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복에 존재하는 프로모터; 마우스 메탈로티오네인-I 프로모터; 및 당업계에 공지된 다양한 조직 특이적 프로모터를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 효모 세포에서의 발현을 위해, 적합한 프로모터는 ADH1 PGK1, ENO 또는 PYK1 프로모터 등과 같은 구성적 프로모터, 또는 GAL1 또는 GAL10 프로모터와 같은 조절성 프로모터이다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 충분히 당업자의 수준 내에 있다.

[0182] 다수의 적합한 벡터 및 프로모터가 당업자에게 공지되어 있으며; 재조합 작제물을 생성하기 위해 많은 것이 구매가능하다. 하기 벡터는 예로서 제공된다. 세균 벡터: pBs, 파지스크립트, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (미국 캘리포니아주 라호이아 소재의 Stratagene); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, 및 pRIT5 (스웨덴 웁살라 소재의 Pharmacia). 진핵세포 벡터: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG (Stratagene) pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL (Pharmacia).

[0183] 프로톡신-II 변이체 또는 프로톡신-II 변이체 융합 단백질의 발현을 위한 예시적인 벡터는 암피실린 저항성 선택 마커, CMV 프로모터, CMV 인트론, 신호 펩티드, 네오마이신 저항성, f1 복제 기점, SV40 폴리아데닐화 신호 및 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 프로톡신-II 변이체 융합 단백질을 인코딩하는 cDNA를 갖는 벡터이다.

[0184] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포이다. 용어 "숙주 세포"는 벡터가 내부에 도입된 세포를 지칭한다. 용어 숙주 세포는 특정 대상 세포뿐만 아니라 그러한 세포의 자손도 지칭하고자 함이 이해된다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후세대에서 특정의 변형이 일어날 수 있기 때문에, 그러한 후손은 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "숙주 세포"의 범주 내

에 포함된다. 그러한 숙주 세포는 진핵 세포, 원핵 세포, 식물 세포 또는 고세균 (archeal) 세포일 수 있다.

[0185] 에스케리키아 콜라이 (*Escherichia coli*), 간균강 (bacilli), 예를 들어 바실루스 수브틸리스 (Bacillus subtilis), 및 다른 장내세균과 (enterobacteriaceae), 예를 들어 살모넬라 (Salmonella), 세라티아 (Serratia), 및 다양한 슈도모나스 (Pseudomonas) 종이 원핵 숙주 세포의 예이다. 다른 미생물, 예를 들어 효모가 또한 발현에 유용하다. 사카로미세스 (Saccharomyces) (예를 들어, S. 세레비시아이 (*S. cerevisiae*)) 및 피키아가 적합한 효모 숙주 세포의 예이다. 예시적인 진핵 세포는 포유류, 곤충, 조류 또는 다른 동물 기원의 것일 수 있다. 포유류 진핵 세포는 불멸화 세포주, 예를 들어 하이브리도마 또는 골수종 세포주, 예를 들어 SP2/0 (미국 버지니아주 머내서스 소재의 ATCC (American Type Culture Collection), CRL-1581), NS0 (영국 웰트셔주 솔즈베리 소재의 ECACC (European Collection of Cell Cultures), ECACC No. 85110503), FO (ATCC CRL-1646) 및 Ag653 (ATCC CRL-1580) 뮤린 세포주를 포함한다. 예시적인 인간 골수종 세포주는 U266 (ATTC CRL-TIB-196)이다. 다른 유용한 세포주는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 예를 들어 CHO-K1SV (미국 메릴랜드주 워커스빌 소재의 Lonza Biologics), CHO-K1 (ATCC CRL-61) 또는 DG44로부터 유래된 것을 포함한다.

[0186] 숙주 세포 내로의 벡터와 같은 폴리뉴클레오티드의 도입은 당업자에게 잘 알려진 방법에 의해 행해질 수 있다. 예시적인 방법은 인산칼슘 형질감염, DEAE-덱스트란 매개 형질감염, 미세주사법, 양이온성 지질 매개 형질감염 및 전기천공법이다.

[0187] 본 발명의 다른 실시 형태는 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 생성하는 방법으로서, 본 발명의 숙주 세포를 제공하는 단계; 및 본 발명의 적어도 하나의 프로톡신-II 변이체의 발현에 충분한 조건 하에서 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 방법이다.

[0188] 숙주 세포는 주어진 숙주 세포 유형의 유지 또는 번식에 적합한 그리고 폴리펩티드의 발현에 충분한 임의의 조건 하에서 배양될 수 있다. 폴리펩티드의 발현에 충분한 관련된 방법, 배지, 및 배양 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 많은 포유류 세포 유형은 적절하게 완충된 DMEM 배지를 사용하여 37℃에서 호기성 배양될 수 있는 반면, 세균, 효모 및 기타 세포 유형은 LB 배지에서 적절한 분위기의 조건 하에서 37℃에서 배양될 수 있다.

[0189] 본 발명의 방법에서, 프로톡신-II 변이체의 발현은 다양한 잘 알려진 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드의 발현은 검출 시약을 사용하여, 예를 들어 SDS-PAGE 또는 HPLC를 사용하여 확인될 수 있다.

[0190] 본 발명의 다른 실시 형태는 생물학적 조직에서 Nav1.7의 활성을 조절하는 방법으로서, Nav1.7을 발현하는 생물학적 조직을 Nav1.7 조절량의 본 발명의 프로톡신-II 변이체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법이다.

[0191] **치료 방법**

[0192] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 통증 또는 감각 또는 교감신경 뉴런 기능장애의 다른 장애의 증상을 치료, 감소 또는 경감시키는 것이 요구되는 임의의 요법에 이용될 수 있다.

[0193] 본 발명의 프로톡신-II 변이체로 치료되는 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 허리 통증, 염증성 질환과 관련된 통증, 수술후 통증, 열성 통증 또는 질병 및 퇴행과 관련된 통증과 같은 임의의 유형의 통증일 수 있다.

[0194] 본 발명의 프로톡신-II 변이체로 치료되는 통증은 Nav1.7 매개 통증일 수 있다.

[0195] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, Nav1.7 매개 통증은 Nav1.7 채널 활성의 증가로부터 적어도 부분적으로 야기되는 통증을 지칭한다.

[0196] 본 발명의 방법은 임의의 분류에 속하는 동물 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 그러한 동물의 예에는 포유동물, 예를 들어 인간, 설치류, 개, 고양이 및 가축이 포함된다.

[0197] 통증 및/또는 Nav1.7 매개 통증은 하나 이상의 원인, 예를 들어 말초 신경병증, 중추 신경병증, 신경 압박 또는 포착 증후군, 예컨대 손목 터널 증후군, 족근 터널 증후군 (tarsus tunnel syndrome), 척골 신경 포착, 압박 신경근병증, 허리 척추관 협착증, 좌골 신경 압박, 척수근 압박, 늑간 신경통, 압박 신경근병증 및 신경근 등 하부 통, 척수근 병변, 신경염, 자가면역 질병, 일반적 염증, 만성 염증성 질환, 관절염, 류마티스성 질병, 루푸스, 골관절염, 일반적 위장 장애, 결장염, 위궤양, 십이지장 궤양, 염증성 장 장애, 과민성 장 증후군, 설사와 관련된 통증, 염증성 눈 장애, 염증성 또는 불안정 방광 장애, 건선, 염증 요인을 동반하는 피부 호소증상, 일광화상, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 콜라겐 혈관 질병, 염증성 통증 및 관련 통각과민 및 이질통, 신경병증

성 통증 및 관련 통각과민 및 이질통, 다발성 경화증, 탈수초성 질병, 당뇨병, 당뇨병성 신경병증성 통증, 작열통, 절단 또는 농양으로 인한 통증, 환상 사지 통증, 골절 통증, 골 손상, 직접 외상, HIV 감염, 후천성 면역결핍 증후군 ("AIDS"), 천연두 감염, 포진 감염, 독소 또는 다른 외래 입자 또는 분자에 대한 노출, 침습성 암, 암, 화학요법, 방사선 요법, 호르몬 요법, 화상, 선천성 결함, 치통, 통풍 통증, 섬유근육통, 뇌염, 만성 알코올 중독, 갑상선기능저하증, 요독증 및 비타민 결핍, 삼차 신경통, 뇌졸중, 시상 통증 증후군, 일반적 두통, 편두통, 군발성 두통, 긴장성 두통, 혼합형 혈관성 및 비-혈관성 증후군 (mixed-vascular and non-vascular syndrome), 교감신경성 지속 통증, 구심로차단 증후군, 천식, 상피 조직 손상 또는 기능장애, 호흡, 비뇨생식, 위장 또는 혈관 부위에서의 내장 운동성의 교란, 상처, 화상, 알레르기성 피부 반응, 소양증, 혈관운동 또는 알레르기성 비염, 또는 기관지 장애, 월경곤란증, 분만 중의 통증, 소화불량, 위식도 역류, 췌장염, 및 내장통으로부터 야기될 수 있다.

[0198] 본 발명의 프로톡신-II 변이체에 의해 경감될 수 있는 감각 또는 교감신경 뉴런 기능장애의 다른 장애는 가려움증, 기침 및 천식을 포함한다. 마우스에서, SCN9A 유전자의 전체적인 결실은 히스타민 유도 가려움증에 대한 완전한 무감응으로 이어진다 (문헌 [Gingras *et al.*, American Pain Society Meeting Abstract 2013] 및 미국 특허 출원 공개 제2012/0185956호). 이러한 연구결과는 펩티드 Nav1.7 차단제가 다양한 근원, 예컨대 피부과적 또는 염증성 장애; 또는 신장 또는 간담즙성 장애, 면역학적 장애, 투약물 반응, 및 피부염, 건선, 습진, 곤충 자상 또는 교상을 포함한 원인불명/특발성 질환과 같은 염증성 장애로부터 발생될 수 있는 가려움의 치료에서 유용성을 가질 수 있음을 시사한다. Nav1.7은 또한 기도에 신경자극을 주는 감각 신경에서 발현되며 (문헌 [Muroi *et al.*, J Physiol. 2011 Dec 1;589(Pt 23):5663-76]; 문헌 [Muroi *et al.*, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Apr 10]), 이는, 펩티드 Nav1.7 차단제가 기침, 예를 들어 급성 또는 만성 기침, 또는 위식도 역류 질병 및 기도의 염증성 질병, 예를 들어 천식 및 알레르기 관련 면역 반응, 기관지연축, 만성 폐색성 폐 질병, 만성 기관지염, 폐기종 및 딸꾹질 (hiccup) (hiccoughs, singultus)로부터의 자극에 의해 야기되는 기침의 치료에 유용할 수 있음을 시사한다. shRNA를 사용한 기니 피그의 결절 신경절에서의 Nav1.7의 생체내 사일런싱 (silencing)은 기계적 프로빙 (mechanical probing)에 의해 유도되는 기침 반사를 거의 제거하였다 (문헌 [Muroi et al., Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013 Apr 10]).

[0199] 본 발명의 일 태양은, 가려움증, 기침 또는 천식을 경감시키기에 충분한 시간 동안 가려움증, 기침 또는 천식의 경감 또는 치료를 필요로 하는 대상체에 본 발명의 프로톡신-II 변이체의 치료적 유효량을 투여함으로써, 대상체에서 가려움증, 기침 또는 천식을 경감 또는 치료하는 방법이다.

[0200] 본 발명의 다른 태양은, 가려움증, 기침 또는 천식을 경감시키기에 충분한 시간 동안 Nav1.7 매개 가려움증, Nav1.7 매개 기침 또는 Nav1.7 매개 천식의 경감 또는 치료를 필요로 하는 대상체에 본 발명의 프로톡신-II 변이체의 치료적 유효량을 투여함으로써, 대상체에서 Nav1.7 매개 가려움증, Nav1.7 매개 기침 또는 Nav1.7 매개 천식을 경감 또는 치료하는 방법이다.

[0201] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, Nav1.7 매개 가려움증은 Nav1.7 채널 활성의 증가로부터 적어도 부분적으로 야기되는 가려움증을 지칭한다.

[0202] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, Nav1.7 매개 기침은 Nav1.7 채널 활성의 증가로부터 적어도 부분적으로 야기되는 기침을 지칭한다.

[0203] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, Nav1.7 매개 천식은 Nav1.7 채널 활성의 증가로부터 적어도 부분적으로 야기되는 천식을 지칭한다.

[0204] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 본 명세서에 기재된 동물 모델 및 신경병증성 통증의 래트 척수 신경 결찰 (SNL) 모델, 카라기난 유도 이질통 모델, 프로인트 완전 애쥬번트 (CFA) 유도 이질통 모델 (Freund's complete adjuvant (CFA)-induced allodynia model), 열성 손상 모델, 포르말린 모델 및 베넷 모델 (Bennett Model) 및 미국 특허 출원 공개 제2011/0124711호 및 미국 특허 제7,998,980호에 기재된 바와 같은 다른 모델과 같은 모델을 사용하여 통증 및/또는 Nav1.7 매개 통증을 감소 또는 경감시키는 데 있어서의 그의 효과에 대해 시험할 수 있다. 카라기난 유도 이질통 및 CFA 유도 이질통은 염증성 통증 모델이다. 베넷 모델은 수술후 통증, 복합 부위 통증 증후군 및 반사 교감신경 이영양증을 포함하는 만성 통증에 대한 동물 모델을 제공한다.

[0205] 전술된 동물 모델 중 임의의 것이 통증 및/또는 Nav1.7 매개 통증 치료에서 본 발명의 프로톡신-II 변이체 억제제의 효능을 평가하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 프로톡신-II 변이체의 효능은 무처리 또는 위약 대조군과 비교할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 효능은 하나 이상의 공지된 통증-완화 약제와 비교하여 평가될

수 있다.

[0206] 본 발명은 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 사용하여 Nav1.7 매개 통증을 치료하는 방법을 제공한다. Nav1.7 차단 펩티드의 투여가, 문헌에 개시 및 제안된 바와 달리, 다양한 동물 통증 모델에서 통증을 치료 및/또는 경감시키는 데 효능이 있다는 것이, 본 발명자들에 의한 계류 중인 출원 (미국 특허 출원 공개 제 61/781,276호)에 밝혀져 있다. Nav1.7의 펩티드 억제제는 과발현된 Nav1.7을 사용한 시험관내 세포 배양 모델에서 또는 혈액-신경 장벽이 탈초성 (desheathing) 또는 고장성 식염수 주사를 통해 파괴된 단리된 뉴런에 대해 Nav1.7에 대해 강력하고/하거나 선택적인 것으로 밝혀져 있지만, 이것은 지금까지는 통증의 생체내 동물 모델에서는 효능이 없는 것으로 입증되어 있는데, 여기서의 효능의 결여는 펩티드가 혈액-신경 장벽을 통과할 수 없음에 기인되는 것으로 보고되어 왔다. 몇몇 간행물에는 동물 통증 모델 또는 단리된 신경에서 Nav1.7 차단 펩티드의 효능의 결여가 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Hackel et al., Proc Natl Acad Sci 109:E2018-27, 2012]에는 이 모델에서 확산 장벽을 제공하는 신경주위 장벽이 손상되지 않는 한, ProTx-II가 단리된 신경에서 활동 전위 발화를 억제할 수 있는 능력이 없다는 것이 기재되어 있다. ProTx-II는 급성 및 염증성 통증의 설치류 모델에서 효능이 없는 것으로 밝혀졌으며; 가능한 설명으로는 ProTx-II가 혈액 신경 장벽을 횡단할 수 있는 능력이 없다는 것이 언급되었다 (문헌 [Schmalhofer *et al., Mol Pharmacol* 74:1476-1484, 2008]). Nav1.7 펩티드 독소 차단제는 불량한 경구 생체이용률을 갖고 이는 신경 말단에 전달되기가 어려운 것으로 제안되어 왔는데, 이는 치료제로서의 그의 용도가 제한됨을 암시한다 (문헌 [Dib-Hajj *et al., Nature Rev Neuroscience* 14, 49-62, 2013]).

[0207] Nav1.7은 말초 신경계, 예를 들어 침해수용성 배근 신경절 (DRG), 가장 뚜렷하게는 소-직경의 침해수용성 DRG 뉴런, 특히 피부의 말초 말단에서 발현되고, 뇌에서는 거의 나타나지 않는다. Nav1.7 분포 (예를 들어, 감각 말단) 및 생리학적 특성에 의해, 이는 통증성 자극을 전달하는 데 주요 역할을 하게 된다.

[0208] 본 발명의 일 실시 형태는, Nav1.7 매개 통증을 치료하기에 충분한 시간 동안 Nav1.7 매개 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에 본 발명의 프로톡신-II 변이체의 치료적 유효량을 투여함으로써, Nav1.7 매개 통증을 치료하는 방법이다.

[0209] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 Nav1.7 매개 통증 또는 감각 또는 교감신경 뉴런 기능장애의 다른 장애를 치료하는 것이 요구되는 임의의 요법에 이용될 수 있다. 통증을 "치료하다" 또는 통증의 "치료"는 통증의 지각을 부분적으로 또는 완전히 방지, 중지, 억제, 감소, 또는 지연시키는 것을 포함하는 것으로 여겨진다.

[0210] 일부 실시 형태에서, Nav1.7 매개 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 요통, 수술 후 통증, 열성 통증, 환상 사지 통증 또는 염증성 질환, 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염, 섬유근육통, 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN), 삼차 신경통 (TN), 척수 손상 또는 다발성 경화증과 관련된 통증, 또는 질병 및 퇴행과 관련된 통증이다.

[0211] 신경병증성 통증은, 예를 들어 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN) 또는 삼차 신경통 (TN)을 포함한다. 신경병증성 통증의 다른 원인은 척수 손상, 다발성 경화증, 환상 사지 통증, 뇌졸중 후 통증 및 HIV 관련 통증을 포함한다. 만성 요통, 골관절염 및 암과 같은 질환은 또한 신경병증성 관련 통증의 유발을 야기할 수 있고, 따라서 본 발명의 프로톡신-II 변이체에 의한 치료에 잠재적으로 적합하다.

[0212] 다른 실시 형태에서, Nav1.7 매개 통증은 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염 또는 섬유근육통과 관련된다.

[0213] 본 발명의 방법에서, 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 제2 폴리펩티드에 접합되어 융합 단백질을 형성할 수 있다. 이러한 융합 단백질은, 예를 들어 펩티드 억제제의 반감기를 연장하기 위한 잘 알려진 Fc 융합체 또는 인간 혈청 알부민에 대한 융합체이다. 접합은 링커, 예를 들어 글리신-세린 풍부 링커를 통한 직접적 접합일 수 있다. 이러한 링커는 당업계에 잘 알려져 있다. 추가의 모이어티를 혼입시킨 본 발명의 프로톡신-II 변이체는, 잘 알려진 방법 및 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여, 그의 Nav1.7 차단 능력 및 통증의 치료 또는 감소의 효능에 대하여 비교될 수 있다.

[0214] 천식, 기침, 가슴앓이 (heart-burn), 가려움증, 피부염, 방광 불안정성 및 레이노병 (Reynaud's disease)을 포함하는 감각 또는 교감신경 뉴런 기능장애의 다른 장애가 본 발명의 프로톡신-II 변이체로 치료될 수 있다.

[0215] **약제학적 조성물**

[0216] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 약제학적으로 허용가능한 비히클 또는 담체 중에 제형화될 수 있다. 본 발명

의 일 실시 형태는 본 발명의 단리된 프로톡신-II 변이체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0217] 적합한 비히클 또는 담체는 주사용수, 생리 식염수 용액 또는 인공 뇌척수액일 수 있는데, 이들은, 가능하게는, 비경구 투여용 조성물에서 통상적인 다른 물질로 보충될 수 있다. 중성 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 추가의 예시적인 비히클이다. 이러한 용액은 멸균성이고, 대체적으로 미립자 물질을 함유하지 않고, 종래의 잘 알려진 멸균 기법 (예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정 및 완충제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제 등과 같은, 생리학적 조건을 근사화하는 데 필요한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 적합한 비히클 및 그의 제형 및 패키징이, 예를 들어 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (21st ed., Troy, D. ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2005) Chapters 40 and 41)]에 기재되어 있다.

[0218] 본 발명의 방법에서, 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 말초 투여에 의해 투여될 수 있다. "말초 투여" 또는 "말초로 투여된"은 중추 신경계 외부에 대상체 내로 작용제를 도입하는 것을 의미한다. 말초 투여는 척추 또는 뇌에 대한 직접 투여 이외의 임의의 투여 경로를 포괄한다.

[0219] 말초 투여는 국부 (local) 또는 전신 투여일 수 있다. 국부 투여는 작용 부위에 치료제를 집중시키는 데 사용될 수 있으며, 예를 들어 관절, 척수, 수술 상처, 손상/외상 부위, 말초 신경 섬유, 각종 기관 (GI, 비뇨생식기 등) 또는 염증 조직에 대한 국부 투여이다. 전신 투여는 본질적으로 대상체의 말초 신경계 전체에 약제학적 조성물의 전달을 야기하고, 또한 조성물의 특성에 따라 중추 신경계로의 전달을 야기할 수 있다.

[0220] 말초 투여 경로는 국소 투여 (topical administration), 정맥내 주사 또는 다른 주사, 및 이식된 소형 펌프 또는 다른 장기간 방출 장치 또는 제형을 제한 없이 포괄한다.

[0221] 본 발명의 약제학적 조성물은 지속- 또는 제어-전달 제형으로의 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 포함하는 제형을 포함한다. 이러한 제형은, 예를 들어 주사용 미소구체, 생체침식성 (bio-erodible) 입자, 마이크로에멀젼, 나노입자, 나노캡슐, 매크로에멀젼, 고분자 화합물 (예를 들어, 폴리에스테르, 폴리아미노산, 하이드로겔, 폴리(락트산), 폴리글리콜산 또는 에틸렌 비닐아세테이트 공중합체), 비드 또는 리포좀, 하이알루론산 또는 이식가능한 약물 전달 장치의 사용을 통해 달성될 수 있다.

[0222] 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 비경구 (피하, 근육내 또는 정맥내), 뇌내 (뇌실질내), 뇌실내, 근육내, 안내 (intra-ocular), 동맥내, 문맥내 또는 병변내 경로용으로; 지속 방출 시스템에 의한 또는 삽입 장치, 또는 임의의 다른 투여, 특히 액체 용액 또는 현탁액 형태의 투여에 의한 사용을 위해; 정제 또는 캡슐의 형태와 같은 구강 또는 설하 투여용으로; 또는, 비강내 사용, 예를 들어 분말, 점비제 (nasal drop) 또는 에어로졸 또는 특정 작용제의 형태의 사용을 위해; 피부 구조를 변형시키거나, 경피 패치 내의 약물 농도를 증가시키는 화학적 증강제, 또는 단백질 및 펩티드를 함유하는 제형의 피부 상에의 적용 (국제특허 공개 WO98/53847호), 또는 전기천공법과 같은 일시적인 수송 경로를 생성하거나, 또는 이온영동요법과 같은, 피부를 통한 하전된 약물의 이동성을 증가시키기 위한 전기장의 인가, 또는 초음파영동 (sonophoresis)과 같은 초음파의 인가 (미국 특허 제4,309,989호 및 제4,767,402호)를 가능하게 하는 작용제를 갖는 겔, 연고, 로션, 크림 또는 가루 분말, 현탁액 또는 패치 전달 시스템의 형태로의 경피적 사용을 위해 제조될 수 있다. 조성물은 또한, 원하는 분자가 상부에 흡수 또는 캡슐화된 막, 스펀지 또는 다른 적절한 재료의 이식을 통해 국부적으로 투여될 수 있다.

[0223] 이식 장치가 사용되는 특정 실시 형태에서, 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관에 이식될 수 있고, 원하는 분자의 전달은 확산, 시간조절 방출 (timed-release) 볼루스 또는 연속 투여를 통해 이루어질 수 있다.

[0224] 이러한 약제학적 제형에서의 본 발명의 프로톡신-II 변이체 또는 Nav1.7의 다른 펩티드 억제제의 농도는, 예를 들어 약 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1.0 중량%, 1.1 중량%, 1.2 중량%, 1.3 중량%, 1.4 중량%, 1.5 중량%, 1.6 중량%, 1.7 중량%, 1.8 중량%, 1.9 중량%, 2 중량%로부터, 또는 2 중량% 내지 5 중량%, 최대 15 중량%, 20 중량%, 30 중량%, 40 중량%, 50 중량%, 60 중량% 또는 70 중량%까지 광범위할 수 있고, 선택된 특정 투여 방식에 따라, 유체 부피, 점도 및 다른 인자에 주로 기초하여, 선택될 것이다. 본 발명의 프로톡신-II 변이체는 보관을 위해 동결건조되고, 사용 전에 적합한 비히클 중에 재구성될 수 있다. 이 기법은 통상적인 단백질 제제에서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 동결건조 및 재구성 기법은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0225] 본 발명의 예시적인 약제학적 조성물은 약 pH 7.0 내지 pH 8.5의 Tris 완충액 또는 약 pH 4.0 내지 pH 5.5의 아세트산염 완충액을 포함할 수 있고, 소르비톨, 수크로스, 트윈 (Tween)-20 및/또는 이들의 적합한 대체물을 추

가로 포함할 수 있다.

[0226] 적절한 치료적 유효 용량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 유효 용량은 원하는 결과를 생성하기에, 즉, 임의의 의학적 통증성 질환과 관련된 통증의 지각을 부분적으로 또는 완전히 방지, 중지, 억제, 감소 또는 지연시키기에 충분한 양 또는 투여량을 지칭한다. 유효량은 선택되는 특정 비히클 및 본 발명의 프로톡신-II 변이체에 따라 달라질 수 있고, 또한 통증의 중증도 및 치료될 대상체와 관련된 다양한 인자 및 상태에 의존적이다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하고자 하는 대상체의 연령, 체중 및 건강과 같은 인자뿐만 아니라 전임상 동물 연구에서 얻어진 용량 반응 곡선 및 독성 데이터도, 고려되는 인자들 중에 있을 수 있다. 결정된 용량은 치료 기간 동안 필요할 경우에 의사 또는 관련 기술분야의 다른 숙련자 (예를 들어, 간호사, 수의사 또는 동물병원 간호사)에 의해 적절하게 선택되는 적절한 시간 간격으로 반복될 수 있다. 주어진 작용제에 대한 유효량 또는 치료적 유효량의 결정은 당업자의 능력 내에 충분히 있다.

[0227] 따라서, 근육내 주사를 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 1 ml의 멸균 완충수 및 약 1 ng 내지 약 100 mg, 약 50 ng 내지 약 30 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 함유하도록 제조될 수 있다. 유사하게, 정맥내 주입을 위한 본 발명의 약제학적 조성물은 약 250 ml의 멸균 링거 용액 및 약 1 mg 내지 약 30 mg, 또는 약 5 mg 내지 약 25 mg의 본 발명의 프로톡신-II 변이체를 함유하도록 제조될 수 있다. 비경구로 투여가능한 조성물을 제조하기 위한 실제의 방법은 잘 알려져 있고, 예를 들어 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Science", 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA]에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0228] **본 발명의 추가의 실시 형태**

[0229] 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 있는 본 개시내용에 따른 본 발명의 특정의 추가 실시 형태들이 하기에 나열되어 있다. 본 명세서에 개시된 본 발명과 관련된 것으로서 기재된 상기에 나열된 본 발명의 실시 형태들로부터의 특징은 또한 이들 추가의 넘버링된 실시 형태들 각각 하나하나와 관련된다.

[0230] 1) 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 $X_1X_2X_3CX_4X_5WX_6QX_7CX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}CCX_{13}X_{14}FX_{15}CX_{16}LWCX_{17}KKLW$ (서열 번호 403)를 포함하고, 상기 식에서,

[0231] X_1은 G, P, A이거나 또는 결실되고;

[0232] X_2는 P, A이거나 또는 결실되고;

[0233] X_3은 S, Q, A, R 또는 Y이고;

[0234] X_4는 Q, R, K, A 또는 S이고;

[0235] X_5는 K, S, Q 또는 R이고;

[0236] X_6은 M 또는 F이고;

[0237] X_7은 T, S, R, K 또는 Q이고;

[0238] X_8은 D 또는 T이고;

[0239] X_9는 S, A 또는 R이고;

[0240] X_{10}은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

[0241] X_{11}은 R 또는 K이고;

[0242] X_{12}는 K, Q, S 또는 A이고;

[0243] X_{13}은 E, Q 또는 D이고;

[0244] X_{14}는 G 또는 Q이고;

[0245] X_{15}는 V 또는 S이고;

[0246] X_{16}은 R 또는 T이며;

[0247] X_{17}은 K 또는 R이고;

[0248] 상기 서열은 선택적으로 N-말단 연장 또는 C-말단 연장을 갖고,

[0249] 폴리펩티드는 약 $1x10^{-7}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0250] 2) 제1항에 있어서, N-말단 연장은 서열 번호 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384 또는 385의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0251] 3) 제1항 또는 제2항에 있어서, C-말단 연장은 서열 번호 374, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396 또는 397의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0252] 4) 제2항 또는 제3항에 있어서, N-말단 및/또는 C-말단 연장은 링커를 통해 프로톡신-II 변이체에 접합되는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0253] 5) 제4항에 있어서, 링커는 서열 번호 383, 392, 398, 399, 400, 401 또는 402의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0254] 6) 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호 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, 또는 368의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0255] 7) 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 약 $3x10^{-8}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0256] 8) 제7항에 있어서, 약 $3x10^{-8}$ M 내지 약 $1x10^{-9}$ M의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0257] 9) 제7항 또는 제8항에 있어서, 아미노산 서열 $GPQCX_1X_2WX_3QX_4CX_5X_6X_7X_8X_9CCX_{10}X_{11}FX_{12}CX_{13}LWCX_{14}KKLW$ (서열 번호 404)를 포함하고, 상기 식에서,

[0258] X_1은 Q, R, K, A 또는 S이고;

[0259] X_2는 K, S, Q 또는 R이고;

[0260] X_3은 M 또는 F이고;

[0261] X_4는 T, S, R, K 또는 Q이고;

[0262] X_5는 D 또는 T이고;

[0263] X_6은 S, A 또는 R이고;

[0264] X_7은 E, R, N, K, T 또는 Q이고;

[0265] X_8은 R 또는 K이고;

[0266] X_9는 K, Q, S 또는 A이고;

[0267] X_{10}은 E, Q 또는 D이고;

[0268] X_{11}은 G 또는 Q이고;

[0269] X_{12}는 V 또는 S이고;

[0270] X_{13}은 R 또는 T이며;

[0271] X_{14}는 K 또는 R인, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0272] 10) 제9항에 있어서, 서열 번호 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 또는 335의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0273] 11) 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 변이체는 인간 Nav1.7을 선택적으로 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0274] 12) 제11항에 있어서, 서열 $GPX_1CQKWMQX_2CDX_3X_4RKCCX_5GFX_6CX_7LWCX_8KKLW$ (서열 번호 405)를 포함하고; 상기 식에서,

[0275] X_1은 Y, Q, A, S 또는 R이고;

[0276] X_2는 T 또는 S이고;

[0277] X_3은 S, R 또는 A이고;

[0278] X_4는 E, T 또는 N이고;

[0279] X_5는 E 또는 Q이고;

[0280] X_6은 V 또는 S이고;

[0281] X_7은 R 또는 T이며;

[0282] X_8은 K 또는 R인, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0283] 13) 제12항에 있어서, 서열 번호 56, 59, 65, 78, 111, 114, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 129, 130, 133, 150, 190, 217, 281, 324, 325 또는 326의 아미노산 서열을 포함하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0284] 14) 제12항에 있어서, 서열 $GPQCQKWMQX_1CDX_2X_3RKCCX_4GFX_5CX_6LWCX_8KKLW$ (서열 번호 406)를 포함하고; 상기 식에서,

[0285] X_1은 T 또는 S이고;

[0286] X_2는 S, R 또는 A이고;

[0287] X_3은 E, T 또는 N이고;

[0288] X_4는 E 또는 Q이고;

[0289] X_5는 V 또는 S이고;

[0290] X_6은 R 또는 T이며;

[0291] X_7은 K 또는 R인, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0292] 15) 단리된 프로톡신-II 변이체로서, 서열 번호 78 (GPQCQKWMQTCDRERKCCEGFVCTLWCRKKLW-COOH)의 아미노산 서열과 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 상기 식에서,

[0293] a) 잔기 넘버링이 서열 번호 1에 따를 때, 아미노산 서열은 1 위치에서 Q를, 7 위치에서 Q를 그리고 19 위치에서 F를 갖고;

[0294] b) 폴리펩티드는 약 $30x10^{-9}$ M 이하의 IC_{50} 값으로 인간 Nav1.7 활성을 억제하고, IC_{50} 값은, 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포에서 $25x10^{-6}$ M 3-베라트로일베라세빈의 존재 하에 형광 공명 에너지 전달 (FRET)을 사용하는 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정을 사용하여 측정되고;

[0295] c) 폴리펩티드는 Nav1.7을 선택적으로 억제하는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0296] 16) 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 유리 C-말단 카르복실산, 아미드, 메틸아미드 또는 부틸아미드 기를 갖는, 단리된 프로톡신-II 변이체.

[0297] 17) 반감기 연장 모이어티에 접합된 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체를 포함하는 단리된 융합 단백질.

[0298] 18) 제17항에 있어서, 반감기 연장 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA), 알부민 결합 도메인 (ABD), Fc 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)인, 융합 단백질.

[0299] 19) 제12항 또는 제15항의 프로톡신-II 변이체를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드.

[0300] 20) 제19항의 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

[0301] 21) 제20항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

[0302] 22) 단리된 프로톡신-II 변이체의 생성 방법으로서, 제21항의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에 의해 생성된 프로톡신-II 변이체를 회수하는 단계를 포함하는, 방법.

[0303] 23) 제1항, 제6항, 제12항, 제13항 또는 제15항의 단리된 프로톡신-II 변이체 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0304] 24) 대상체에서 Nav1.7 매개 통증을 치료하는 방법으로서, 통증을 치료하기 위해 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체의 유효량을 이의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0305] 25) 제24항에 있어서, 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 요통, 수술 후 통증, 열성 통증, 환상 사지 통증 또는 염증성 질환, 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염, 섬유근육통, 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN), 삼차 신경통 (TN), 척수 손상 또는 다발성 경화증과 관련된 통증인, 방법.

[0306] 26) 제24항에 있어서, 프로톡신-II 변이체는 말초로 투여되는, 방법.

[0307] 27) 제24항에 있어서, 프로톡신-II 변이체는 관절, 척수, 수술 상처, 손상 또는 외상 부위, 말초 신경 섬유, 비뇨생식 기관, 또는 염증 조직에 국부적으로 투여되는, 방법.

[0308] 28) 제24항에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

[0309] 29) 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 프로톡신-II 변이체.

[0310] 30) 제29항에 있어서, 통증은 만성 통증, 급성 통증, 신경병증성 통증, 침해수용성 통증, 내장 통증, 요통, 수술 후 통증, 열성 통증, 환상 사지 통증 또는 염증성 질환, 원발성 홍반통증 (PE), 발작성의 극심한 통증 장애 (PEPD), 골관절염, 류마티스성 관절염, 요추 추간판절제술, 췌장염, 섬유근육통, 통증성 당뇨병성 신경병증 (PDN), 포진 후 신경병증 (PHN), 삼차 신경통 (TN), 척수 손상 또는 다발성 경화증과 관련된 통증인, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

[0311] 31) 제29항 또는 제30항에 있어서, 말초로 투여되는, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

[0312] 32) 제29항, 제30항 또는 제31항에 있어서, 관절, 척수, 수술 상처, 손상 또는 외상 부위, 말초 신경 섬유, 비뇨생식 기관, 또는 염증 조직에 국부적으로 투여되는, 상기 사용을 위한, 프로톡신-II 변이체.

[0313] 이제 본 발명을 하기의 구체적인 비제한적 실시예를 참조하여 설명할 것이다.

[0314] **실시예 1: 프로톡신-II 변이체의 설계 및 생성**

[0315] 선택성, 펩티드 수율 및 균일성이 어느 정도로 개선될 수 있는지를 평가하기 위해, 프로톡신-II 단일 위치 제한된 아미노산 스캐닝 라이브러리 치환을 설계하였다.

[0316] N-말단으로부터 C-말단까지 다음 포맷으로 HRV3C 프로테아제 절단가능 HSA 융합 단백질로서 프로톡신-II 변이체를 설계하였다: 6xHis-HSA-링커-HRV3C 절단가능 펩티드-프로톡신-II 변이체 ("6xHis"는 서열 번호 108로 개시되고; 링커는 (GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS; 서열 번호 80)이고, HSA는 서열 번호 106의 서열을 갖고, HRV3C 절단가능 펩티드는 서열 번호 82의 서열을 가짐). HSA로부터의 절단 후에 각각의 프로톡신-II 변이체는 절단 부위로부터의 잔기 N-말단 GP를 가졌다.

[0317] 실시예 3의 FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정에 기재된 바와 같이 FLIPR® 테트라를 사용하여 막 탈분극 검정에서, 그리고 실시예 3에 기재된 바와 같이 QPatch 검정을 사용하여 전세포 패치 클램프 실험에서 변이체를 특성화하였다.

[0318] 천연 펩티드와 비교하여 추가로 개선된 역가 및 선택성 프로파일을 갖는 Nav1.7 길항제를 생성하려는 시도에서, 선택된 단일 위치 히트 (hit)의 부가적 효과에 대해 시험하기 위해 조합 라이브러리를 설계하였다.

[0319] **발현 벡터의 작제**

[0320] 설계된 프로톡신-II 변이체 유전자를 미국 특허 제6,521,427호에 기재된 바와 같은 합성 유전자 조립 기술을 사용하여 생성하였다. 설계된 펩티드 변이체의 아미노산 서열을 인간 고빈도 코돈을 사용하여 DNA 서열로 역-번역하였다. 각각의 변이체 유전자의 DNA 서열을, DNA 클로닝 부위를 포함하는 벡터 DNA의 일부분과 함께, 다수의 올리고뉴클레오티드 - 이들 중 일부는 축퇴된 코돈을 함유함 - 로서 합성하고 전장 DNA 단편으로 조립하였다. 조립된 DNA 단편을 PCR로 증폭시키고, PCR 산물을 후속하여 풀 (pool)로 클로닝하였다. 풀링된 PCR 산물을 적절한 제한 효소로 분해하고, 벡터 내에 포함된 신호 펩티드 및 융합 파트너 (6xHis-HSA-링커-HRV3C 절단가능 펩티드 ("6xHis"는 서열 번호 108로서 개시됨)에 각각의 독소 변이체 유전자를 융합시키도록 하는 방식으로 설계된 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 표준 분자 생물학 기법을 사용하여, 각각의 설계된 변이체에 대한 양성 클론을 확인하였다. 이러한 양성 클론으로부터의 플라스미드 DNA를 정제하고, 표준 방법을 사용하여, 프로톡신-II 펩티드 변이체 융합 단백질을 발현시키기 전에 서열을 확인하였다.

[0321] **단백질 발현**

[0322] HEK 293-F 세포를 293 Freestyle ™ 배지 (Invitrogen Cat # 12338)에 유지시키고, 세포 농도가 ml당 1.5 내지 2.0x10^6개의 세포일 때 분할하였다. 37℃ 및 8% CO_2로 설정된 가습 인큐베이터에서 125 RPM으로 진탕하면서, 세포를 부유 상태로 성장시켰다. HEK 293F 세포를 ml당 1.0x10^6개의 세포로 희석한 후, DNA/지질 복합체를 사용하여, 일시적으로 형질감염시켰다. 복합체를 생성하기 위해, 형질감염 ml당 1.25 ㎍의 DNA를 OptiPro 배지 (Invitrogen Cat # 12309) 1.0 ml에 희석하고, Freestyle™ Max 형질감염 시약 (Invitrogen Cat # 16447) 1.25 ml를 OptiPro 배지 1.0 ml에 희석하였다. DNA 및 Max 형질감염 시약을 함께 혼합하고, 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후 세포에 첨가하였다. 형질감염된 세포를 125 RPM에서 진탕하면서, 4일 동안 37℃ 및 8% CO_2로 설정된 가습 인큐베이터에 넣어두었다. 상청액을 5,000xg에서 10분 동안 원심분리하여 세포로부터 분리하고, 0.2 μm 필터 (Corning; Cat # 431153)를 통해 여과한 후, Amicon Ultra Concentrator 10K (Cat # UFC901096)를 사용하여 10배 및 50배 농축하고, 3,750xg에서 대략 10분 동안 원심분리하였다.

[0323] **실시예 2: 프로톡신-II 변이체의 정제**

[0324] 프로톡신-II 변이체를 실시예 1에 나타낸 바와 같이 HSA 융합 단백질로서 발현시키고, 프로톡신-II 변이체 펩티드를 정제 전에 HRV3C 프로테아제로 절단하였다. 프로톡신-II 변이체의 효율적인 정제를 위해, 두 가지 방법을 시험하였다.

[0325] **단백질 정제**

[0326] **RP-HPLC에 의한 프로톡신-II 변이체의 정제**

[0327] 분비된 단백질을 1 ml HisTrap HP 컬럼 (GE Healthcare Cat # 17-5247-01)을 사용하여 IMAC을 통해 발현 상청

액으로부터 정제하였다. AKTA Xpress를 사용하여 크로마토그래피법을 진행하고, 단백질을 이미다졸의 단계 구배를 사용하여 컬럼으로부터 용리시켰다. 피크 분획들을 풀링하고, HRV 3C 프로테아제 (1 μg 프로테아제/150 μg 융합체)로 밤새 분해하였다.

[0328] 절단된 펩티드-융합체 풀을 역상 Phenomenex Luna 5 μm C18 (2) 컬럼 (Cat # 00B-4252-P0-AX)이 구비된 Dionex HPLC 시스템을 사용하여 추가로 정제하였다. 샘플을 0% 내지 68% 아세토니트릴 (0.05% TFA) 선형 구배로 컬럼으로부터 용리시켰다. 용리 분획들을 풀링하고, 밤새 동결건조시키고, HEPES 완충 식염수, pH 7.4 (10 mM HEPES, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 5 mM 글루코스, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$) 중에 재구성하였다.

[0329] 표 4는 RP-HPLC로 정제된 프로톡신-II 변이체의 수득량을 제시한다. 평균 mg 수득량/L은 0.01615였다.

[0330] [표 4]

프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (mg)	프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (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		

[0331]

[0332] **고체상 추출 (SPE)에 의한 프로톡신-II 변이체의 정제**

[0333] 분비된 단백질을 1 ml HisTrap HP 컬럼 (GE Healthcare Cat # 17-5247-01)을 사용하여 IMAC을 통해 발현 상청액으로부터 정제하였다. AKTA Xpress를 사용하여 크로마토그래피법을 진행하고, 단백질을 이미다졸의 단계 구배를 사용하여 컬럼으로부터 용리시켰다. 피크 분획들을 풀링하고, HRV3C 프로테아제 (1 μg 프로테아제/150 μg 융합체)로 밤새 분해하였다. 절단된 샘플을 50 kDa 분자량 컷오프 원심분리 필터 유닛 (Millipore UFC805096)에 로딩 (loading)하고, 절단된 펩티드를 여과액 분획 중에 수집하였다.

[0334] 추가 정제, 탈염 및 농축을 위해 96-웰 고체상 추출 블록 (Agilent Bond Elut Plexa A3969030) 상에 펩티드 풀을 로딩하였다. 블록을 진공 매니폴드 (Whatman)와 함께 사용하였다. 펩티드 샘플을 로딩하고, 물 중 0.05% TFA 중에서 세척하고, 물 중 0.05% TFA를 이용하여 아세토니트릴의 단계 구배로 용리시켰다. 그 후, 용리 분획

들을 밤새 동결건조시키고, HEPES 완충 식염수, pH 7.4 (10 mM HEPES, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 5 mM 글루코스, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$) 중에 재구성하였다.

[0335] 펩티드를 보충된 HEPES 완충 식염수, pH 7.4 (10 mM HEPES, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 5 mM 글루코스, 2 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$) 중에 재구성하고, 흡광도를 280 nm에서 측정하였다. 그 후, 각각의 샘플의 흡광 계수를 사용하여 농도 값을 계산하였다. 각각의 펩티드 2 ㎍을 Invitrogen NuPAGE® Novex® Bis-Tris Gel 15 웰 겔 상에 로딩하고, 비환원된 MES 완충액에서 진행시켰다.

[0336] Phenomenex Luna C18 (2) 분석 컬럼 (Cat# 00A-4041-B0)에 의해, 0.05% TFA 중 4 내지 80% 아세토니트릴 선형 구배를 사용하여, Agilent 1100 HPLC에서 샘플을 분석하였다. 모든 펩티드의 농도를 정규화하고, 각각 10 μl를 주사하여, 샘플당 총 1.3 ㎍이 되도록 하였다. 220 nm에서의 흡광도를 모니터링하고, Chromeleon 소프트웨어를 사용하여 크로마토그램을 분석하였다.

[0337] 표 5는 SPE로 정제된 프로톡신-II 변이체의 수득량 (mg)을 제시한다. 평균 mg 수득량/L은 0.05353이었다.

[0338] SPE 정제 공정의 이득은, 샘플이 RP-HPLC에서의 연속적 처리 대신에 96-웰 블록에서 병행 처리되기 때문으로 인한 정제의 용이성 및 처리량, 그리고 수득량의 개선이다. RP-HPLC와 대비하여 SPE에 의해 정제된 변이체에 대한 수득량 (mg/L)은 평균 3배를 초과하여 더 높았다.

[0339] [표 5]

프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (mg)		프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (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
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

[0340]

프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (mg)		프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	수득량 (mg)
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

[0341]

[0342] **실시예 3: 프로톡신-II 변이체의 특성화**

[0343] 선택된 프로톡신-II 변이체들을 막 탈분극 및 전세포 패치 클램프 검정에서 특성화하여 Nav1.7에 대한 그들의 역가 및 선택성을 평가하였다.

[0344] **FLIPR® 테트라 막 탈분극 검정**

[0345] 생성된 펩티드가 Nav1.7 효능제 베라트리딘 (3-베라트로일베라세빈; Biomol, Cat# NA125)에 의해 유도된 막 탈분극을 억제하는 능력을 FLIPR® 테트라 상에서 FRET (형광 공명 에너지 전달) 검정을 사용하여 측정하였는데, 전자 수용체로서 DISBAC2 (3) (Invitrogen, K1018)를 그리고 공여체로서 PTS18 (트라이소듐 8-옥타데실옥시피렌-1,3,6-트라이설포네이트) (Sigma)를 사용하여, 390 내지 420 nm에서 공여체를 여기하고 515 내지 575 nm에서 FRET를 측정하였다.

[0346] 인간 Nav1.7을 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 10% 소 태아 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 400 ㎍/mL 게네티신 및 100 μM NEAA가 보충된 DMEM/F-12 배지 (1:1)에서 배양하였다 (모든 시약은 Invitrogen으로부터 입수됨). 50 μL의 수집된 세포를 폴리-라이신으로 코팅된 384-웰 흑색 투명 바닥 플레이트에 25,000개 세포/웰로 플레이팅하였다. 플레이트를 15분 동안 실온 (RT)에서 인큐베이션한 후, 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 모든 인큐베이션은 달리 명시하지 않는 한, 암실에서 이루어졌다. 다음날, 웰들을 검정 완충액(137 mM NaCl, 4 mM KCl, 2 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 5 mM 글루코스, 10 mM HEPES, pH 7.4)으로 4회 세척하고, 검정 완충액 25 μL에 재현탁시켰다. PTS18 염료를 DMSO 중 10% pluronic F127에 1:1 (v/v 비)로 현탁시킴으로써, PTS18 염료의 2x 스톡 (6 μM)을 준비하였다. 2x PTS18 스톡 25 μL를 웰에 첨가하고, 세포를 실온에서 30분 동안 염색한 후, 염료를 검정 완충액으로 세척하였다. 펩티드를 10 μM DISBAC2 (3) 및 백그라운드 형광을 억제하기 위한 400 μM VABSC-1 (Sigma, cat# 201987)을 함유하는 검정 완충액에 그의 최종 농도의 3배로 현탁시켰다. 25 μL/웰의 현탁된 펩티드를 각각의 웰에 첨가하고, 실온에서 60분 동안 인큐베이션하였다. (25 μL/웰의 75 μM (3x) 스톡 용액의 첨가에 의해) 25 μM의 최종 농도의 베라트리딘에 의해 탈분극을 유도하고, FRET 염료 형광의 평균 강도의 감소를 효능제의 첨가 후 30 내지 100초째에 측정하였다. 각각의 측정된 펩티드의 1.3배 희석이 관례에 따라 베라트리딘을 첨가한 후에 일어났으며, FLIPR® 테트라 검정의 초기 농도를 기록한다.

[0347] 합성 프로톡신-II (Peptide International)의 농도-반응 곡선을 각각의 실험 시리즈에서 작성하고, 대조군으로 사용하였다. 음성 대조군 (효능제 베라트리딘 단독에 대한 반응)과 양성 대조군 (10 μM 테트라카인의 존재 하에서의 베라트리딘에 대한 반응) 값 사이의 차이에 대해 신호를 정규화함으로써, 각각의 웰에 대한 형광 카운트를 %반응으로 변환하였다. 측정을 위해, "공간적 균일성 보정 (spatial uniformity correction)" (모든 형광 추적을 평균 초기 시작 강도에 대해 정규화함) 및 "바이어스 값 (bias value) 차감" (각각의 추적으로부터 초기 시작 강도를 차감함)을 FLIPR® 테트라에서 진행시켰다. 각각의 데이터 포인트는 개별 웰에서의 반응을 나타내

었다. 모든 개별 데이터 포인트들을 비선형 최소제곱 적합화 절차에 사용하여, Origin (Microcal)을 사용하는 힐 함수 (Hill function)에 대한 최적 적합 (best fit)을 찾았다. 생성된 적합화된 곡선으로부터 IC_{50} 값을 추출하였다. 양성 (P) 및 음성 (N) 대조군의 평균 반응을 사용하여, 웰에서의 %반응을 하기와 같이 계산하였다: %반응 = 100 * (N-R) / (N-P).

[0348] 당일의 대조군 길항제들의 역가가 그들의 이력상의 평균 (historical mean)의 ±0.5 로그 단위 이내인 경우에, 검정 플레이트를 수락하였다.

[0349] **QPatch 검정**

[0350] 인간 Nav1.5 (서열 번호 105), Nav1.7 (서열 번호 79) 또는 Nav1.6 (서열 번호 407)을 안정하게 발현하는 HEK293 세포를 10% 소 태아 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 400 ㎍/mL 게네티신 및 100 μM NEAA가 보충된 DMEM/F-12 배지 (1:1)에서 배양하였다 (모든 시약은 Invitrogen으로부터 입수됨). 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 유지하고, 약 50% 내지 90%의 밀집도 (confluency)에 도달 시에 검정하였다. 테트라사이클린-유도성 방식으로 인간 Nav1.6 (서열 번호 407)을 안정하게 발현하는 CHO 세포를 10% 소 태아 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 10 ㎍/mL 블라스티시딘 및 400 ㎍/mL 제오신이 보충된 HAM F12에서 배양하였다. 세포를 37℃ 및 5% CO_2에서 유지하고, 약 50% 내지 90%의 밀집도에 도달 시에 검정하였다. 실험 24 내지 48시간 전에, 1 ㎍/ml의 테트라사이클린으로 Nav1.6 발현을 유도하였다.

[0351] QPatch HT (Sophion)에서 시험하기 전에, 세포를 먼저 0.05% 트립신 (37℃에서 5분)을 사용하여 해리시키고, CHO-S-SFM 배지 (Life Technologies)에 재현탁시키고, 온화하게 분쇄하여 세포 덩어리를 부수었다. 세포 밀도를 동일한 배지에 의해 1 내지 $2x10^6$/mL로 조정하고, 세포를 QPatch HT에서 세포 "호텔 (hotel)"로 옮기고, 몇 시간 동안 실험에 사용하였다. 기가옴 (giga-ohm) 시일 (seal) 형성 및 전세포 패치 클램프 기록을 위해, 세포외 용액은 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1 mM $MgCl_2$, 2 mM $CaCl_2$, 5 mM 글루코스, 및 10 mM HEPES를 함유하고, pH는 7.4이고, 오스몰 농도는 315 mOsm이었다. 세포내 용액은 135 mM CsF, 10 mM CsCl, 5 mM EGTA, 5 mM NaCl 및 10 mM HEPES를 함유하고, pH는 7.3이고, 오스몰 농도는 290 mOsm이었다. 이 검정에 사용된 전압 프로토콜은 하기와 같았다. -75 mV (Nav1.7), -60 mV (Nav1.6), 또는 -105 mV (Nav1.5)의 유지 전위로부터, 세포를 먼저 2초 동안 -120 mV로 과분극시키고, 이어서 5 ms 동안 0 mV로 탈분극시킨 후 유지 전위로 복귀하였다. 이 프로토콜은 액체 적용 동안 60초마다 1회 반복되었다 (하기 참조). 그 외에 상기 전압 프로토콜을 실행하지 않을 때에는 세포를 유지 전위에서 유지하였다. 전세포 기록 구성의 수립 시에, 세포외 용액 (모두, 시험 화합물의 존재 또는 부재 하에, 0.1% 소혈청 알부민 (BSA)을 함유하되, 단 마지막 적용은 예외로 양성 대조군으로서 1 μM TTX 또는 10 mM 리도카인을 함유함)의 총 5개의 적용을, 기록되는 세포 상에 실시하였다. 제1 액체 적용은 대조군 완충액 (5 μl)만을 함유하였다. 적용 5초 후에, 전압 프로토콜을 (10분의 총 지속시간 동안) 10회 실행하였다. 다음 3개의 액체 적용 (각각 5 μl)은 시험 화합물 (3개의 모든 적용에 대하여 동일한 농도의 동일한 화합물) 또는 (단지 대조군 세포의 경우에는) 대조군 완충액을 함유하였다. 이들 각각의 적용 5초 후, 전압 프로토콜을 다시 10회 (또한, 분당 1회) 실행하였다. 마지막 적용은 양성 대조군 (3개의 10 μl 하위 적용 (sub-application)으로 구성되고, 각각의 하위 적용은 2초 간격임)을 함유하였으며, 이 적용 후 5초째에 동일한 전압 프로토콜을 2회 실행하여 기준선 전류를 얻었다. 전류를 25 ㎑에서 샘플링하고, 8극 Bessle 필터로 5 ㎑에서 필터링하였다. 직렬 저항 보상 수준은 80%로 설정하였다. 각각의 세포에 대해, 처음 4개의 액체 적용에서의 각각의 전류 추적에 대한 0 mV에서의 최대 전류 진폭을 먼저 양성 대조군의 존재 하에 마지막 추적의 전류 진폭으로부터 차감한 후, %억제로서 제1 (대조군 완충액) 적용에서의 마지막 추적의 전류 진폭에 대해 정규화하였다. 전류 저하 (current rundown)에 대해 제어하기 위하여, 시험 화합물의 존재 하에서의 각각의 세포에 대한 이 (%억제) 값을 동일한 실험에서의 대조군 (전형적으로 5개 또는 6개) 세포에 대한 평균 %억제 값에 대해 추가로 정규화하였다. 마지막 화합물 적용에서의 마지막 2개의 그러한 값의 평균 (즉, 시험 화합물의 각각의 농도에 대한 보정된 %억제 값)을 시험된 특정 화합물 농도에서의 각각의 세포에 대한 %억제 값으로서 취하였다. 각각의 화합물 농도에서 시험된 모든 세포에 대한 %억제 값을 평균내어서 농도 반응 계산에 사용하였다. 모든 실험은 실온 (약 22℃)에서 수행하였다. 데이터는 평균±se로서 나타낸다. 야생형 프로톡신-II를 양성 대조군으로 각각의 실험에 포함시켰다. 프로톡신-II의 역가가 그의 이력상의 평균의 ±0.5 로그 단위 이내인 경우에만, 데이터를 수락하였다.

[0352] FLIPR® 테트라를 사용하여 얻어진 선택된 프로톡신-II 변이체에 대한 Nav1.7의 IC_{50} 값이 표 6에 제시되어 있다.

[0353] [표 6]

단백질 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 서열 번호	hNav1.7 테트라 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
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

[0354]

단백질 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 서열 번호	hNav1.7
			테트라
			IC_{50} (nM)
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
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

[0355]

[0356] 선택된 프로톡신-II 변이체를 QPatch를 사용하여, 인간 Nav1.5에 대한 선택성에 대해 시험하였다. QPatch를 사용하여 얻어진 선택된 펩티드에 대한 Nav1.7 및 Nav1.5 둘 모두의 IC_{50} 값이 표 7에 제시되어 있다.

[0357] [표 7]

단백질 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 ID	프로톡신-II 변이체 펩티드 서열 번호	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

[0358]

[0359] **실시예 4. 조합 프로톡신-II 변이체의 생성 및 특성화**

[0360] 몇몇 접근법을 사용하여 천연 펩티드와 비교하여 추가로 개선된 역가 및 선택성 프로파일을 갖는 Nav1.7 길항제를 생성하려는 시도에서, 선택된 단일 위치 히트의 부가적 효과에 대해 시험하기 위해 조합 라이브러리를 설계하였다.

[0361] 다양화를 위해 A, D, Q, R, K 및 S를 사용하여 모든 비-시스테인 프로톡신-II 위치에서 제한된 아미노산 스캔을 수행하였다. 이들 실험에서는, 실시예 1에 기재된 바와 같이 1가 Fc 융합 단백질로서 프로톡신-II를 발현시키고 시험하였다. 이러한 스캔으로부터, 생성된 변이체의 역가 및/또는 선택성을 개선하는 치환 Y1Q, W7Q, S11A가 확인되었다.

[0362] M6 및 M19 위치에서 전체 아미노산 스캔 (cys 및 trp 제외)을 또한 수행하였다. 이러한 스캔으로부터, 생성된 변이체의 역가 및/또는 선택성을 개선하는 M19F 치환이 확인되었다.

[0363] 프로톡신-II/후웬톡신-IV 단일 위치 키메라를 양방향으로 설계하였다. 이 라이브러리의 목적은, 야생형 프로톡신-II의 역가 및 선택성 프로파일을 보유하고, 후웬톡신-IV와 관련된 유익한 재접힘 특성을 달성할 프로톡신-II 변이체를 얻는 것이었다. 치환 R22T 및 E12N이 이러한 스캔으로부터 확인되었다.

[0364] R, K, T, A, D, E, Q 및 S를 사용하여 제한된 아미노산 스캔에 의해 위치 Y1을 다양화함으로써, 그리고 전하 클러스터 조작에 의해 펩티드 NV1G1153을 추가로 조작하였는데, 이때 전하 클러스터 조작에서는 펩티드의 3차원 구조 내의 하전된 잔기들의 모든 세트들 (D10/E12, K4/E17, D10/E12/R13)을 돌연변이시켰다.

[0365] 생성된 펩티드의 분자량을 유의하게 증가시키지 않으면서 작용 부위로의 펩티드 분포를 개선하고 펩티드의 반감기를 개선할 목적으로, NV1G1153을 포함하는 선택된 펩티드에 N- 및 C-말단 연장을 도입하였다. 사용된 N- 및 C-말단 연장 각각이 표 8 및 표 9에 제시되어 있고, 문헌 [Oi *et. al.*, Neuroscience Letters 434, 266-272, 2008]; 문헌 [Whitney et. al., Nature Biotechnology 2011 29:4, 352-356]; 문헌 [Sockolosky *et. al.*, (2012) 109:40, 16095-16100]에 기재되어 있다. 세포 침투 펩티드인 HIV Tat 및 폴리아르기닌을 또한 사용하였다. 다양한 링커를 사용하여 프로톡신-II 변이체를 N- 및/또는 C-말단 연장에 커플링시켰다. 사용된 링커가 표 10에 제시되어 있다.

[0366] 각각의 캠페인의 프로톡신-II 변이체들을 실시예 3에 기재된 방법을 사용하여 Nav1.7에 대한 그들의 역가 및 선택성에 대해 시험하였다. 200 nM 이하의 IC_{50} 값으로 Nav1.7을 억제한 변이체의 아미노산 서열이 표 3에 제시되어 있다. 표 11은 야생형 프로톡신-II와 비교하였을 때의 선택된 변이체 내의 아미노산 치환, 및 FLIPR 테트라 검정에서의 Nav1.7 억제에 대한 IC_{50} 값을 제시한다.

[0367] [표 8]

N-말단 연장	
아미노산 서열	서열 번호
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
GPRRRRRRRRRRR	385

[0368]

[0369] [표 9]

C-말단 연장	
아미노산 서열	서열 번호
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

[0370]

[0371] [표 10]

링커	
아미노산 서열	서열 번호
GSAPAPAPAPAPGS	398
GSAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPGS	399
GGGGSAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPGGGGS	400
APAPA	392
GSGGGGSAPAPAPAPAPAPAPAPAPAPGGGGSGS	401
APAPAPAPAP	383
APAPAPAPAPAPAPAPAPAP	402

[0372]

[0373] [표 11]

단백질명	프로톡신-II 변이체 펩티드명	단백질 서열 번호	치환	Nav1.7 IC_{50} (nM)	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-메틸	NV1D3034-NH-메틸	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

[0374]

[0375]

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-부틸	NV1D3034-NH-부틸	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 (합성)	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 (합성)	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 (합성)	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

[0376]

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-메틸	(-GP) NV1D2773-NH-메틸	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

[0377]

[0378]

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

[0379]

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

[0380]

[0381]

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

[0382]

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

[0383]

[0384] 야생형 프로톡신-II는 실시예 3에 기재된 바와 같은 FLIPR 검정에서 약 4 nM의 IC_{50} 값으로 Nav1.7을 억제한다. 유의한 Nav1.7 역가를 보유하는 변이체를 추가로 특성화하였다. 도 1은 30 nM 이하의 IC_{50} 값으로 Nav1.7을 억제하는 생성된 프로톡신-II 변이체의 서열 속을 나타낸다.

[0385] 선택된 프로톡신-II 변이체들을 QPatch를 사용하여, 인간 Nav1.6에 대한 그들의 선택성에 대해 그리고 Nav1.7의 그들의 억제에 대해 시험하였다. QPatch를 사용하여 얻어진 선택된 펩티드에 대한 Nav1.7 및 Nav1.6 둘 모두의 IC_{50} 값이 도 2에 나타나 있다. 이들 펩티드는 30 nM 이하의 IC_{50}으로 Nav1.7을 억제하였으며, Nav1.6과 비교할 때 Nav1.7이 적어도 30배 초과로 선택적이었다.

[0386] 도 2에 나타낸 펩티드의 아미노산 서열은 도 3에 나타나 있다. 이들 펩티드 모두는 야생형 프로톡신-II와 비교할 때 W7Q 및 M19F 치환을 가졌다.

[0387] 프로톡신-II 변이체를 실시예 1에 기재된 바와 같이 발현시키고 정제하거나, 또는 표준 고체상 합성 방법에 의해 합성하였다. 재조합 또는 합성 펩티드의 수득량을 야생형 프로톡신의 수득량과 대비하였다. 표 12는, 선택된 프로톡신-II 변이체의 수득량이 프로톡신-II의 수득량보다 유의하게 높았음을 보여주는데, 이는 변이체의 개선된 접힘 특성을 시사한다. 고체상 합성의 스케일은 0.5 mmol이었다.

[0388] [표 12]

펩티드	고체상 합성			재조합 발현
	총 수득량	미정제 상태(Crude)로부터의 수율	선형 처리(Linear)로부터의 수율	%활성 이성질체
프로톡신-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%

[0389]

[0390] **실시예 5. 프로톡신-II 변이체는 생체내 통증 모델에서 효율적이다**

[0391] **재료 및 방법**

[0392] **동물** Charles River에 주문하고 개별적으로 수용한 수컷 C57Bl/6 마우스 (24 내지 26 g)를 이 연구에 사용하였다.

[0393] **거동 시험**

[0394] *본 프레이 (Von Frey)* 시험: 기계적 (촉각) 역치를 업-다운 방법 (Up-Down method)에 따라 본 프레이 헤어 (Von Frey hair)에 의해 평가하였다 (문헌 [Dixon, 1980, Chaplan et al., 1994]). 7개의 등급별 자극 (본 프레이 필라멘트: 0.03, 0.07, 0.16, 0.4, 0.6, 1, 2 g; 미국 일리노이주 우드 데일 소재의 Stoelting)을 사용하였다. 본 프레이 헤어를 뒷발의 발바닥 중앙 영역 (융기부분들 사이)에 대해 수직으로 제공하였다. 충분한 힘을 가하여, 필라멘트를 약간 구부리고, 3초 동안 유지하였다. Chaplan 논문에 따르면, 양성 반응은 필라멘트의 제거 시의 1) 급작스러운 움츠림 또는 2) 즉각적인 위축일 수 있다. 더 상세한 내용은 문헌 [Chaplan et al]을 참조한다. 시험 전에 30 내지 60분 동안 시험 챔버의 철망에 마우스를 순응시켰다.

[0395] 하그리브스 시험: 변형된 하그리브스 박스를 사용하여, 열성 발 움츠림 잠복기 (PWL)를 측정하였다 (문헌 [Hargreaves et al., 1988, Pain, 32:77-88]; 문헌 [Dirig et al.,1997, J Neurosci. Methods, 76:183-191]). 이 박스는 일정한 온도 (27℃)로 유지되는 높은 유리 바닥이 있는 챔버로 이루어진다. 열성 침해수용성 자극은 유리 표면 아래의 투사 전구 광선으로부터 기원된다. 광선은 융기부분들 사이의 영역 (발바닥 중앙)을 겨냥한다. "시작" 버튼은 전등을 켜고, 타이머를 시동시킬 것이다. 자극된 발의 움직임 (예를 들어, 갑작스러운 움츠림)은 스위치를 작동시켜, 전등을 끄고, 타이머를 중지시킬 것이다. 잠복기는 초 단위로 표시된다. 움직임이 일어나지 않는 경우에는, 조직 손상을 방지하기 위해 전구가 20초 (컷오프) 후에 꺼질 것이다. PWL 측정 전에 동물을 30 내지 60분 동안 유리 표면 상에 익숙해지도록 하였다. 연구 전반에 걸쳐 일정 암페어 (amperage)를 사용하였으며, 그 결과, 시험 전 발 움츠림 잠복기가, 적어도 5분 간격으로 취해진 3 내지 6회의 판독 결과에 대해 평균할 때 8 내지 12초였다.

[0396] *MPE%* 계산: 퍼센트 최대 가능한 효과 (MPE%) = $(T_1 - T_0)/(Tc - T_0)$ x 100%. T_0: 0일째 (CFA 후, 펌프 전)의 역치; T_1: 펌프 이식 후 1일째의 역치; Tc: 시험의 컷오프 (하그리브스 시험의 경우, 20초 및 본 프레이 시험의 경우, 2 g);

[0397] 열판 시험: 동물을 4개의 Plexiglas 벽 (38 센티미터 (15 인치) 높이)에 의해 둘러싸인 25 cm x 25 cm (10" x 10")의 금속판 위에 놓았다. 판을 50℃ 또는 55℃의 온도에서 유지시켰다. 반응 잠복기 (동물이 처음으로 그의 뒷발을 위축시키거나, 핥거나, 뛰어오르거나, 소리를 낼 때의 시간)를 측정하고, 동물을 판으로부터 옮겨놓았다. 어떠한 반응도 보이지 않는 동물은 임의의 가능한 조직 상해를 방지하기 위해, 40초 (50℃) 또는 20초 (55℃) 후에 판으로부터 옮겨놓았다. 이러한 시도를 하루에 15 내지 60분마다 2 내지 5회 반복하였다.

[0398] **염증성 통증 모델**

[0399] *CFA* 모델: 동물을 아이소플루란 (4% 유도용 및 2% 유지용)에 의해 마취시키고, 20 μL의 100% 완전 프로인트 애쥬번트 (CFA; 미국 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma-Aldrich)를 50 μL Hamilton 주사기에 부착된 27 게이지 바늘을 사용하여, 한쪽 뒷발 발바닥 중앙 영역 내로 주사하였다.

[0400] 카라기난 모델: 동물을 아이소플루란 (4% 유도용 및 2% 유지용)에 의해 마취시키고, 보통의 식염수 중에 용해된 25 μL의 2% λ-카라기난 (미국 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma-Aldrich)을 인슐린 주사기 (BD; 미국 뉴저지주 플랭클린 레이크스 소재)를 사용하여, 뒷발 발바닥 중앙 영역 내로 주사하였다.

[0401] **미니 펌프 이식**

[0402] Alzet 미세 삼투 미니 펌프 (Durect Corporation 모델 1003D 및 2001D)를 제조업체 지침에 따라 충전하고, 프라이밍(priming)하였다. 마우스를 아이소플루란 (5% 유도용; 2% 유지용)으로 마취시켰다. 마우스의 등을 면도하고, 아이소프로필 알코올 및 포비돈 요오드로 닦아내고, 견갑골 사이에 작은 절개부를 만들었다. 한 쌍의 겸자 또는 지혈기를 사용하여, 피하 결합 조직을 벌려서, 작은 주머니를 형성시켰다. 유동 조절기를 절개부로부터 먼 방향으로 향하도록 하여, 펌프를 주머니 내로 삽입하였다. 이어서, 7 mm 스테이플을 사용하여 피부 절개부를 봉합하고, 동물을 그의 사육장 (homecage)에서 회복되도록 하였다.

[0403] **데이터 분석**

[0404] 데이터는 평균 ± s.e.m으로서 나타낸다. Prism (미국 캘리포니아주 라호이아 소재의 Graphpad Software Inc.)을 그래프 작성 및 통계 분석을 위해 사용하였다. 시간 경과에 따른 역치 값의 비교를 위해, 이원 분산 분석 후 본페로니 다중 비교 검정을 사용하였고, 유의성 수준은 $p<0.05$였다. 열판 및 MPE% 데이터를 일원 분산 분석 후 본페로니 다중 비교 검정에 의해 분석하였다.

[0405] **결과**

[0406] 변이체 NV1D3034-OH (NV1D3034-COOH), NV1D3368-OH (NV1D3368-COOH) 및 NV1D2775-OH (NV1D2775-COOH)의 효능을 통상적으로 사용되는 염증성 통증 모델인 CFA 모델에서 연구하였다. 뒷발 내에 CFA를 주사함으로써, 발 부종 (도시되지 않음) 및 열 자극에 대한 과민성 (열성 통각과민)이 유도되었는데, 이는 0일째에 주사된 발에서의 열성 잠복기의 감소에 의해 나타난 바와 같다 (도 6a). 피하 삼투 미니 펌프에 의해 투여한 경우에, NV1D3034-OH에 의해, 684 및 1824 μg/일에서 열성 통각과민이 완전히 역전되었다 (도 4a 및 도 4b).

[0407] NV1D3368-OH는 684 및 1824 μg/일에서 CFA 유도 열성 통각과민을 완전히 역전시켰다 (도 5a 및 도 5b).

[0408] NV1D2775-OH는 CFA 모델에서 강력한 효능을 나타내었다. 열성 잠복기는 NV1D2775 투여 후 컷오프에 가까운 값에 도달하였으며 (도 6a 및 도 6b, 1824 μg/일), 이는 항통각과민 효과에 더하여, 강력한 통각상실 효과를 시사한다. 이에 더하여, NV1D2775-OH는 CFA 유도 촉각 이질통을 역전시켰다 (도 6c 및 도 6d, 1824 μg/일). NV1D2775-OH의 항통각과민 효과는 펌프 이식 후 4시간만에 조기에 나타났다 (도 7a). 이 효과는 열성 및 촉각 시험 둘 모두에서 8시간째에 최대값에 도달하였으며 (도 7a 및 도 7b), 이는 24시간째에 유지되었다. 열성 잠복기 및 촉각 역치는 펌프 이식 후 48시간째 (펌프가 비어 있을 것으로 예측된 후 대략 24시간째)에 대조군 수준으로 복귀되었다 (도 7a 및 도 7b).

[0409] CFA 유도 열성 통각과민은 NV1D3368-아미드 (NV1D3368-NH_2)와 NV1D3034-N-메틸아미드 (NV1D3034-NHMe)의 2개의 추가의 펩티드에 의해 쉽게 역전되었다. 이들 실험으로부터의 열성 MPE%가 표 13에 요약되어 있다.

[0410] [표 13]

[0411]

펩티드	용량 (μg/일/마우스)			
	비히클 (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)
*는 PBS 대비 P<0.05 이고, **는 PBS 대비 P<0.01 이고, ***는 PBS 대비 P<0.001 이고, ****는 PBS 대비 P<0.0001 이고, 일원 분산 분석 후, 본페로니 다중 비교가 행해짐.				

[0412] NV1D2775-OH는 또한 열판 시험에서 강력한 용량 의존적 효능을 나타내었다 (도 8). 50 및 55℃에서의 잠복기는 1824 μg/일의 투여 후 컷오프에 가까운 값에 도달하였다. 228 μg/일에서, NV1D2775-OH는 PBS 대조군에 비해, 열성 잠복기에서 완만하지만 유의한 증가를 유발시켰다.

[0413] NV1D2775-OH의 효능을 다른 염증성 통증 모델인 카라기난 모델에서 평가하였다. 동물에 NV1D2775-OH를 삽입하거나 PBS 펌프를 이식하였다. 열성 움츠림 잠복기를 펌프 전, 및 펌프 후 1일째에 측정하였다. λ-카라기난을 뒷발에 주사하고, 카라기난 후 2, 3, 및 4시간째에 열성 잠복기를 다시 측정하였다. 1824 μg/일에서의 NV1D2775-OH는 유의한 통각상실을 유발하였다 (도 9). 뒷발에 λ-카라기난을 주사함으로써, 염증이 유도되었고 (도시되지 않음), 4시간의 시험 기간에 걸친 하그리브스 시험에서 열성 발 움츠림 잠복기가 감소되었다 (도 9, PBS 군). 1824 μg/일에서의 NV1D2775-OH로 전처리한 동물은 카라기난 유도 통각과민으로부터 완전히 보호되었다.

[0414] **실시예 6. 조합 프로톡신-II 변이체의 생성 및 특성화**

[0415] 프로톡신-II에 대한 아미노산 스캐닝 라이브러리를 생성하였다. 프로톡신-II에서의 모든 비-시스테인 위치 (Tyr1, Gln3, Lys4, Trp5, Met6, Trp7, Thr8, Asp10, Ser11, Glu12, Arg13, Lys14, Glu17, Gly18, Met19, Val20, Arg22, Leu23, Trp24, Lys26, Lys27, Lys28, Leu29 및 Trp30)에서, 천연 잔기 대신 하기 잔기로 치환하였다: Ala, Asp, Glu, Phe, Gly, His, Ile, Lys, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Thr, Val, 및 Tyr.

[0416] 돌연변이 펩티드를 인간 혈청 알부민에 대한 재조합 융합체로서 발현시켰고, HRV3C를 사용하여 부위 특이적으로 효소 절단하여, 실시예 1에 기재된 바와 같은 프로톡신-II 변이체를 생성하였다. HSA로부터의 절단 후에 각각의 프로톡신-II 변이체는 절단 부위로부터의 잔기 N-말단 GP를 가졌다. 각각의 프로톡신-II 변이체에 대해, 실시예 3에 기재된 프로토콜에 따라, FLIPR 테트라 또는 Qpatch를 사용하여, 인간 Nav1.7에 대한 IC_{50} 값을 측정하였다. 인간 Nav1.7에 대해 100 nM 이하의 IC_{50}을 나타낸 변이체를 Qpatch 전기생리학을 사용하여, 추가의 hNav 채널에 대한 선택성에 대해 카운터-스크리닝하였다. 선택적 히트를 확인하고, 재조합 발현 및 고체상 펩티드 합성 둘 모두를 사용하여 생성되는 조합 펩티드 라이브러리의 설계에 사용하였다. 조합 변이체를 상기에

상세히 설명된 것과 동일한 전략을 사용하여 스크리닝하였다.

[0417] 결과에 기초하여, 선택성을 개선하기 위해 돌연변이될 수 있는 위치는 Gln3, Ser11, Glu12, Lys14, Glu17, Gly18, Leu29 및 Trp30 (서열 번호 1에 따른 잔기 넘버링)을 포함한다.

[0418] 프로톡신-II의 용액 구조를 NMR에 의해 결정하였고, 표면도로서 도 10에 나타내었다. 이 도면의 좌측면은, 이전에 기재된 (문헌 [Park *et al.*, J. Med. Chem. 2014, 57:6623-6631]), M6을 둘러싸는, Trp 잔기, W5/W7/W24의 고리를 나타낸다. 분자의 반대 측면에서는, 돌연변이유발 및 NMR 구조 둘 모두를 사용하여, 다른 나트륨 채널 아이소형에 비하여 hNav1.7에 대한 선택성을 개선하도록 돌연변이될 수 있는 다수의 아미노산 위치로 이루어진 프로톡신-II에 대하여 이 연구에서 선택성 면을 확인하였다. 선택성 면 상에 존재하는 잔기는 잔기 Ser11, Glu12, Lys14, Glu17, Gly18, Leu29 및 Trp30 (서열 번호 1에 따른 잔기 넘버링)을 포함한다. Nav1.7에 대한 선택성을 담당하는 선택성 면 및 내부의 다수의 위치의 확인은 이전에 기재된 적이 없다.

[0419] Ser11의 돌연변이가 다수의 Nav 채널에 대한 활성에 영향을 미치고, 따라서, 이 잔기가 프로톡신-II Nav1.7 선택성에서 역할을 하지 않는 것으로 결론지어진 것으로 이전에는 입증되어 있었기 때문에 (문헌 [Park *et al.*, J. Med. Chem. 2014, 57:6623-6631]), Ser11에서의 치환을 갖는 프로톡신-II 변이체의 선택성의 개선은 예기치 못한 것이다.

[0420] 프로톡신-II 변이체의 합성 생성에서 중요한 단계는 선형 펩티드의 산화적 재접힘이며, 여기서 이황화물 쌍이 형성된다. 재접힘 후 천연 프로톡신-II 정제에 대한 RP-HPLC 추적에 의해, 상이한 체류 시간에서의 다수의 피크들이 밝혀졌는데, 이들 피크는 올바른 질량을 갖지만 상이한 활성 수준을 입증하는 것이며, 이는 펩티드의 부적절한 접힘을 시사하는 것이다.

[0421] RP-HPLC 주요 피크의 상대 풍부도, 및 따라서, 올바르게 접힌 펩티드의 상대 풍부도는 다양한 프로톡신-II 위치에서 치환을 이룸으로써 개선될 수 있다. Trp7 또는 Trp30의 돌연변이는 생성된 프로톡신-II 변이체의 접힘을 개선하였다. Trp7 및 Trp30 둘 모두의 조합 돌연변이는 생성된 프로톡신-II 변이체의 접힘을 추가로 개선하였고, 재접힘이 어려운 프로톡신-II 변이체의 접힘을 극복시킬 수 있었다.

[0422] Trp7 및 Trp30에서의 돌연변이뿐만 아니라, 선택성을 개선한 하나 이상의 치환 (Gln3, Ser11, Glu12, Lys14, Glu17, Gly18, 및 Leu29)을 갖는 조합 돌연변이 펩티드의 생성은 개선된 선택성 및 개선된 재접힘 특성 둘 모두를 갖는 펩티드를 생성하였다. 프로톡신-II는 억제성 시스테인 결절 (knot) 펩티드의 패밀리 3에 속한다 (문헌 [Klint *et. al.*, Toxicon 60:478-491, 2012]). Trp7은 모든 패밀리 3의 구성원에서 보존되고, 다른 패밀리 3의 억제성 시스테인 결절 펩티드인 Jingzhaotoxin-V에서의 이 위치에서의 치환뿐만 아니라 Trp5 및 Met6에서의 치환은 역가의 상실을 야기하였고, 이는, Jingzhaotoxin-V에서의 5, 6 및 7 위치에서의 소수성 잔기가 Jingzhaotoxin-V Nav1.7 억제성 역가에 필수적이라는 것을 시사한다 (국제특허 공개 제2014/165277호). Trp5/Met6/Trp7은 또한 프로톡신-II에서 보존되므로, 유의하게 개선된 재접힘 특성을 가지면서 프로톡신-II 활성의 상실 없이, Trp7에서의 극성 치환이 이루어질 수 있다는 것은 예상치 못하였다. Trp30에서의 치환은 Nav1.7 선택성 및 변이체 펩티드의 재접힘 특성을 동시에 개선하는 것으로 밝혀졌고, 이는, 개개의 유리한 치환은 전형적으로 단일 파라미터만을 개선하므로, 예상치 못한 것이었다.

[0423] 표 13은 선택된 생성 프로톡신-II 변이체의 아미노산 서열을 나타낸다.

[0424] [표 13]

단백질명	치환	단백질 서열 번호	아미노산 서열
NV1G2232	W30L	408	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
NV1G2182	W30F	409	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLF-COOH
NV1G2319	W30Y	410	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLY-COOH
NV1G2329	W30G	411	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLG-COOH
NV1G2129	W30I	412	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLI-COOH
NV1G2291	W30V	413	GPYCQKWMWTCDSERKCCEGMV CRLWCKKKLV-COOH
NV1G2156	W7Y	414	GPYCQKWMYTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
NV1G2082	W7E	415	GPYCQKWMETCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
63930841	W7Q	416	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLW-COOH
64087946	(-GP) W7Q,S11A,M19F,V20S, R22Me,W30L	417	YCQKWMQTCDAERKCCEGFSC-(N-Me-Arg)-LWCKKKLL-COOH
64053366	(-GP) W7Q S11D W30L	418	YCQKWMQTCDDERKCCEGMVCR LWCKKKLL-COOH
64053340	(-GP) W7Q K14F W30L	419	YCQKWMQTCDSERFCCEGMVCRL WCKKKLL-COOH
64053236	W7Q K14F W30L	420	GPYCQKWMQTCDSERFCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
64053223	W7Q S11I W30L	421	GPYCQKWMQTCDIERKCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
63955918	W7Q W30L	422	GPYCQKWMQTCDSERKCCEGMVC RLWCKKKLL-COOH
64053210	W7Q E17N W30L	423	GPYCQKWMQTCDSERKCCNGMV CRLWCKKKLL-COOH
64087907	(-GP) W7Q	424	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRL WCKKKLW-COOH
64032488	(-GP) W7Q W30L	425	YCQKWMQTCDSERKCCEGMVCRL WCKKKLL-COOH
64053301	W7Q S11V W30L	426	GPYCQKWMQTCDVERKCCEGMV CRLWCKKKLL-COOH
64053275	W7Q E17L W30L	427	GPYCQKWMQTCDSERKCCLGMVC RLWCKKKLL-COOH
64053327	(-GP) W7Q E17N W30L	428	YCQKWMQTCDSERKCCNGMVCR LWCKKKLL-COOH
NV1G2324	E17Y	429	GPYCQKWMWTCDSERKCCYGMV CRLWCKKKLW-COOH
NV1G2094	E17I	430	GPYCQKWMWTCDSERKCCIGMVC RLWCKKKLW-COOH
NV1G1996	E17L	431	GPYCQKWMWTCDSERKCCLGMV CRLWCKKKLW-COOH

[0425]

[0426] 선택된 변이체들을 실시예 3에 기재된 바와 같은 FLIPR 테트라 또는 Qpatch를 사용하여 그들의 Nav1.7의 억제에 대해 특성화하였다. 표 14는 얻어진 IC_{50} 값을 나타낸다. 일부 변이체의 경우에, Qpatch 결과 (프로톡신-II의 %)에 대해 특정 농도에서의 %억제를 기록하였다.

[0427] [표 14]

단백질명	단백질 서열 번호	hNav1.7				
		테트라		QP		
		IC50 (nM)	se*	IC50 (nM)	% blk**	se*
NV1G2232	408	16.7	1.32	5.0	10 nM 에서 56.5%	5.7
NV1G2182	409	17.3	1.37	3.8	10 nM 에서 54.2%	5.4
NV1G2319	410	20.7	2.3	9.7	10 nM 에서 43.2%	6.2
NV1G2329	411	38	2.43E+00			
NV1G2129	412	47.3	3.81		10 nM 에서 -6.5%	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	10 nM 에서 20.7%	10.9
64053366	418				10 nM 에서 22.1%	3.5
64053340	419				10 nM 에서 26.8%	3.7
64053236	420				10 nM 에서 28.0%	13.2
64053223	421				10 nM 에서 33.0%	5.8
63955918	422			10.8	10 nM 에서 38.50%	4.5
64053210	423				10 nM 에서 41.7%	6.2
64087907	424			7.1	10 nM 에서 45.1%	6.0
64032488	425			6.5	10 nM 에서 45.6%	4.6
64053301	426			10.7	10 nM 에서 45.83%	3.3
64053275	427			2.9	10 nM 에서 48.22%	5.2
64053327	428			7.9	10 nM 에서 51.9%	2.6
NV1G2324	429				10 nM 에서 57.5%	3.9
NV1G2094	430				30 nM 에서 63.2 %	6.2
NV1G1996	431			0.5	10 nM 에서 76.9%	2.3
*se; 표준 오차						
**%blk:						
QP: QPatch						

[0428]

[0429] 선택된 변이체들의 선택성을 다양한 인간 Nav1.x 채널에 대해 시험하였다. 표 15는 이들 실험의 결과를 나타낸다. 각각의 채널에 대한 IC_{50} 값을 QPatch를 사용하여 측정하였다.

[0430] [표 15]

단백질명	치환	단백질 서열 번호	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,W 30L	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	

[0431]

[0432] 프로톡신-II 변이체를 실시예 1에 기재된 바와 같이 발현시키고 정제하거나, 또는 표준 고체상 합성 방법에 의해 합성하였다. 재조합 또는 합성 펩티드의 수득량을 야생형 프로톡신의 수득량과 대비하였다. 표 16은, 선택된 프로톡신-II 변이체의 수득량이 프로톡신-II의 수득량보다 유의하게 높았음을 보여주는데, 이는 변이체의 개선된 접힘 특성을 시사한다. 고체상 합성의 스케일은 0.1 mmol이었다.

[0433] [표 16]

단백질명	치환	총 수득량 (mg)
NV1D12 (N-말단 GP 를 갖는 프로톡신-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

[0434]

[0435] **실시예 7. 프로톡신-II 변이체는 수강내 투여 후 생체내 통증 모델에서 효과적이다.**

[0436] 수강내 투여 후 통증을 감소시키는 데 있어서의 선택된 프로톡신-II 변이체의 효능을 평가하였다.

[0437] 펩티드 NV1D2775-OH, NV1D3034 및 63955918을 이 연구에 사용하였다. 급성 열성 통증 (꼬리 도피 및 열판) 및 손상 유도 통증 (포르말린 위축)을 측정하는 동물 모델을 사용하였다.

[0438] *꼬리 도피 시험*: 동물을 꼬리 도피 장치 (Ugo Basile) 상에 놓았다. 이 장치는 초점 적외광 가열 영역 (직경 5 mm)을 갖는다. 동물의 꼬리 (원위 말단으로부터 1/3 내지 1/2 방향)를 초점 가열 영역 상에 놓았다. 비히클로 처리된 동물에서 10초 이내에 꼬리 도피를 유도하도록 열원의 온도를 조정하였다. 문헌에서 표준인 바와 같이, 조직 상해를 방지하기 위해 15초의 컷오프 시간을 사용하였다. 열 자극의 시작과 임의의 회피 반응 사이의 경과 시간을 자동 측정하고, 시험군에 대해 기록하였다.

[0439] *열판 시험:* 동물을 4개의 Plexiglas 벽 (38 센티미터 (15 인치) 높이)에 의해 둘러싸인 25 cm x 25 cm (10" x 10")의 금속판 위에 놓고, 48 내지 55℃의 온도에서 유지시켰다. 동물이 그의 뒷발을 핥거나, 뛰어오르거나, 소리를 내는 경우, 동물을 판으로부터 옮겨놓고, 반응 잠복기를 기록하였다. 동물이 20 내지 90초 (컷오프 시간) 이내에 어떠한 반응도 보이지 않으면, 임의의 가능한 조직 손상을 방지하기 위해, 동물을 판으로부터 옮겨

놓았다.

[0440] *포르말린 위축:* 포르말린의 뒷발 주사로 유도된 통증 거동 (즉, 발 위축)을 자동 "위축 반응" 측정 장치 UCSD를 사용하여 측정하였다. 이 장치는 장치 바닥 아래에 설치된 모션 센서를 사용하여 동물의 한쪽 뒷발 상에 붙어 있는 금속 밴드의 임의의 갑작스런 움직임을 검출한다. 포르말린 주사 30분 내지 1시간 전에, 작은 방울의 시아노아크릴레이트를 사용하여, 작은 금속 밴드를 한쪽 뒷발의 발바닥 표면에 부착하고, 동물을 시험 챔버에 넣어서 순응되도록 하였다. 금속 밴드의 부착은 동물에게 자극을 야기하는 것으로 보이지 않았다. 포르말린 (2.5%, 50 μL)을 금속 밴드가 있는 발등 내로 피하 주사하였다. 발바닥내 포르말린 주사 직후에, 동물을 주문 제작 실린더 (25x10x20 cm, San Diego Instrument)에 넣었다. 발 위축을 자동으로 기록하였다.

[0441] 급성 열성 통증 모델에서, 프로톡신-II 변이체 63955918은, 단회 수강내 투여 후 꼬리 도피 시험 (도 11a 및 도 11b) 및 열판 시험 (도 11c, 도 11d)에서 잠복기의 증가에 의해 나타난 바와 같이, 강력하고 장기적인 통각상실을 생성하였다. 통각상실의 유의성 및 지속시간은 용량 의존적이었다.

[0442] 뒷발 포르말린 주사는 손상 유도 통증에 대해 통상적으로 사용되는 모델이다. 이 주사는, 시험 동물에서 통증을 나타내는 특징적인 2-단계 위축 거동을 유도한다. 도 11e에 도시된 바와 같이, 프로톡신-II 변이체 63955918의 수강내 주사로 전처리된 동물은 포르말린 시험에서 위축이 적은 것으로 나타났고, 이는 손상 유도 통증의 억제를 시사한다.

[0443] 유사하게, 펩티드 NV1D2775-OH 및 NV1D3034는 단회 수강내 투여 후, 꼬리 도피, 열판 및 포르말린 시험 (도 12a, 도 12b, 도 12c, 도 12d, 도 12e, 도 13a, 도 13b, 도 13c, 도 13d, 도 13e)에서 유의한 효능을 나타내었다.

도면

도면1

잔기 넘버링	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
속	X1	X2	X3	C	X4	X5	W	X6	Q	X7	C	X8
다양성	{GAP-}	{PA-}	{SQARY}	C	{QRKAS}	{KSQR}	W	{MF}	Q	{TSRKQ}	C	{DT}

잔기 넘버링	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
속	X9	X10	X11	X12	C	C	X13	X14	F	X15
다양성	{SAR}	{ERNKTQ}	{RK}	{KQSA}	C	C	{EQD}	{GQ}	F	{VS}

잔기 넘버링	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
속	C	X16	L	W	C	X17	K	K	L	W
다양성	C	{RT}	L	W	C	{KR}	K	K	L	W

도면2

단백질명	프로톡신-II 변이체명	단백질 서열 번호	선택성 *	Nav1.6		Nav1.7	
				IC_{50} (nM)	SE**	IC_{50} (nM)	SE**
NV1D12_5	야생형	2	28	2.2	3.8	62	1.3
NV1G1153-NH-부틸	NV1D3034-NH-부틸	118	509.6	501.9	826.2	1.0	0.8
NV1G1153-NH-메틸	NV1D3034-NH-메틸	119	467.1	563.3	408.9	1.2	1.3
NV1G1818	NV1D3368	122	257.4	1466.7	789.0	5.7	2.9
NV1G1818-NH2	NV1D3368-NH2	123	201.6	862.0	330.9	4.3	1.9
NV1G1153	NV1D3034	78	128.7	568.6	352.6	4.4	4.3
NV1G1781	NV1D3388	217	105.9	1196.2	977.0	11.3	11.2
NV1G1137	NV1D2974	129	87.9	617.9	528.1	7.0	6.1
NV1G1750	NV1D3586	324	73.3	894.606	429.0	12.2	9.4
(-GP) N-Ac-NV1G1153-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D3034-NH2	121	67.1	164.6	130.5	2.5	1.3
NV1G1267	NV1D3044	150	66.7	308.4	264.7	4.6	2.8
NV1G1750-NH2	NV1D3586-NH2	325	66.4	98.5	107.4	1.5	0.2
NV1G1728	NV1D3541	281	65.0	1746.5	372.0	26.9	105.6
NV1G1007	NV1D2775	56	59.0	236.4	108.1	4.0	8.9
NV1G1007-NH2	NV1D2775-NH2	111	52.0	61.4	38.5	1.2	0.8
NV1G1137-NH2	NV1D2974-NH2	130	50.8	218.9	185.2	4.3	2.5
단백질명	프로톡신-II 변이체명	단백질 서열 번호	선택성 *	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)
**표준 오차

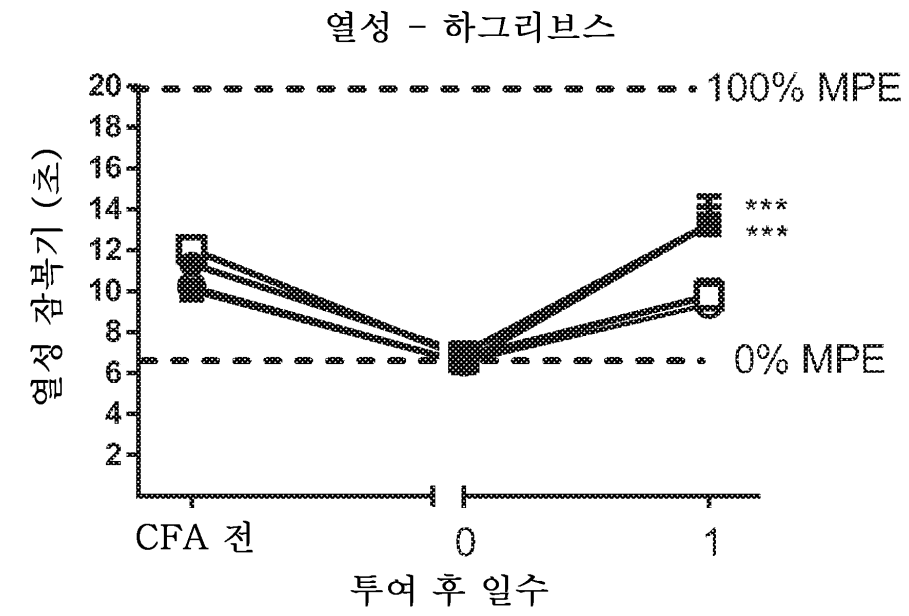
도면3

단백질명	프로목신-II 변이체명	서열 번호	잔기 넘버링 (서열 번호 1에 따름)											
			-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	야생형	2	G	P	Y	C	Q	K	W	M	W	T	C	D
NV1G1153-NH-부틸	NV1D3034-NH-부틸	118	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1153-NH-메틸	NV1D3034-NH-메틸	119	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1818	NV1D3368	122	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1818-NH2	NV1D3368-NH2	123	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1153	NV1D3034	78	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1781	NV1D3389	217	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1137	NV1D2974	129	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1750	NV1D3586	324	G	P	Y	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
(-GP) N-Ac-NV1G1153-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D3034-NH2	121			Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1267	NV1D3044	150	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1750-NH2	NV1D3586-NH2	325	G	P	Y	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1728	NV1D3541	281	G	P	A	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1007	NV1D2775	56	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1007-NH2	NV1D2775-NH2	111	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1137-NH2	NV1D2974	130	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
(-GP) N-Ac-NV1G1137-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D2974-NH2	114			Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1001	NV1D2773	65	G	P	S	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1153-NH2	NV1D3034-NH2	117	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1005	NV1D2772	59	G	P	R	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1519	NV1D3006	133	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1749	NV1D3587	326	G	P	A	C	Q	K	W	M	Q	T	C	D
NV1G1836	NV1D3359	190	G	P	Q	C	Q	K	W	M	Q	S	C	D
다양성			G	P	(YQAER)	C	Q	K	W	M	Q	(TS)	C	D
속 서열		405	G	P	X1	C	Q	K	W	M	Q	X2	C	D

단백질명	프로목신-II 변이체명	서열 번호	잔기 넘버링 (서열 번호 1에 따름)									
			11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	야생형	2	S	E	R	K	C	C	E	G	M	W
NV1G1153-NH-부틸	NV1D3034-NH-부틸	118	P	E	P	K	C	C	E	G	F	V
NV1G1153-NH-메틸	NV1D3034-NH-메틸	119	P	E	P	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	NV1D3389	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
다양성			(SRA)	(ETN)	R	K	C	C	(EQ)	G	F	(VS)
속 서열		405	X3	X4	R	K	C	C	X5	G	F	X6

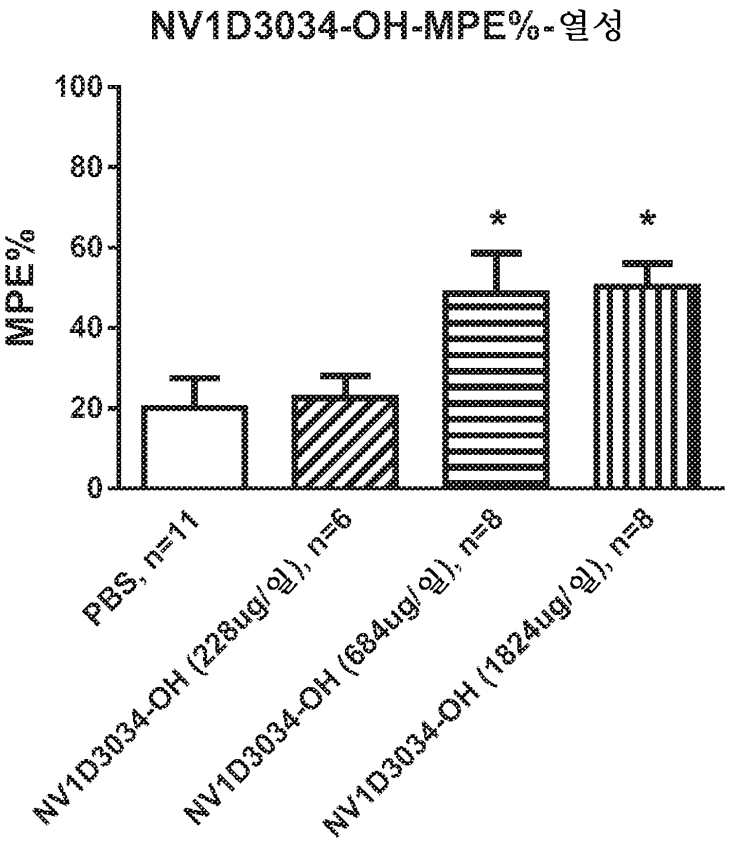
단백질명	프로목신-II 변이체명	서열 번호	잔기 넘버링 (서열 번호 1에 따름)									
			21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
	야생형	2	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1153-NH-부틸	NV1D3034-NH-부틸	118	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1153-NH-메틸	NV1D3034-NH-메틸	119	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1818	NV1D3368	122	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1818-NH2	NV1D3368-NH2	123	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1153	NV1D3034	78	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1781	NV1D3389	217	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1137	NV1D2974	129	C	T	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1750	NV1D3586	324	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
(-GP) N-Ac-NV1G1153-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D3034-NH2	121	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1267	NV1D3044	150	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1750-NH2	NV1D3586-NH2	325	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1728	NV1D3541	281	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1007	NV1D2775	56	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1007-NH2	NV1D2775-NH2	111	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1137-NH2	NV1D2974-NH2	130	C	T	L	W	C	K	K	K	L	W
(-GP) N-Ac-NV1G1137-NH2	(-GP) N-Ac-NV1D2974-NH2	114	C	T	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1001	NV1D2773	65	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1153-NH2	NV1D3034-NH2	117	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
NV1G1005	NV1D2772	59	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1519	NV1D3006	133	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1749	NV1D3587	326	C	R	L	W	C	K	K	K	L	W
NV1G1836	NV1D3359	190	C	T	L	W	C	R	K	K	L	W
다양성			C	(RT)	L	W	C	(KP)	K	K	L	W
속 서열		405	C	X7	L	W	C	X8	K	K	L	W

도면4a

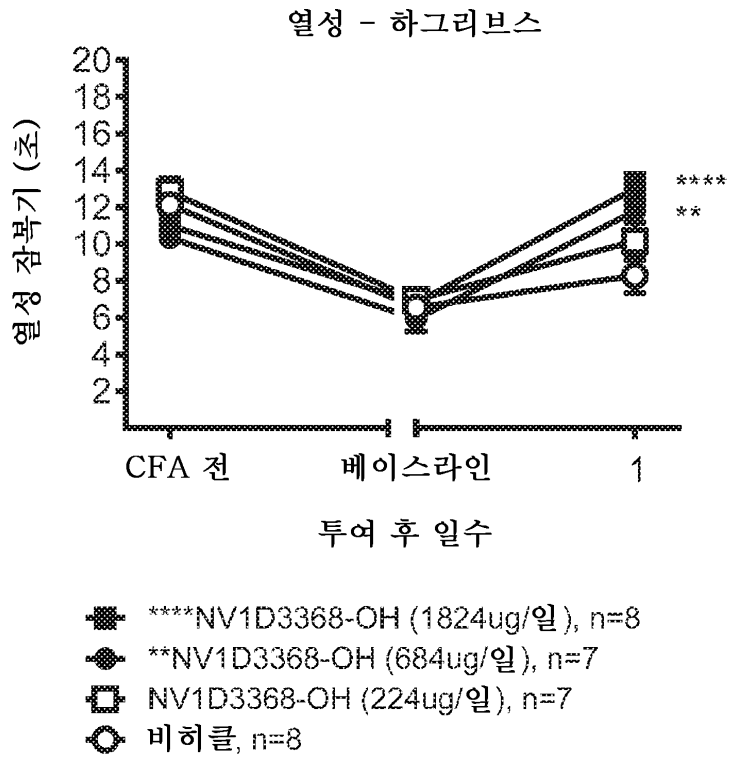


***NV1D3034-OH (1824ug/일), n=8
***NV1D3034-OH (684ug/일), n=8
NV1D3034-OH (228ug/일), n=6
PBS, n=11

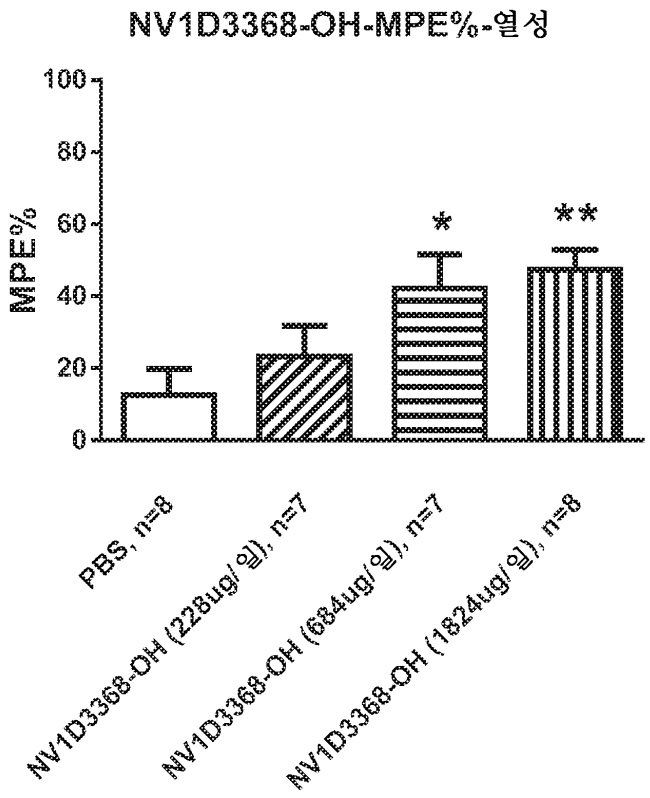
도면4b



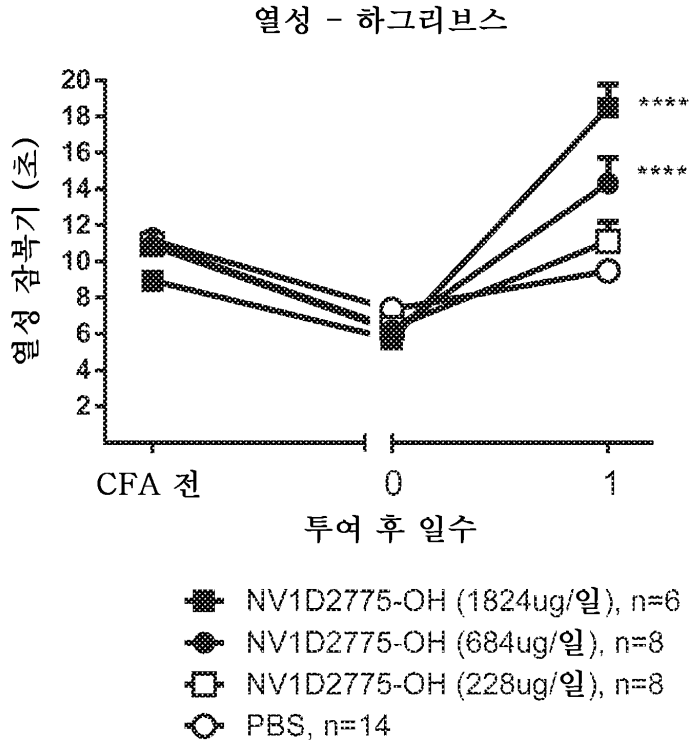
도면5a


열성 - 하그리브스
열성 잠복기 (초)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
****
**
CFA 전
베이스라인
1
투여 후 일수
****NV1D3368-OH (1824ug/일), n=8
**NV1D3368-OH (684ug/일), n=7
NV1D3368-OH (224ug/일), n=7
비히클, n=8

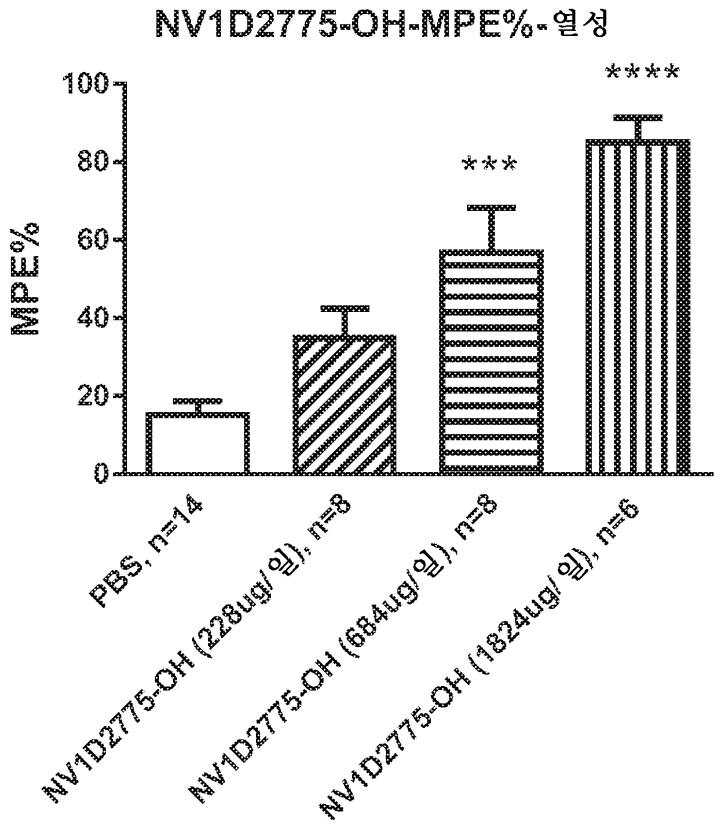
도면5b


NV1D3368-OH-MPE%-열성
MPE%
100
80
60
40
20
0
*
**
PBS, n=8
NV1D3368-OH (228ug/일), n=7
NV1D3368-OH (684ug/일), n=7
NV1D3368-OH (1824ug/일), n=8

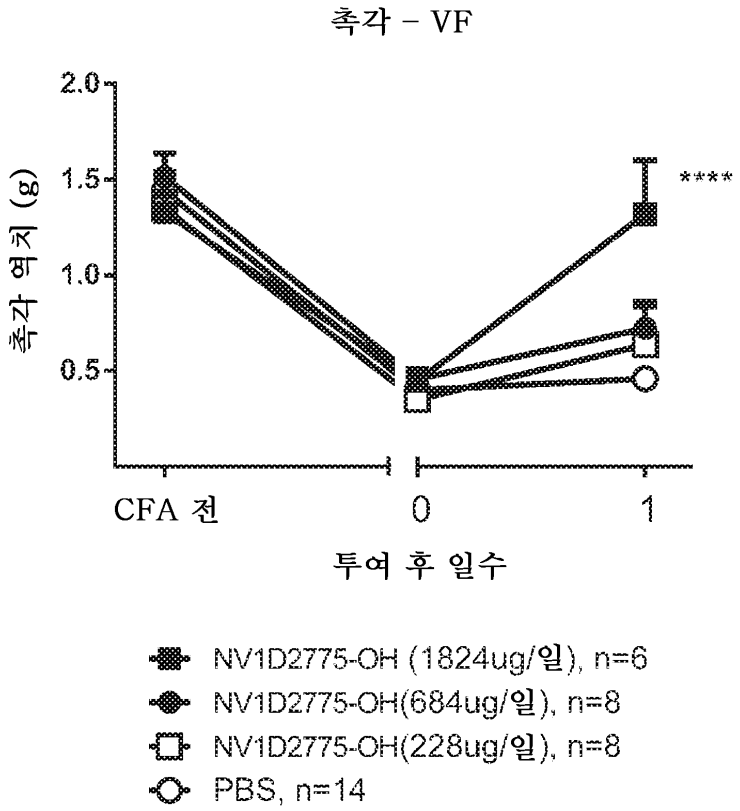
도면6a


열성 - 하그리브스
열성 잠복기 (초)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
****
****
CFA 전
0
1
투여 후 일수
NV1D2775-OH (1824ug/일), n=6
NV1D2775-OH (684ug/일), n=8
NV1D2775-OH (228ug/일), n=8
PBS, n=14

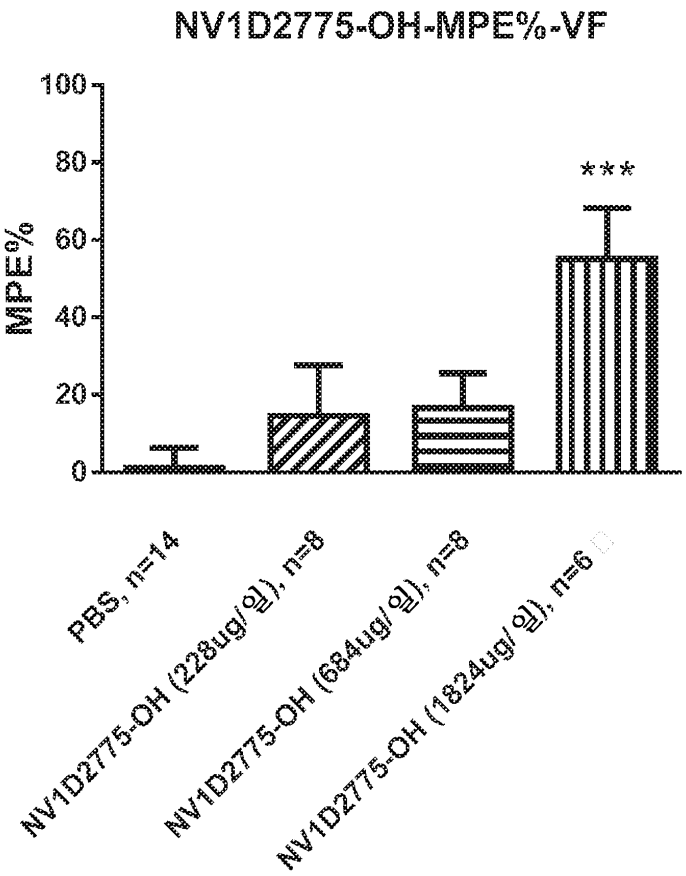
도면6b


NV1D2775-OH-MPE%-열성
MPE%
100
80
60
40
20
0
****
***
PBS, n=14
NV1D2775-OH (228ug/일), n=8
NV1D2775-OH (684ug/일), n=8
NV1D2775-OH (1824ug/일), n=6

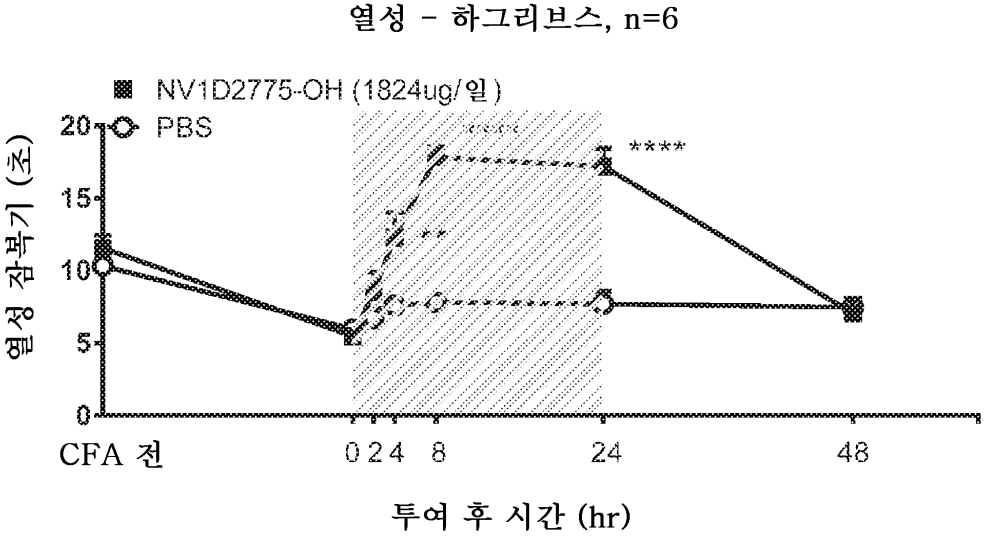
도면6c


촉각 - VF
2.0
1.5
1.0
0.5
촉각 역치 (g)
****
CFA 전
0
1
투여 후 일수
NV1D2775-OH (1824ug/일), n=6
NV1D2775-OH(684ug/일), n=8
NV1D2775-OH(228ug/일), n=8
PBS, n=14

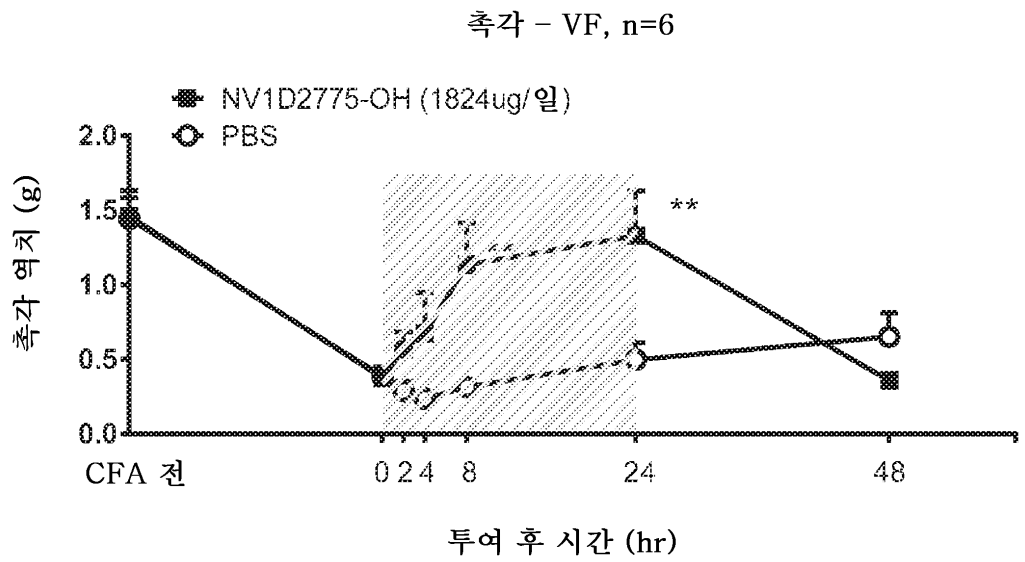
도면6d


NV1D2775-OH-MPE%-VF
MPE%
100
80
60
40
20
0
***
PBS, n=14
NV1D2775-OH (228ug/일), n=8
NV1D2775-OH (684ug/일), n=8
NV1D2775-OH (1824ug/일), n=6

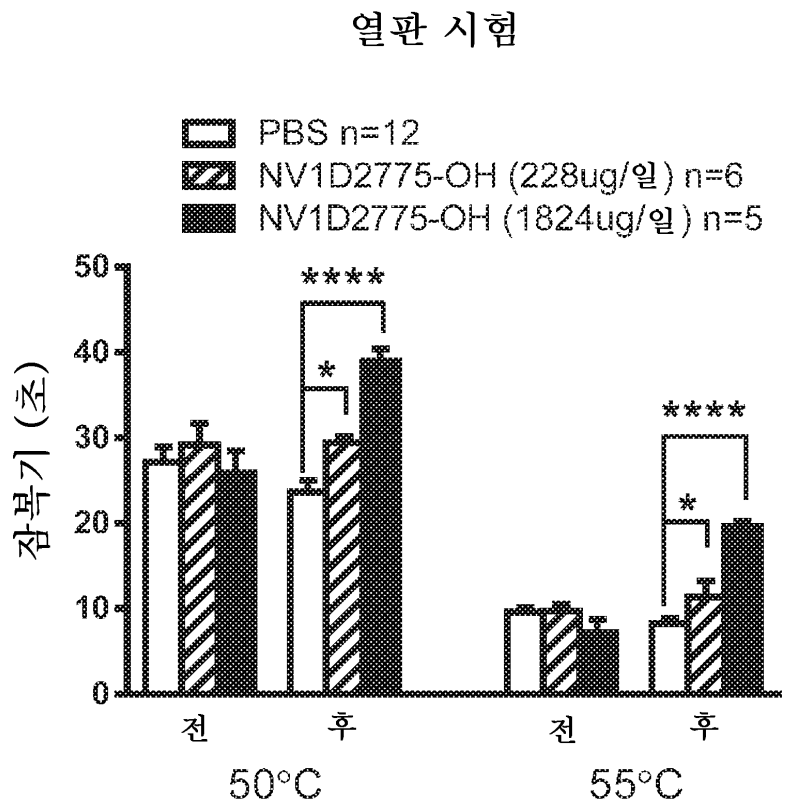
도면7a


열성 - 하그리브스, n=6
NV1D2775-OH (1824ug/일)
PBS
열성 잠복기 (초)
20
15
10
5
0
****
CFA 전
0 2 4 8
24
48
투여 후 시간 (hr)

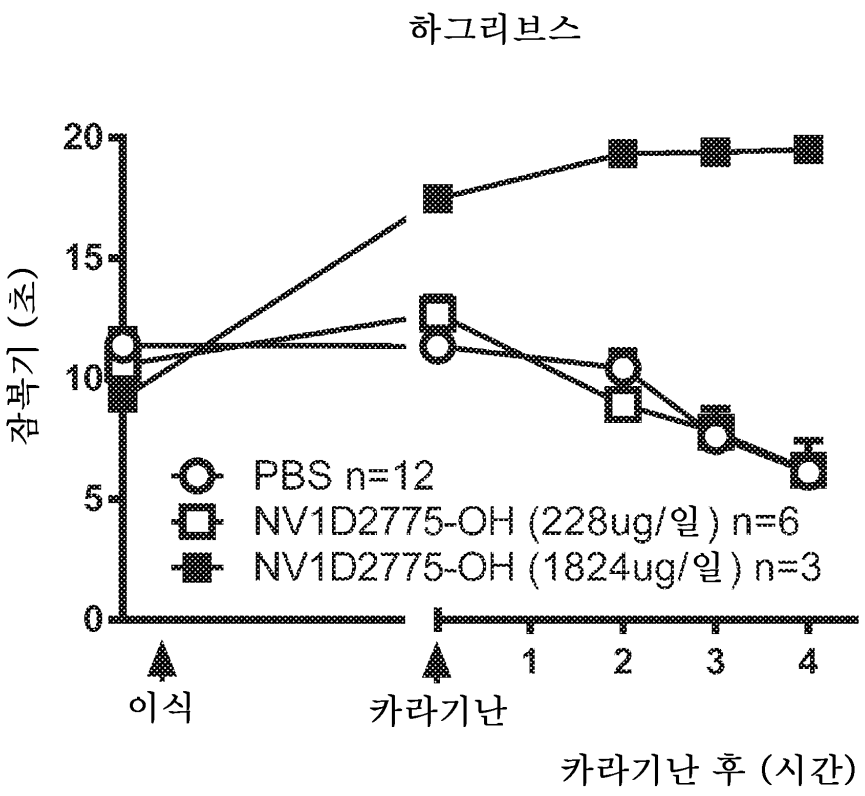
도면7b


촉각 - VF, n=6
NV1D2775-OH (1824ug/일)
PBS
촉각 역치 (g)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
CFA 전
0 2 4
8
24
48
투여 후 시간 (hr)

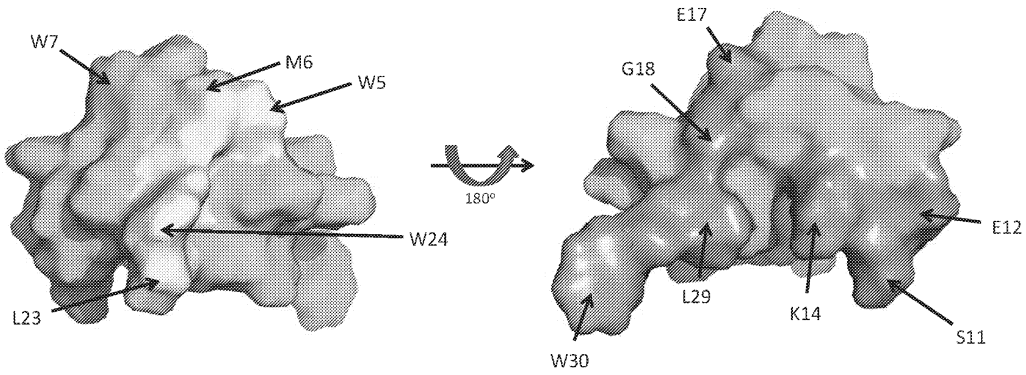
도면8


열판 시험
PBS n=12
NV1D2775-OH (228ug/일) n=6
NV1D2775-OH (1824ug/일) n=5
잠복기 (초)
50
40
30
20
10
0
****
*
****
*
전
후
전
후
50°C
55°C

도면9

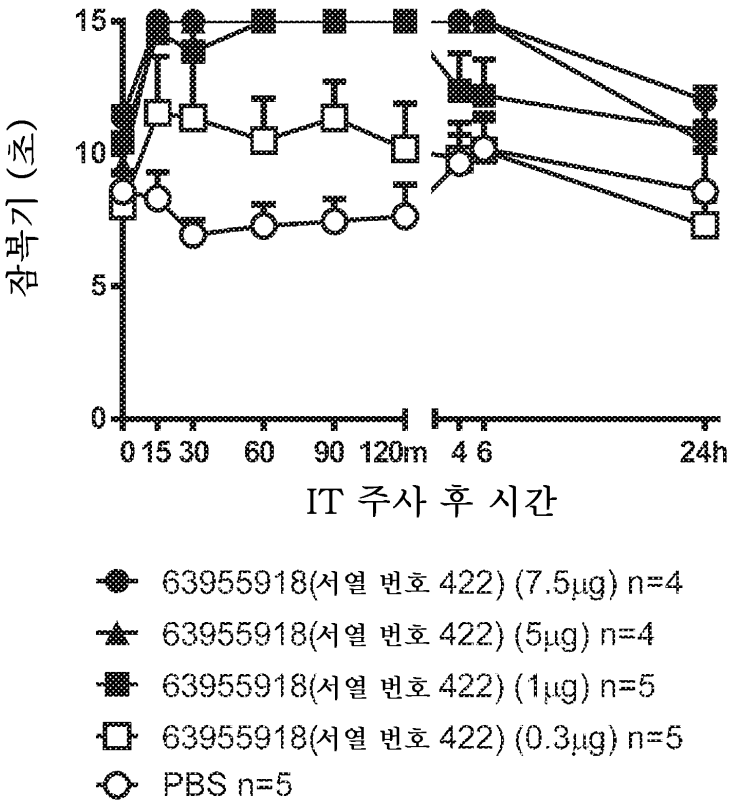

하그리브스
20
15
10
5
0
잠복기 (초)
PBS n=12
NV1D2775-OH (228ug/일) n=6
NV1D2775-OH (1824ug/일) n=3
1
2
3
4
이식
카라기난
카라기난 후 (시간)

도면10

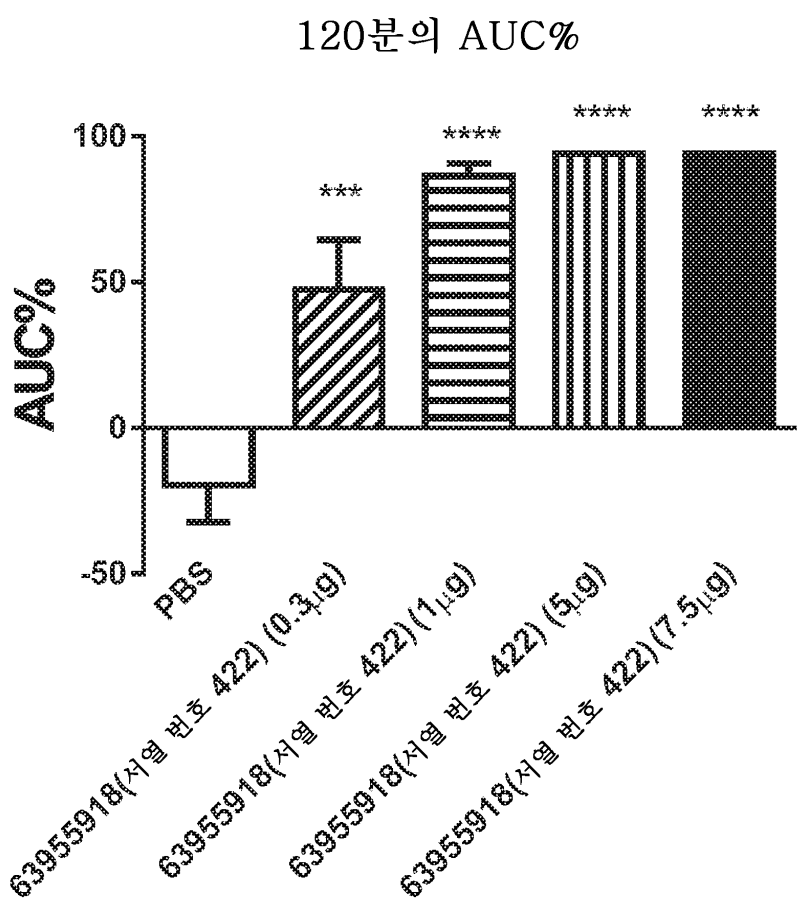

W7
M6
W5
W24
L23
180°
E17
G18
E12
L29
K14
S11
W30

도면11a

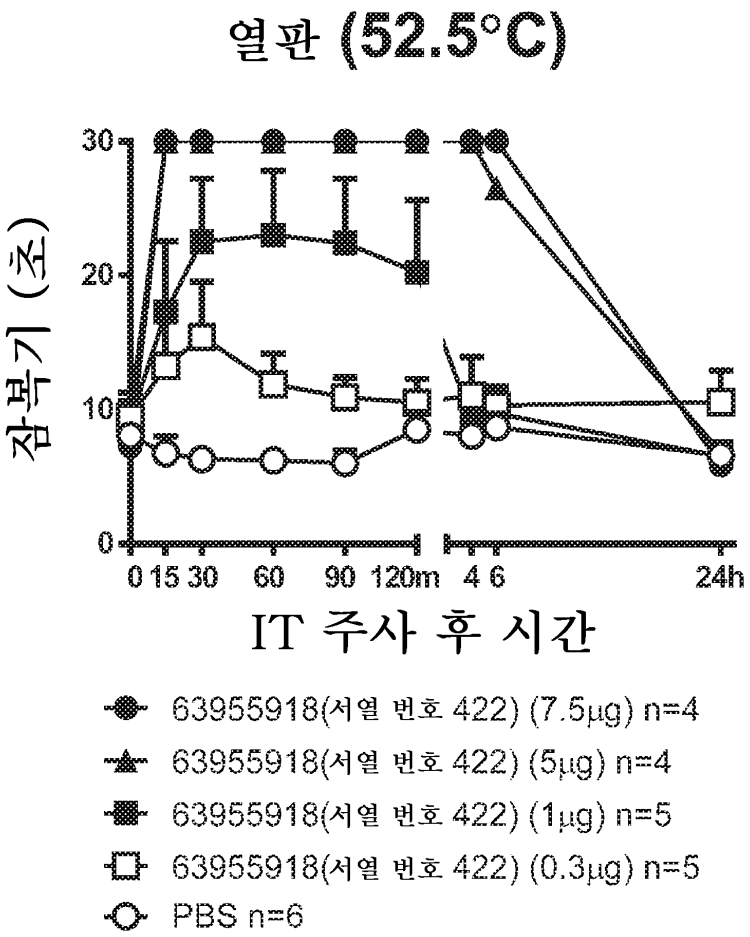
꼬리 도피


15
10
5
0
잠복기 (초)
0 15 30 60 90 120m 4 6 24h
IT 주사 후 시간
63955918(서열 번호 422) (7.5μg) n=4
63955918(서열 번호 422) (5μg) n=4
63955918(서열 번호 422) (1μg) n=5
63955918(서열 번호 422) (0.3μg) n=5
PBS n=5

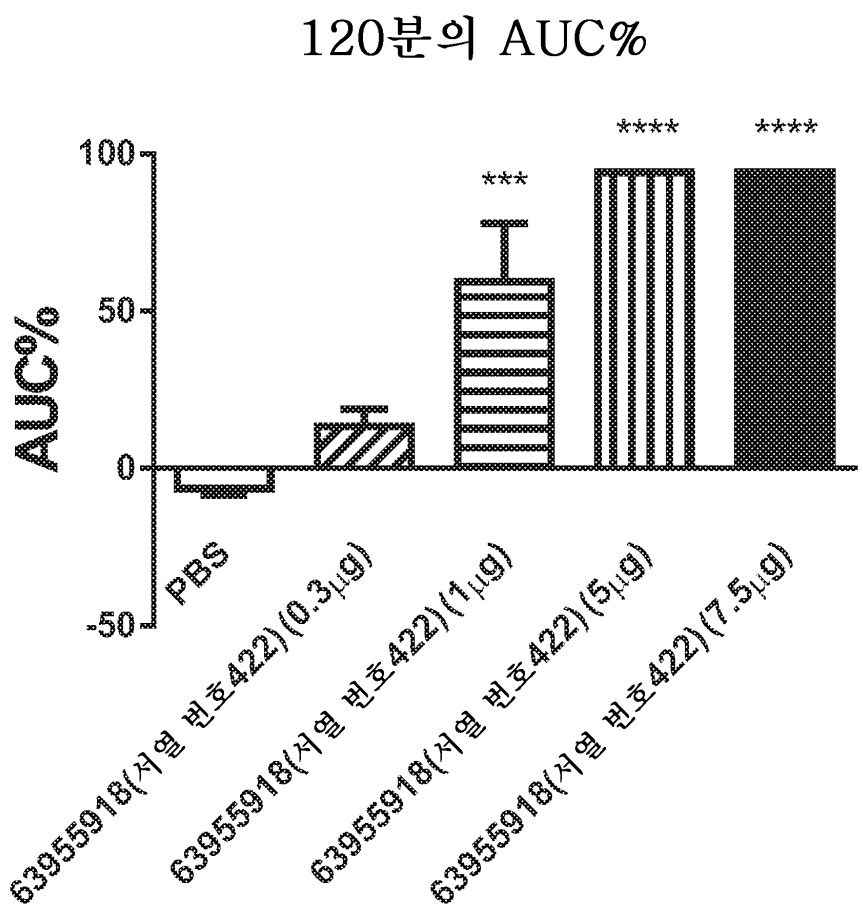
도면11b


120분의 AUC%
AUC%
100
50
0
-50
***
****
****
****
PBS
6395918(서열 번호 422) (0.3μg)
6395918(서열 번호 422) (1μg)
6395918(서열 번호 422) (5μg)
6395918(서열 번호 422) (7.5μg)

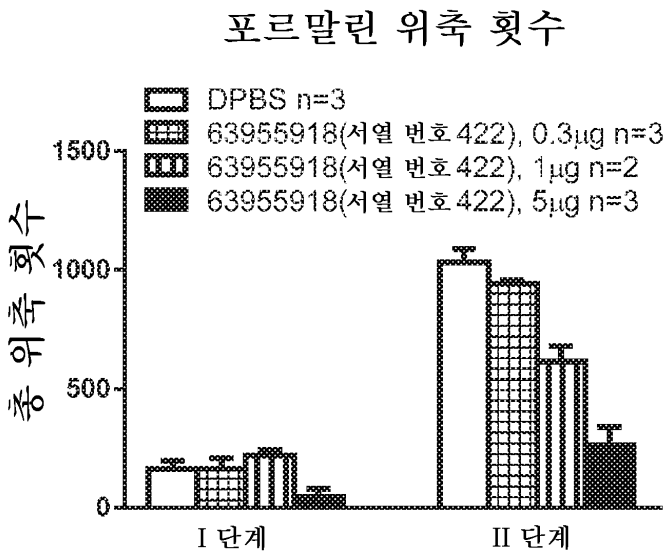
도면11c


열판 (52.5°C)
잠복기 (초)
30
20
10
0
0 15 30 60 90 120m 4 6 24h
IT 주사 후 시간
63955918(서열 번호 422) (7.5μg) n=4
63955918(서열 번호 422) (5μg) n=4
63955918(서열 번호 422) (1μg) n=5
63955918(서열 번호 422) (0.3μg) n=5
PBS n=6

도면11d

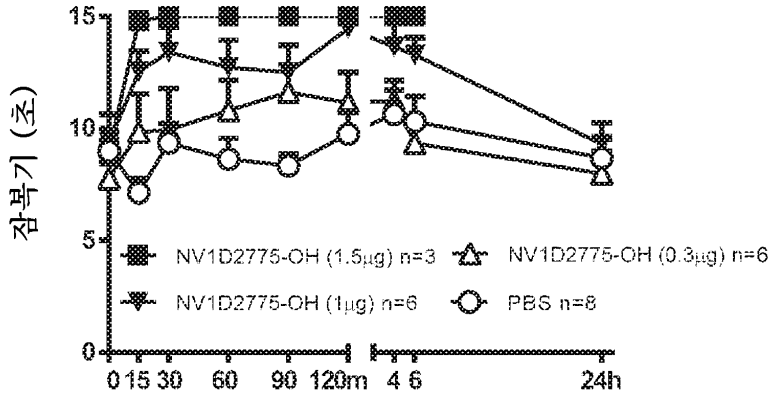

120분의 AUC%
AUC%
100
50
0
-50
***
****
****
PBS
63955918(서열 번호422)(0.3μg)
63955918(서열 번호422)(1μg)
63955918(서열 번호422)(5μg)
63955918(서열 번호422)(7.5μg)

도면11e


포르말린 위축 횟수
DPBS n=3
63955918(서열 번호422), 0.3μg n=3
63955918(서열 번호422), 1μg n=2
63955918(서열 번호422), 5μg n=3
총 위축 횟수
1500
1000
500
0
I 단계
II 단계

도면12a

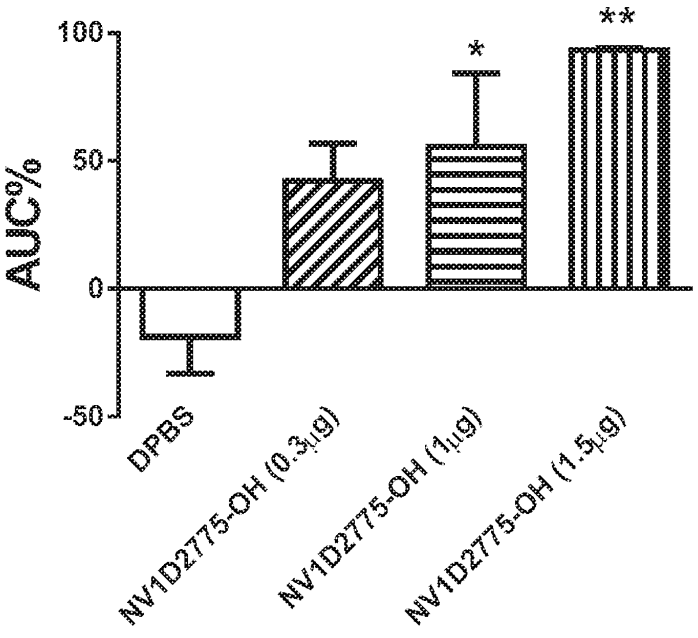
꼬리 도피



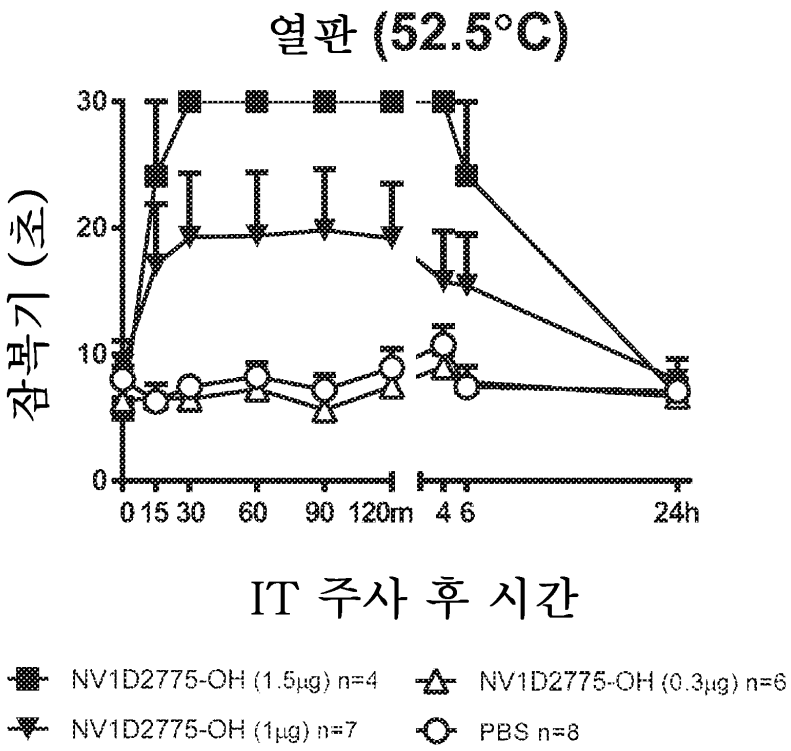
IT 주사 후 시간

도면12b

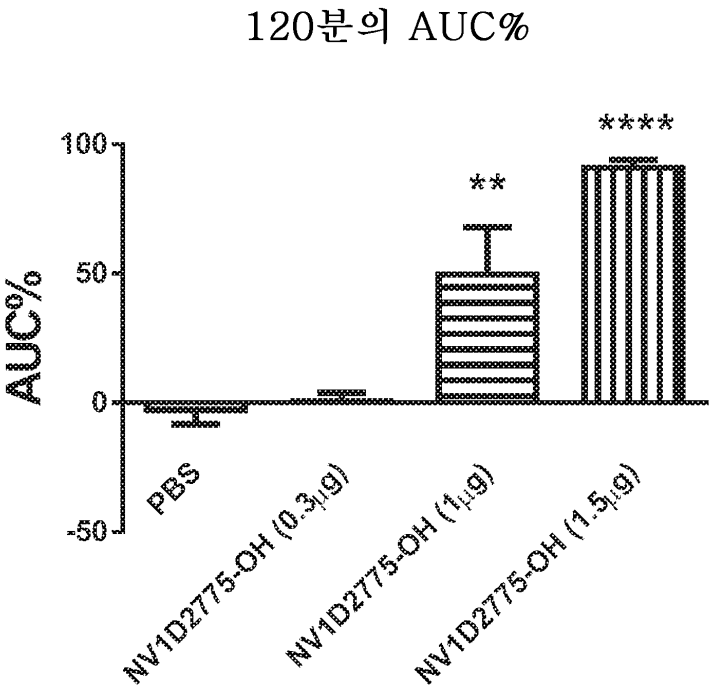
120분의 AUC%



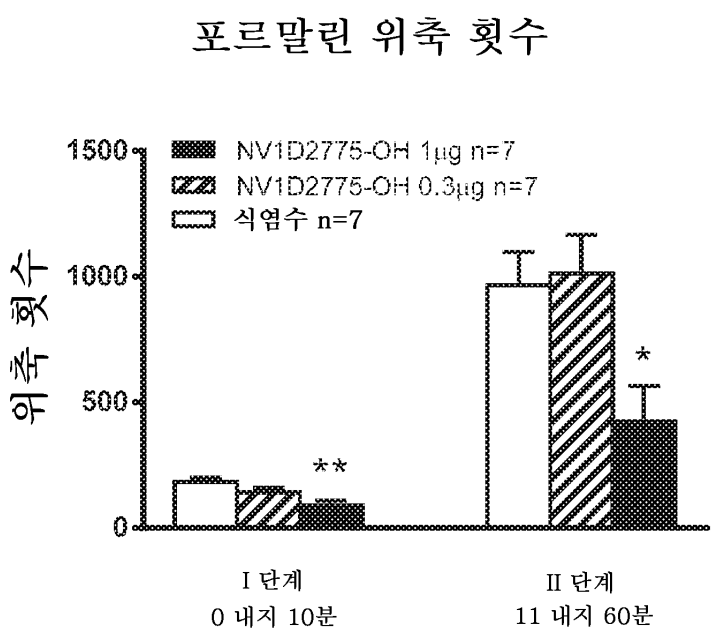
도면12c


열판 (52.5°C)
잠복기 (초)
30
20
10
0
0 15 30 60 90 120m 4 6 24h
IT 주사 후 시간
NV1D2775-OH (1.5μg) n=4
NV1D2775-OH (0.3μg) n=6
NV1D2775-OH (1μg) n=7
PBS n=8

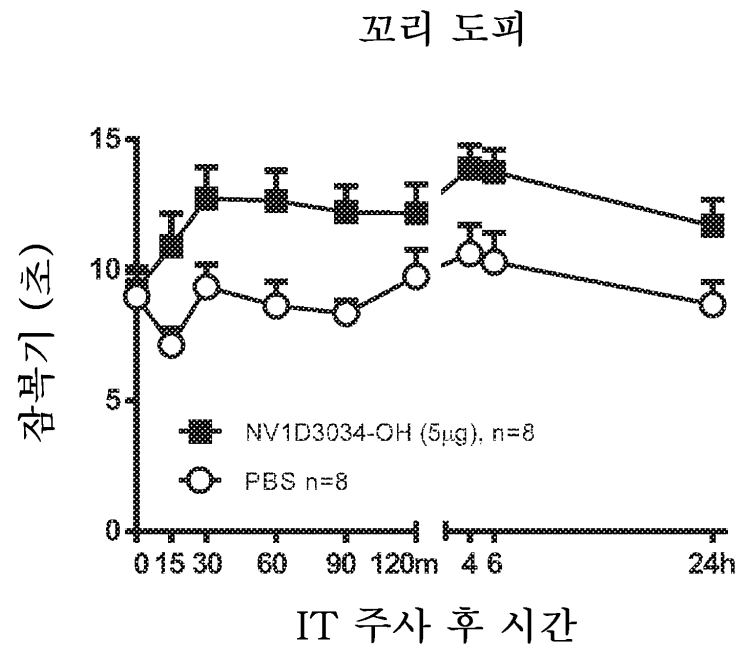
도면12d


120분의 AUC%
AUC%
100
50
0
-50
**
****
PBS
NV1D2775-OH (0.3μg)
NV1D2775-OH (1μg)
NV1D2775-OH (1.5μg)

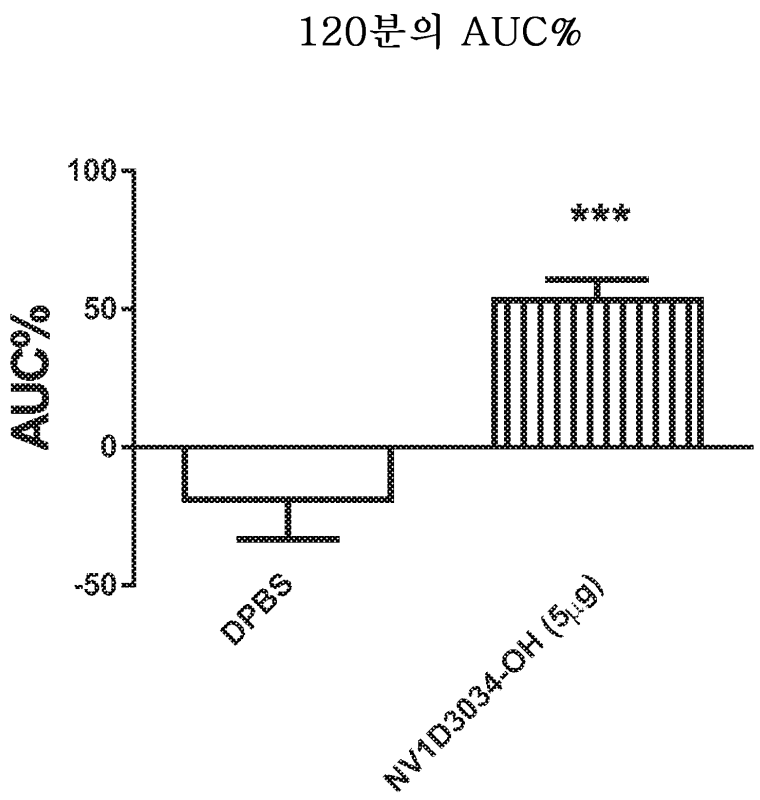
도면12e


포르말린 위축 횟수
NV1D2775-OH 1μg n=7
NV1D2775-OH 0.3μg n=7
식염수 n=7
위축 횟수
1500
1000
500
0
**
*
I 단계
0 내지 10분
II 단계
11 내지 60분

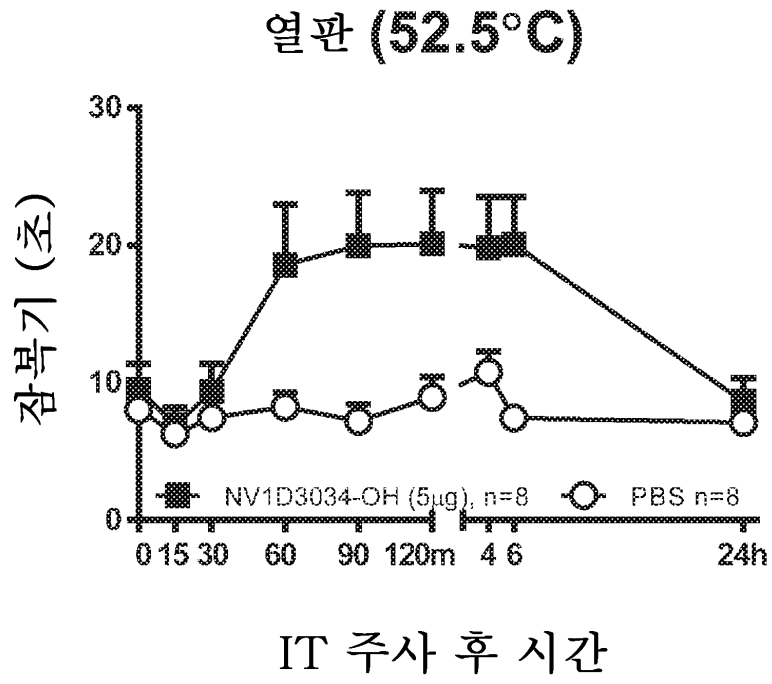
도면13a


꼬리 도피
잠복기 (초)
15
10
5
0
NV1D3034-OH (5μg), n=8
PBS n=8
0 15 30 60 90 120m 4 6 24h
IT 주사 후 시간

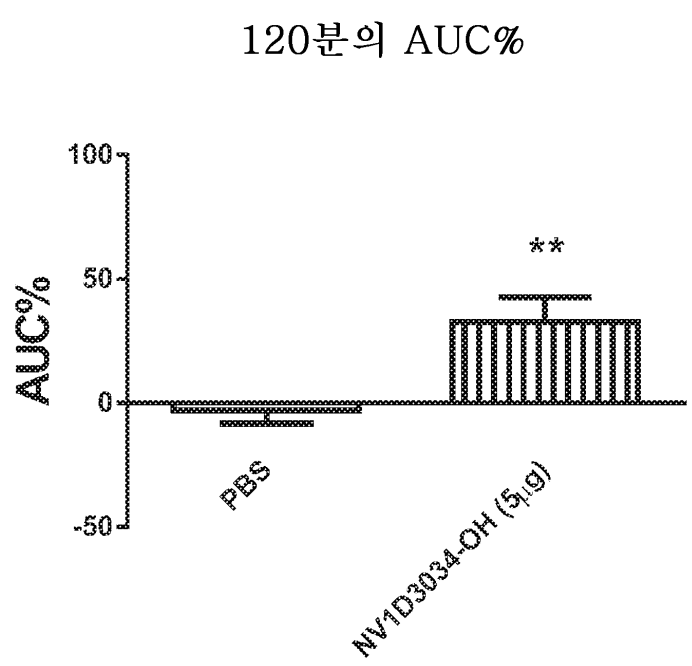
도면13b


120분의 AUC%
100
50
0
-50
AUC%
***
DPBS
NV1D3034-OH (5μg)

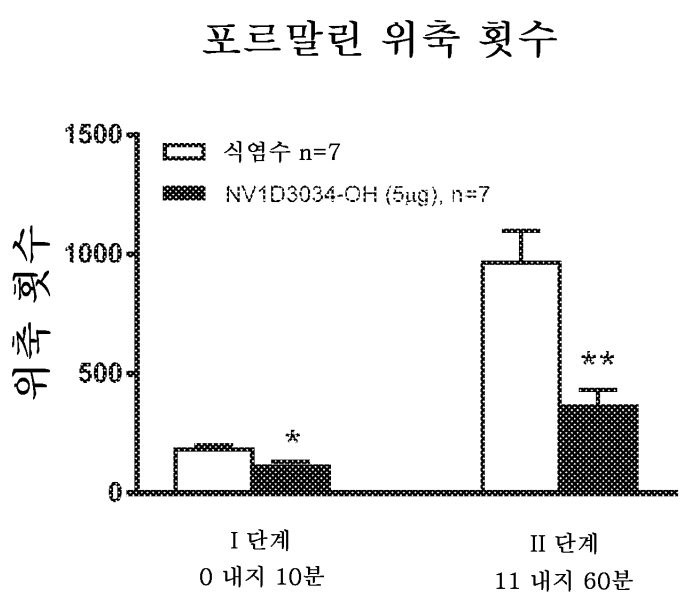
도면13c


열판 (52.5°C)
30
20
10
0
잠복기 (초)
NV1D3034-OH (5μg), n=8
PBS n=8
0 15 30 60 90 120m 4 6 24h
IT 주사 후 시간

도면13d



도면13e



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

FLINSPACH, MACK

WICKENDEN, ALAN

<120> PROTOXIN-II VARIANTS AND METHODS OF USE

<130> JBI5062USPSP

<140> To Be Assigned

<141> 2015-03-03

<160> 407

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 3

Gly Pro Ala 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> 4

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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
20 25 30

<210> 11
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 18

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 21

Gly Pro Gln 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> 22

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 28

Gly Pro Ser 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> 29

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 35

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 39

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

Gly Pro Ser 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> 46

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 56

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 62

Gly Pro Ser 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> 63

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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
20 25 30

<210> 73

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Homo Sapiens

<400> 79

Met Ala Met Leu Pro 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
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
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 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

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
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 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

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
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

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

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
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>

Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 82

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro

1 5

<210> 83

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 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

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

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

<210> 84

<211> 2019

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 84

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccacagt gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 85

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

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

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

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 86

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccct ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccacggt gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 87

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

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

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
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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 88

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagcccct ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccaagct gccagaagtg gatgcagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 89

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 89

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
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
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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 90

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccaagct gccagaagtg gttctggaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 91

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 91

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

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

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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 92

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccaagct gccagaagtg gttctggacc tgcgacgccg agcggaagtg ctgcgagggc 1980

ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga 2019

<210> 93

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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 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
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
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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 94

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccct ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccacggt gccagaagtg gttccagaca tgcgacgccg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttcgtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 95

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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
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
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

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 96

gggagccacc accaccacca ccacgacgcc cacaagagcg aggtggccca ccggttcaag 60

gacctgggcg aggagaactt caaggccctg gtgctgatcg ccttcgccca gtacctgcag 120

cagtgcccct tcgaggacca cgtgaagctg gtgaacgagg tgaccgagtt cgccaagacc 180

tgcgtggccg acgagagcgc cgagaactgc gacaagagcc tgcacaccct gttcggcgac 240

aagctgtgca ccgtggccac cctgcgggag acctacggcg agatggccga ctgctgcgcc 300

aagcaggagc ccgagcggaa cgagtgcttc ctgcagcaca aggacgacaa ccccaacctg 360

ccccggctgg tgcggcccga ggtggacgtg atgtgcaccg ccttccacga caacgaggag 420

accttcctga agaagtacct gtacgagatc gcccggcggc acccctactt ctacgccccc 480

gagctgctgt tcttcgccaa gcggtacaag gccgccttca ccgagtgctg ccaggccgcc 540

gacaaggccg cctgcctgct gcccaagctg gacgagctgc gggacgaggg caaggccagc 600

agcgccaagc agcggctgaa gtgcgccagc ctgcagaagt tcggcgagcg ggccttcaag 660

gcctgggccg tggcccggct gagccagcgg ttccccaagg ccgagttcgc cgaggtgagc 720

aagctggtga ccgacctgac caaggtgcac accgagtgct gccacggcga cctgctggag 780

tgcgccgacg accgggccga cctggccaag tacatctgcg agaaccagga cagcatcagc 840

agcaagctga aggagtgctg cgagaagccc ctgctggaga agagccactg catcgccgag 900

gtggagaacg acgagatgcc cgccgacctg cccagcctgg ccgccgactt cgtggagagc 960

aaggacgtgt gcaagaacta cgccgaggcc aaggacgtgt tcctgggcat gttcctgtac 1020

gagtacgccc ggcggcaccc cgactacagc gtggtgctgc tgctgcggct ggccaagacc 1080

tacgagacca ccctggagaa gtgctgcgcc gccgccgacc cccacgagtg ctacgccaag 1140

gtgttcgacg agttcaagcc cctggtggag gagccccaga acctgatcaa gcagaactgc 1200

gagctgttcg agcagctggg cgagtacaag ttccagaacg ccctgctggt gcggtacacc 1260

aagaaggtgc cccaggtgag cacccccacc ctggtggagg tgagccggaa cctgggcaag 1320

gtgggcagca agtgctgcaa gcaccccgag gccaagcgga tgccctgcgc cgaggactac 1380

ctgagcgtgg tgctgaacca gctgtgcgtg ctgcacgaga agaccccccgt gagcgaccgg 1440

gtgaccaagt gctgcaccga gagcctggtg aaccggcggc cctgcttcag cgccctggag 1500

gtggacgaga cctacgtgcc caaggagttc aacgccgaga ccttcacctt ccacgccgac 1560

atctgcaccc tgagcgagaa ggagcggcag atcaagaagc agaccgccct ggtggagctg 1620

gtgaagcaca agcccaaggc caccaaggag cagctgaagg ccgtgatgga cgacttcgcc 1680

gccttcgtgg agaagtgctg caaggccgac gacaaggaga cctgcttcgc cgaggagggc 1740

aagaagctgg tggccgccag ccaggccgcc ctgggcctgg gcagcggcgg cggcggcagc 1800

ggcggcggcg gatctggtgg aggtggcagt ggaggagggg gatccctcga ggtcctcttt 1860

cagggaccac agtgccagaa gtggttccag acatgcgaca gcgagcgcaa gtgctgcgaa 1920

ggcatggtgt gtcgcctgtg gtgtaaaaag aagttgtgg 1959

<210> 97

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

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 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
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

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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 98

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccagcct gccagaagtg gttccagacc tgcgacagcg agcggaagtg ctgcgagggc 1980

ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga 2019

<210> 99

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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 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

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

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
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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 100
atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60
agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120
ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180
tgcccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240
gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300
ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccacagt gccagaagtg gttccagacc tgcgacagcg agcggaagtg ctgcgagggc 1980

ctggtgtgcc ggctgtggtg caagaagaag ctgtggtga 2019

<210> 101

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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 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

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

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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 102

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgcccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccct ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggaggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccaagct gccagaagtg gttccagaca tgcgacagcg agcgcaagtg ctgcgaaggc 1980

ttagtgtgtc gcctgtggtg taaaaagaag ttgtggtga 2019

<210> 103

<211> 672

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

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
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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 104

atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg cccaaagtat acaggccggg 60

agccaccacc accaccacca cgacgcccac aagagcgagg tggcccaccg gttcaaggac 120

ctgggcgagg agaacttcaa ggccctggtg ctgatcgcct tcgcccagta cctgcagcag 180

tgccccttcg aggaccacgt gaagctggtg aacgaggtga ccgagttcgc caagacctgc 240

gtggccgacg agagcgccga gaactgcgac aagagcctgc acaccctgtt cggcgacaag 300

ctgtgcaccg tggccaccct gcgggagacc tacggcgaga tggccgactg ctgcgccaag 360

caggagcccg agcggaacga gtgcttcctg cagcacaagg acgacaaccc caacctgccc 420

cggctggtgc ggcccgaggt ggacgtgatg tgcaccgcct tccacgacaa cgaggagacc 480

ttcctgaaga agtacctgta cgagatcgcc cggcggcacc cctacttcta cgcccccgag 540

ctgctgttct tcgccaagcg gtacaaggcc gccttcaccg agtgctgcca ggccgccgac 600

aaggccgcct gcctgctgcc caagctggac gagctgcggg acgagggcaa ggccagcagc 660

gccaagcagc ggctgaagtg cgccagcctg 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

tacgcccggc ggcaccccga ctacagcgtg gtgctgctgc tgcggctggc caagacctac 1140

gagaccaccc tggagaagtg ctgcgccgcc gccgaccccc acgagtgcta cgccaaggtg 1200

ttcgacgagt tcaagccccc ggtggaggag ccccagaacc tgatcaagca gaactgcgag 1260

ctgttcgagc agctgggcga gtacaagttc cagaacgccc tgctggtgcg gtacaccaag 1320

aaggtgcccc aggtgagcac ccccaccctg gtggaggtga gccggaacct gggcaaggtg 1380

ggcagcaagt gctgcaagca ccccgaggcc aagcggatgc cctgcgccga ggactacctg 1440

agcgtggtgc tgaaccagct gtgcgtgctg cacgagaaga cccccgtgag cgaccgggtg 1500

accaagtgct gcaccgagag cctggtgaac cggcggccct gcttcagcgc cctggaggtg 1560

gacgagacct acgtgcccaa ggagttcaac gccgagacct tcaccttcca cgccgacatc 1620

tgcaccctga gcgagaagga gcggcagatc aagaagcaga ccgccctggt ggagctggtg 1680

aagcacaagc ccaaggccac caaggagcag ctgaaggccg tgatggacga cttcgccgcc 1740

ttcgtggaga agtgctgcaa ggccgacgac aaggagacct gcttcgccga ggagggcaag 1800

aagctggtgg ccgccagcca ggccgccctg ggcctgggca gcggcggcgg cggcagcggc 1860

ggcggcggat ctggtggagg tggcagtgga ggagggggat ccctcgaggt cctctttcag 1920

ggaccacagt gccagaagtg gatgcagacc tgcgaccggg agcggaagtg ctgcgagggc 1980

ttcgtgtgca ccctgtggtg ccggaagaag ctgtggtga 2019

<210> 105

<211> 2016

<212> PRT

<213> 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

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

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
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

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
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

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

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

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> 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
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

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
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> Tixopelma pruriens
<400> 107
tactgccaga agtggatgtg gacatgcgac agcgagcgca agtgctgcga aggcatggtg 60
tgtcgcctgt ggtgtaaaaa gaagttgtgg tga 93
<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag
<400> 108
His His His His His His

1 5

<210> 109

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 109

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> 110

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 117

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 127

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 Arg Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 128

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

20 25 30

<210> 135

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 142

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 145

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 Lys Lys Lys Leu Trp
20 25 30

<210> 146

<211> 32

<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 152

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 Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 153

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 160

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 162

Gly Pro Ala 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<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
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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
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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

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

65 70

<210> 171

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 176

Gly Pro Gln Cys Glu 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> 177

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 184

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 187

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 194

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Ala 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> 195

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 202

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 212

Gly Pro Gln Cys Gln Lys 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> 213

<211> 32

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

20 25 30

<210> 220

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 227

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 230

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 Ala Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 231

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 237

Gly Pro Gln Cys Gln Lys Trp Met Gln Thr Cys Arg 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> 238

<211> 32

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 245

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 248

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 249

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 250

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 252

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 254

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 Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met

35 40

<210> 255

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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
35 40

<210> 264

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide
<400> 271
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 Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
20 25 30
<210> 272
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 278

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 Val Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 279

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 286

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 289

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 296

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 Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 297

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 304

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 314

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 Val Cys Thr Leu Trp Cys Lys Lys Lys Leu Trp

20 25 30

<210> 315

<211> 32

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

20 25 30

<210> 322

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 328

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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<210> 331

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 332

Gly Pro Ala 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 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

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 343

Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe Ala Pro 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> 344

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 346

Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met Ala Pro 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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

<210> 349

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

Cys Thr Leu Trp Cys Arg Lys Lys Leu Trp
50 55

<210> 352

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 354

Gly Pro 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 358

Gly Pro Ala 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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 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> 360

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 361

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
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> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<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 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 Ala
85 90 95
Tyr Thr Lys Thr Cys Lys Asp Lys Ser Ser Ala
100 105

<210> 363
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

Pro Ala 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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

35 40 45

Lys Leu Trp

50

<210> 369

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 371

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 Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys

35 40 45

<210> 372

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 372

Gly Pro Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 373

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 373

Gly Pro Ala Pro Ala Pro Ala

1 5

<210> 374

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 374

Gly Gly Gly Gly Gly

1 5

<210> 375

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 376

Gly Pro Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe

1 5

<210> 377

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 377

Gly Pro Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met

1 5

<210> 378

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 378

Gly Pro Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser

1 5

<210> 379

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 379

Gly Pro Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys

1 5 10

<210> 380

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 383

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro
1 5 10

<210> 384

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 386

Cys Arg Thr Ile Gly Pro Ser Val Cys

1 5

<210> 387

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 387

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 388

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 388

Asp Gly Pro Trp Arg Lys Met

1 5

<210> 389

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 390

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1 5 10

<210> 391

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 392

Ala Pro Ala Pro Ala

1 5

<210> 393

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 393

Ala Ala Ala Ala Ala

1 5

<210> 394

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 394

Phe Gly Gln Lys Ala Ser Ser

1 5

<210> 395

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 396

Ser Pro Gly Ala Arg Ala Phe

1 5

<210> 397

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 397

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

35

<210> 398

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 399

Gly Ser Ala Pro 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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 400

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro 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 Pro Ala
20 25 30

Pro Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 401

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<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
> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> /replace="Pro" or "Ala" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> /replace="Ala" or " "

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Gln" or "Ala" or "Arg" or "Tyr"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg" or "Lys" or "Ala" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ser" or "Gln" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ser" or "Arg" or "Lys" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Ala" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Arg" or "Asn" or "Lys" or "Thr" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Gln" or "Ser" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> /replace="Gln" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> /replace="Arg"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Arg" or "Lys" or "Ala" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Ser" or "Gln" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223> /replace="Phe"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ser" or "Arg" or "Lys" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Ala" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Arg" or "Asn" or "Lys" or "Thr" or "Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> /replace="Lys"

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> /replace="Gln" or "Ser" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> /replace="Gln" or "Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (20)..(20)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> /replace="Arg"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Gln" or "Ala" or "Ser" or "Arg"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Arg" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Thr" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> /replace="Arg"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (13)..(13)

<223> /replace="Arg" or "Ala"

<220><221> VARIANT

<222> (14)..(14)

<223> /replace="Thr" or "Asn"

<220><221> VARIANT

<222> (19)..(19)

<223> /replace="Gln"

<220><221> VARIANT

<222> (22)..(22)

<223> /replace="Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (24)..(24)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (28)..(28)

<223> /replace="Arg"

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<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

<210> 407

<211> 1980

<212> PRT

<213> 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
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
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

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
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

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

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

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
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