



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104736559 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 08

(21) 申请号 201380011295.6	(73) 专利权人 阿尔布梅迪克斯医疗有限公司
(22) 申请日 2013.03.15	地址 英国诺丁汉
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 104736559 A	(72) 发明人 K·A·德拉海
(43) 申请公布日 2015.06.24	(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
(30) 优先权数据 12160007.6 2012.03.16 EP PCT/EP2012/058206 2012.05.04 EP 12187326.9 2012.10.05 EP 12191086.3 2012.11.02 EP 12191854.4 2012.11.08 EP	代理人 顾小曼
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2014.08.27	(51) Int.Cl. C07K 14/765 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2013/055487 2013.03.15	(56) 对比文件 WO 2010092135 A2,2010.08.19 WO 2009126920 A1,2009.10.15 WO 2010118169 A2,2010.10.14 WO 2011051489 A1,2011.05.05
(87) PCT国际申请的公布数据 W02013/135896 EN 2013.09.19	审查员 刘新蕾
	权利要求书2页 说明书46页 序列表256页 附图10页

(54) 发明名称
白蛋白变体

(57) 摘要
本发明涉及一种亲本白蛋白的变体,这些变体与该亲本白蛋白相比具有改变的血浆半衰期。本发明还涉及编码这些变体的多核苷酸;包括这些多核苷酸的核酸构建体、载体以及宿主细胞;以及使用这些变体的方法。

1. 一种多肽, 该多肽是SEQ ID NO:2的人血清白蛋白的一种变体, 该多肽相对于SEQ ID NO:2的人血清白蛋白具有以下改变:

- (a) T83K和K573P,
- (b) T83N和K573P,
- (c) T83N、N111E和K573P,
- (d) N111D和K573P, 或
- (e) N111G和K573P,

并且与SEQ ID NO:2的所述人血清白蛋白相比, 该多肽具有对FcRn更强的结合亲和力或更长的血浆半衰期。

2. 一种融合多肽, 包含根据权利要求1所述的多肽以及一种融合配伍多肽, 该融合配伍多肽选自治疗的、预防的、诊断的、或成像的部分。

3. 一种用于制备一种多肽的方法, 该多肽是白蛋白的一种变体, 该多肽与参照白蛋白对FcRn的结合亲和力相比具有对FcRn的增加的结合亲和力, 该方法包括:

(a) 提供对一种亲本白蛋白进行编码的一种核酸, 该亲本白蛋白具有与SEQ ID NO:2至少90%的序列一致性;

(b) 修饰步骤(a)的核酸序列以编码如权利要求1所述的多肽。

4. 如权利要求3所述的方法, 包括将步骤(b)的修饰序列引入一种合适的宿主细胞中。

5. 如权利要求4所述的方法, 包括使这些细胞在一种合适的生长培养基中在导致该多肽表达的条件下生长。

6. 如权利要求5所述的方法, 包括将该多肽从该生长培养基中进行回收。

7. 如权利要求4所述的方法, 其中步骤(a)包括提供编码与SEQ ID NO:2具有100%序列一致性的亲本白蛋白的核酸。

8. 一种轭合物, 包含根据权利要求1所述的多肽以及一种轭合配伍物。

9. 根据权利要求8所述的轭合物, 其中该轭合配伍物是一种治疗的、预防的、诊断的、成像的或其他有益的部分。

10. 一种缔合物, 包含根据权利要求1所述的多肽以及一种治疗的、预防的、诊断的、成像的或其他有益的部分。

11. 一种纳米颗粒或微粒, 包含根据权利要求1所述的多肽。

12. 一种组合物, 包含根据权利要求1所述的多肽、根据权利要求8所述的轭合物、根据权利要求10所述的缔合物、或根据权利要求11所述的纳米颗粒或微粒。

13. 根据权利要求12所述的组合物, 进一步包括一种含有一种白蛋白结合结构域ABD和一个治疗的、预防的、诊断的、成像的或其他有益的部分的化合物。

14. 根据权利要求12或13所述的组合物, 包含一种药学上可接受的载体或赋形剂。

15. 根据权利要求1所述的多肽的、根据权利要求8或9所述的轭合物的、根据权利要求10所述的缔合物的、或根据权利要求11所述的纳米颗粒或微粒的、或根据权利要求12至14中任一项所述的组合物的用途, 用于增加一个治疗的、预防的、诊断的、成像的或其他有益的部分对FcRn的结合亲和力或半衰期。

16. 根据权利要求15所述的用途, 其中所述半衰期为在血浆中的半衰期。

17. 根据权利要求15所述的用途, 其中对FcRn的结合亲和力相对于包含SEQ ID NO:2的

HSA或者其融合物、轭合物、缔合物、纳米颗粒或微粒或由其组成的一个参照品对FcRn的结合亲和力得以增加。

18. 一种用于增加一种分子对FcRn的结合亲和力或半衰期的方法,包括:

(a) 在该分子是一种多肽时,将该分子融合或轭合至根据权利要求1所述的多肽,或融合或结合至根据权利要求8或9所述的轭合物;将该分子缔合至根据权利要求1所述的多肽,或缔合至根据权利要求8或9所述的轭合物;将该分子并入根据权利要求10所述的缔合物、根据权利要求11所述的纳米颗粒或微粒、或根据权利要求12至14中任一项所述的组合物中;

(b) 在该分子不是一种多肽时,将该分子轭合至根据权利要求1所述的多肽,或结合至根据权利要求8或9所述的轭合物;将该分子缔合至根据权利要求1所述的多肽,或缔合至根据权利要求8或9所述的轭合物;将该分子并入根据权利要求10所述的缔合物、根据权利要求11所述的纳米颗粒或微粒、或根据权利要求12至14中任一项所述的组合物中。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述半衰期为在血浆中的半衰期。

20. 根据权利要求18所述的方法,其中该分子是一种治疗的、预防的、诊断的、成像的或其他有益的部分。

21. 一种对如权利要求1所述的多肽或权利要求2所述的融合多肽进行编码的核酸。

22. 一种包含根据权利要求21所述的核酸的载体。

23. 一种包含根据权利要求21所述的核酸或根据权利要求22所述的载体的宿主细胞。

24. 根据权利要求23所述的宿主细胞,其中该宿主细胞是一种真核细胞。

25. 根据权利要求24所述的宿主细胞,其中所述真核细胞是一种酵母或一种哺乳动物细胞或一种植物细胞。

26. 根据权利要求25所述的宿主细胞,其中所述酵母是酿酒酵母。

27. 根据权利要求25所述的宿主细胞,其中所述哺乳动物细胞是CHO或HEK。

28. 根据权利要求25所述的宿主细胞,其中所述植物细胞是水稻。

29. 根据权利要求1所述的多肽、权利要求2所述的融合多肽、权利要求8或9所述的轭合物,权利要求10所述的缔合物、权利要求11所述的纳米颗粒或微粒、权利要求12至14中任一项所述的组合物、或权利要求21所述的核酸在制备用于预防、治疗或诊断受试者的疾病的药物中的用途。

白蛋白变体

[0001] 序列表的引用

[0002] 本申请含有一个计算机可读形式的序列表,该序列表通过引用结合在此。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及白蛋白变体或其片段或者包含变体白蛋白或其片段的融合多肽,它们与白蛋白、其片段或包含白蛋白或其片段的融合多肽相比,具有在对FcRn的结合亲和力方面的改变和/或在半衰期方面的改变。本发明允许根据用户或应用的要求和愿望定制白蛋白的结合亲和力和/或半衰期。

[0005] 相关技术说明

[0006] 白蛋白是一种在哺乳动物血浆中天然发现的蛋白质,它是血浆中最丰富的蛋白质。它在维持所希望的血液渗透压方面具有重要作用,并且在血流中的各种物质的运输中也具有重要作用。白蛋白已经从包括人类、猪、小鼠、大鼠、兔、以及山羊的许多物种中得以表征,并且它们享有高度的序列和结构同源性。

[0007] 白蛋白体内结合至它的受体,即新生儿Fc受体(FcRn)“布兰贝尔(Brambell)”,并且已知这种相互作用对于白蛋白的血浆半衰期是重要的。FcRn是一种膜结合蛋白,被表达在许多细胞和组织类型中。已经发现FcRn可回收来自细胞内降解的白蛋白(罗帕宁(Roopenian) D.C.和阿基里奇(Akilesh), S. (2007),《自然综述免疫学》(Nat. Rev. Immunol) 7, 715-725.)。FcRn是一种双功能分子,有助于维持哺乳动物如人类的血浆中高水平的IgG和白蛋白。

[0008] 而FcRn-免疫球蛋白(IgG)相互作用已经得以在现有技术中表征,FcRn-白蛋白相互作用没有被较好地表征。主要的FcRn结合位点位于DIII内(381-585), (安徒生(Andersen)等人(2010),《临床生物化学》(Clinical Biochemistry) 43, 367-372)。多个关键氨基酸已经显示在结合中是重要的,尤其是组氨酸H464、H510和H536以及Lys500(安徒生等人(2010),《自然通讯》(Nat. Commun.) 3:610. DOI:10.1038/ncomms1607)。数据指示IgG和白蛋白非协作式地结合至FcRn上的相异位点(安徒生等人(2006),《欧洲免疫学杂志》(Eur. J. Immunol) 36, 3044-3051; 乔杜里(Chaudhury)等人(2006),《生物化学》(Biochemistry) 45, 4983-4990.)。

[0009] 已知的是FcRn结合来自小鼠和人类的IgG,然而人类FcRn显现是更有差别的(奥伯(Ober)等人(2001)《国际免疫学》(Int. Immunol) 13, 1551-1559)。安徒生等人(2010)《生物化学杂志》(Journal of Biological Chemistry) 285(7):4826-36描述了人类和小鼠FcRn对于小鼠和人类各自的白蛋白的亲和力(所有可能的组合)。在生理pH下观察到来自任一物种的白蛋白对任一受体的非结合。在酸性pH下,观察到结合亲和力的100倍的区别。在所有情况下,来自任一物种的白蛋白和IgG与两种受体的结合是附加的。

[0010] 人血清白蛋白(HSA)已经被良好地表征为具有585个氨基酸的多肽,它的序列可以发现于彼得斯(Peters), T., Jr. (1996)《关于白蛋白的全部:生物化学,遗传学与医学应用》

(All about Albumin:Biochemistry,Genetics and Medical,Applications)pp10,学术出版社公司(Academic Press,Inc.),奥兰多(Orlando)(ISBN 0-12-552110-3)中。它对其受体FcRn具有特征性结合,其中它在pH6.0而不是在pH7.4时结合。

[0011] 已经发现HSA的血浆半衰期是大约19天。已经鉴定出具有更低血浆半衰期的天然变体(皮奇(Peach),R.J.和布伦南(Brennan),S.O.,(1991)《生物化学与生物物理学报》(Biochim Biophys Acta.)1097:49-54),具有取代D494N。在该变体中该取代产生了一个N-糖基化位点,该位点在野生型白蛋白中是不存在的。不知道的是糖基化或氨基酸改变是否对血浆半衰期的改变有贡献。

[0012] 白蛋白具有长的血浆半衰期,并且由于此特性它已经被建议用于药物递送中。已经将白蛋白融合至药学上有益的化合物(WO 2000/69902),并且发现该融合物维持白蛋白的长的血浆半衰期。通常认为所得的融合物的血浆半衰期显著长于单独的有益治疗化合物的血浆半衰期。

[0013] 另外,已经将白蛋白从遗传学角度融合至治疗有益肽中(WO 2001/79271 A和WO 2003/59934),伴随的典型结果是该融合物具有治疗有益肽的活性以及比该单独的治疗有益肽的血浆半衰期显著更长的血浆半衰期。

[0014] 小田切(Otagiri)等人(2009),《生物与制药公报》(Biol.Pharm.Bull.)32(4),527-534披露了多于70种白蛋白变体中发现有25种在结构域III中具突变。在羧基端缺乏最后175个氨基酸的天然变体已经显示具有减少的半衰期(安徒生等人(2010),《临床生物化学》(Clinical Biochemistry)43,367-372)。岩夫(Iwao)等人(2007)使用小鼠模型研究了天然存在的人白蛋白变体的半衰期,并且发现K541E和K560E具有减少的半衰期,E501K和E570K具有最佳的半衰期,并且K573E对半衰期几乎没有影响(岩夫等人(2007)B.B.A.《蛋白质与蛋白质组学》(Proteins and Proteomics)1774,1582-1590)。

[0015] 加利亚诺(Galliano)等人(1993)《生物化学与生物物理学报》(Biochim.Biophys.Acta)1225,27-32披露了一种天然变体E505K。明基奥蒂(Minchiotti)等人(1990)披露了一种天然变体K536E。明基奥蒂等人(1987)《生物化学与生物物理学报》(Biochim.Biophys.Acta)916,411-418披露了一种天然变体K574N。高桥(Takahashi)等人(1987)《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)84,4413-4417披露了一种天然变体D550G。卡尔森(Carlson)等人(1992).《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)89,8225-8229披露了一种天然变体D550A。

[0016] WO 2011/051489和WO 2012/150319(PCT/EP2012/058206)披露了在白蛋白中的多个点突变,这些点突变调节白蛋白与FcRn的结合,WO 2010/092135披露了白蛋白中的多个点突变,这些点突变增加了可用于白蛋白融合的硫醇的数目,该披露没有记载关于突变对白蛋白与FcRn的结合的影响。WO 2011/103076披露了白蛋白变体,各自包含HSA的结构域III中的取代。WO 2012/112188披露了包含HSA的结构域III中的取代的白蛋白变体。

[0017] 白蛋白具有结合多个配体的能力,并且这些配体变得与白蛋白缔合的(缔合)。该特性已被用来延长具有非共价结合至白蛋白的能力的药物的血浆半衰期。这还可以通过将具有很少或不具有白蛋白结合特性的药学上的有益化合物结合至具有白蛋白结合特性的部分来实现,参见克拉茨(Kratz)(2008)《控制释放杂志》(Journal of Controlled Release)132,171-183其中的综述文章和参考文献。

[0018] 白蛋白用于药学上的有益化合物的制剂中,其中这种制剂可以是例如但不限于白蛋白的纳米颗粒或微粒。在这些实例中,药学上的有益化合物或化合物的混合物的递送可以受益于白蛋白与其受体的亲和力的改变,其中已经显示有益化合物与白蛋白缔合以用于递送手段。尚不清楚的是什么决定了所形成缔合物(例如但不限于Levemir[®], 库尔茨斯(Kurtzhals) P等人《生物化学杂志》(Biochem.J.) 1995;312:725-731)、轭合物或融合多肽的血浆半衰期,但显现出是白蛋白与所选择的药学上的有益化合物/多肽的组合的结果。希望的是能够控制给定白蛋白轭合物、缔合物或白蛋白融合多肽的血浆半衰期,从而可以实现与缔合物、轭合物或融合物的组分给出的血浆半衰期相比更长或更短的血浆半衰期,以便能够根据意欲治疗的适应症的详情来设计具体药物。

[0019] 已知白蛋白可在肿瘤中积聚并且发生分解代谢,还显示白蛋白在类风湿性关节炎患者的发炎关节中积聚。参见克拉茨(Kratz) (2008)《控制释放杂志》(Journal of Controlled Release) 132,171-183其中的综述文章和参考文献。可以设想针对FcRn具有增加的亲和力的HSA变体对于药学上的有益化合物的递送将是有利的。

[0020] 甚至希望的是具有多种很少结合或不结合至FcRn的白蛋白变体,从而提供更短的半衰期或受控制的血浆药物代谢动力学,如由科那诺娃(Kenanova) 等人(2009)《核医学杂志》(J.Nucl.Med.); 50(增刊2):1582) 所描述的。

[0021] 科那诺娃等人(2010,《蛋白质工程、设计与选择》(Protein Engineering, Design & Selection) 23(10):789-798; WO 2010/118169) 披露了一种对接模型,该对接模型包括HSA(在pH7至8溶解)结构域III的结构模型以及FcRn(在pH6.4溶解)的结构模型。科那诺娃等人披露了潜在地与FcRn相互作用的结构域III中的位置464、505、510、531和535。在位置464、510和535处的组氨酸被乔杜里(Chaudhury) 等人(2006, op.cit.) 鉴定为特别感兴趣的,并且科那诺娃(2010, op.cit.) 显示这些在小鼠中具有亲和力方面的降低和更短的半衰期。然而,科那诺娃等人的研究被限制于HSA的结构域III,并且因此不认为HSA处于其天然原始构型中。并且,所鉴定的位置导致对于FcRn受体的亲和力的降低。

[0022] 本发明提供了具有对FcRn受体的调节的(即改变的)结合亲和力的另外的变体。因此该白蛋白部分或这些白蛋白部分可以用于定制包含白蛋白部分的融合多肽、轭合物、缔合物、纳米颗粒和组合物对FcRn的结合亲和力和/或半衰期。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明涉及白蛋白变体,这些白蛋白变体包含SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域I中的一个或多个(若干个)改变以及结构域III中的一个或多个(若干个)改变,或者其他白蛋白或其片段的等同位置中的一个或多个(若干个)改变。

[0025] 本发明还涉及白蛋白变体,这些白蛋白变体包含SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域I中的或者其他白蛋白或其片段的等同位置中的一个或多个(若干个)改变。

[0026] 本发明还涉及白蛋白变体,这些白蛋白变体包含SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域III中的或者其他白蛋白或其片段的等同位置中的一个或多个(若干个)改变。

[0027] 本发明还涉及编码这些变体的分离的多核苷酸;包含这些多核苷酸的核酸构建体、载体和宿主细胞;以及产生这些变体的方法。

[0028] 本发明还涉及包含了根据本发明的变体白蛋白或其片段以及有益治疗部分的轭合物或缔合物,或者涉及包含本发明的变体白蛋白或其片段以及融合配伍多肽的融合多

肽。

[0029] 本发明进一步涉及组合物,这些组合物包含:变体白蛋白、其片段、含有该变体白蛋白或其片段的融合多肽、或者含有根据本发明的该变体白蛋白或其片段的轭合物、或者含有根据本发明的该变体白蛋白或其片段的缔合物。这些组合物优选是药物组合物。

[0030] 本发明进一步涉及一种药物组合物,该药物组合物包含:变体白蛋白、其片段、含有该变体白蛋白或其片段的融合多肽、或者含有该变体白蛋白或其片段的轭合物、或者含有该变体白蛋白或其片段的缔合物。

[0031] 本发明还涉及变体、片段、融合多肽、轭合物、缔合物、纳米颗粒和微粒的用途。

[0032] 本发明还涉及用于制备一种变体白蛋白、其片段、含有变体白蛋白或其片段的融合多肽、或者含有该变体白蛋白或其片段的轭合物、或者含有该变体白蛋白或其片段的缔合物的方法。

[0033] 附图简要说明

[0034] 图1:以下氨基酸序列的多重对比:(i)全长成熟HSA(Hu_1_2_3), (ii)包含HSA的结构域I和结构域III的白蛋白变体(Hu_1_3), (iii)包含HSA的结构域II和结构域III的白蛋白变体(Hu_2_3), (iv)全长恒河猴(*Macaca mulatta*)白蛋白(Mac_mul), (v)全长褐家鼠(*Rattus norvegicus*)白蛋白(大鼠)以及(vi)全长小家鼠(*Mus musculus*)白蛋白(小鼠)。位置500、550和573(相对于全长HSA)由箭头指示。在图1中,结构域I、II和III称为1、2和3(对应地)。

[0035] 图2:来自人类、绵羊、小鼠、兔以及山羊的成熟白蛋白的,以及来自黑猩猩(“chimpanzee或Chimp”)、猕猴、仓鼠、豚鼠(guinea pig)、大鼠、牛、马、犬、鸡、和猪的非成熟白蛋白的氨基酸序列的多重比对。结构域1、2和3的起始和结束氨基酸(如由多卡尔(Dockal)等人在《生物化学杂志》(*The Journal of Biological Chemistry*),1999,274卷(41):29303-29310中限定的)被相对于成熟人白蛋白来指示。

[0036] 图3:氨基酸的基于其特性的保守组。

[0037] 图4:shFcRn-HSA对接模型的图示。(A-B)显示复合物的两个取向。白蛋白由空间填充图显示,FcRn显示为带状图。HSA的核心结合界面是粉色高亮(就灰度而言,这被看作为最黑(几乎是黑色)的区域;DI(CBI)),而位于界面远端的区域显示为DII(橙色),并且DIII分为子结构域DIIIa(就颜色而言为青色)和DIIIb(就颜色而言为蓝色)。

[0038] 图5:在pH5.5时WT HSA、HSA K573P和HSA N111Q/K573P的shFcRn结合,将样品注射在pH5.5的固定化的shFcRn-HIS(约1500-2500RU)上。

[0039] 图6:提出的shFcRn-HSA对接模型,显示shFcRn(空间填充图)与HSA(带状图)DI、DII和DIII(包括含有位置78至88和108至112的HSA的环)之间的空间关系。

[0040] 定义

[0041] 变体:术语“变体”意指通过在一个或多个(例如若干个)位置上的一个或多个(若干个)改变,即取代、插入、和/或缺失而从亲本白蛋白衍生的多肽。取代意指占据一个位置的氨基酸被一个不同的氨基酸置换;缺失意指除去占据一个位置的氨基酸;并且插入意指在与占据一个位置的氨基酸紧紧相邻处添加1个或多个(若干个)氨基酸,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个,优选1至3个氨基酸。关于取代,“紧紧相邻”可以是相邻于占据一个位置的氨基酸(“指定的氨基酸”)的N-侧(‘上游’)或C-侧(‘下游’)。因此,对于氨基酸命名的/编号

的‘X’,插入可以是在位置‘X+1’(‘下游’)或在位置‘X-1’(‘上游’)处。

[0042] 突变体:术语“突变体”意指编码一种变体的多核苷酸。

[0043] 野生型白蛋白:术语“野生型”(WT)白蛋白意指具有与天然发现于动物或人类中的白蛋白相同的氨基酸序列的白蛋白。

[0044] 亲本白蛋白:术语“亲本”或“亲本白蛋白”意指这样一种白蛋白,对该白蛋白进行一个人工改变以产生本发明的白蛋白变体。亲本可以是天然存在的(野生型)多肽和/或其等位体(allele)、或甚至是其本体。

[0045] 白蛋白:白蛋白是蛋白质并且构成了哺乳动物血浆中最丰富的蛋白质,并且来自许多哺乳动物的白蛋白已经由生物化学方法和/或序列信息表征。若干白蛋白例如人血清白蛋白(HSA)也已经从结晶学上被表征,并且其结构已被确定(HSA:He XM,卡特(Carter)DC(1992年7月),“人血清白蛋白的原子结构与化学”(“Atomic structure and chemistry of human serum albumin”),《自然》(Nature)358(6383):209-15;马白蛋白:Ho,J.X.等人(2001),马血清白蛋白的在0.27-nm分辨率下的X射线和初级结构(X-ray and primary structure of horse serum albumin)(家马),《欧洲生物化学杂志》(Eur J Biochem.)215(1):205-12)。

[0046] 术语“白蛋白”意指具有与HSA或HSA结构域相同和/或非常相似的三维(三级)结构的蛋白质,并且具有与HSA或与相关结构域相似的特性。相似的三维结构是例如来自在此所述的物种的白蛋白的结构。白蛋白的一些主要特性是i)其调节血浆体积的能力(膨胀活性),ii)大约19天±5天的长血浆半衰期,iii)与FcRn的结合,iv)配体结合,例如内源性分子如酸性亲脂性化合物的结合,这些化合物包括胆红素、脂肪酸、血红素和甲状腺素(还参见克拉格-汉森(Kragh-Hansen)等人,2002,《生物与制药公报》(Biol.Pharm.Bull.)25,695的表1,通过引用特此结合),v)小有机化合物与酸性或负电性特征例如药物的结合,这些药物例如华法林、安定、布洛芬以及紫杉醇(还参见克拉格-汉森等人,2002,《生物与制药公报》25,695的表1,通过引用特此结合)。并不是所有这些特性都需要满足以将蛋白质或片段表征为白蛋白。如果片段例如不包括贡献于某些配体或有机化合物的结合的结构域,则也不会预期这种片段的变体具有这些特性。

[0047] 白蛋白通常具有大约20天或更长的长的血浆半衰期,例如,HSA具有19天的血浆半衰期。已知的是HSA的长的血浆半衰期是由与其受体FcRn的相互作用介导的,然而,在HSA的长的半衰期背后的确切机制的理解或知识对于本发明而言不是至关重要的。

[0048] 因为根据本发明的白蛋白蛋白质的实例可以是提及的人血清白蛋白(例如,AAA98797或P02768-1,SEQ ID NO:2(成熟)、SEQ ID NO:4(不成熟)),灵长类血清白蛋白(例如黑猩猩血清白蛋白(例如,预计序列XP_517233.2SEQ ID NO:5)、大猩猩血清白蛋白或猕猴血清白蛋白(例如NP_001182578,SEQ ID NO:6)),啮齿类血清白蛋白(例如仓鼠血清白蛋白(例如A6YF56,SEQ ID NO:7)、豚鼠血清白蛋白(例如Q6WDN9-1,SEQ ID NO:8)、小鼠血清白蛋白(例如AAH49971或P07724-1型式3,SEQ ID NO:9)以及大鼠血清白蛋白(例如,AAH85359或P02770-1型式2,SEQ ID NO:10)),牛(bovine)血清白蛋白(例如,牛(cow)血清白蛋白P02769-1,SEQ ID NO:11),马(equine)血清白蛋白如马(horse)血清白蛋白(例如P35747-1,SEQ ID NO:12)或驴血清白蛋白(例如Q5XLE4-1,SEQ ID NO:13),兔血清白蛋白(例如P49065-1型式2,SEQ ID NO:14),山羊血清白蛋白(例如ACF10391,SEQ ID NO:15),绵

羊血清白蛋白(例如,P14639-1,SEQ ID NO:16),犬血清白蛋白(例如P49822-1,SEQ ID NO:17),鸡血清白蛋白(例如P19121-1型式2,SEQ ID NO:18)以及猪血清白蛋白(例如P08835-1型式2,SEQ ID NO:19)或具有与这样一种白蛋白至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或至少99%的氨基酸一致性的多肽。亲本或参照白蛋白可以是人工变体,例如HSA K573P(SEQ ID NO:3)或嵌合白蛋白(例如,HSA的N-端和猕猴属白蛋白的C-端(SEQ ID NO:20),HSA的N-端和小鼠白蛋白的C-端(SEQ ID NO:21),HSA的N-端和兔白蛋白的C-端(SEQ ID NO:22),HSA的N-端和绵羊白蛋白的C-端(SEQ ID NO:23)。

[0049] 也被包含在本申请的范围内的白蛋白的其他实例包括卵白蛋白(例如P01012.pro:鸡卵白蛋白;073860.pro:火鸡卵白蛋白)。

[0050] 如在SEQ ID NO:2中所披露的HSA或其任何天然存在的等位体是根据本发明的优选白蛋白(亲本白蛋白)。HSA是由585个氨基酸残基构成的蛋白质,并且具有67kDa的分子量。在其处于天然形式时它未被糖基化。本领域的技术人员将理解具有与HSA基本相同特性的但与SEQ ID NO:2相比具有一个或多个(若干个)氨基酸改变的天然等位体可以存在,并且诸位发明人还考虑了此类天然等位体作为根据本发明的亲本白蛋白的用途。

[0051] 亲本白蛋白、其片段、或含有根据本发明的白蛋白或其片段的融合多肽的白蛋白部分优选具有与SEQ ID NO:2所示的HSA的序列至少60%、优选至少70%、优选至少80%、优选至少85%、优选至少86%、优选至少87%、优选至少88%、优选至少89%、优选至少90%、优选至少91%、优选至少92%、优选至少93%、优选至少94%、优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%并且最优选至少99%的序列一致性。优选的是亲本白蛋白维持白蛋白的主要特性的至少一个或与白蛋白如HSA类似的三级结构。序列一致性可以是就SEQ ID NO:2全长而言的或就包含一个片段如SEQ ID NO:2的一个或多个(若干个)结构域或由其组成的分子而言的,该分子例如包含结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:27)、包含结构域II和结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:25)、包含结构域I和结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:24)、包含两个拷贝的结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:26)、包含三个拷贝的结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:28)、或者包含结构域I和两个拷贝的结构域III或由其组成的分子(例如SEQ ID NO:29)。

[0052] 亲本优选包括SEQ ID NO:4(HSA的非成熟序列)或SEQ ID NO:2(HSA的成熟序列)的氨基酸序列或由其组成。

[0053] 在另一个实施例中,该亲本是SEQ ID NO:2的成熟多肽的一个等位基因变体。

[0054] 亲本白蛋白可以由一种多核苷酸编码,该多核苷酸在非常低严谨度条件、低严谨度条件、中严谨度条件、中-高严谨度条件、高严谨度条件或非常高严谨度条件下与(i) SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列、或者(ii) (i)的全长互补链杂交(J. 萨拉布鲁克(Sambrook)、E.F. 弗里奇(Fritsch)以及T. 马尼亚蒂斯(Maniatis),1989,《分子克隆实验指南》(Molecular Cloning:A Laboratory Manual),第二版,冷泉港(Cold Spring Harbor),纽约)。

[0055] 可以使用SEQ ID NO:1的多核苷酸或其子序列、连同SEQ ID NO:2的氨基酸序列或其片段来设计核酸探针以根据本领域熟知的方法来鉴别并克隆对来自不同属或种的菌株

的亲本进行编码的DNA。具体而言,这类探针可以用于按照标准DNA印迹程序与感兴趣的属或种的基因组或cDNA杂交,以便鉴定并分离其中的相应基因。这类探针可以明显短于完整序列,但是长度应为至少14,例如至少25、至少35、或至少70个核苷酸。优选地,该核酸探针的长度为至少100个核苷酸,例如长度为至少200个核苷酸、至少300个核苷酸、至少400个核苷酸、至少500个核苷酸、至少600个核苷酸、至少700个核苷酸、至少800个核苷酸、或至少900个核苷酸。DNA和RNA探针都可使用。典型地将探针进行标记(例如,用³²P、³H、³⁵S、生物素、或抗生物素蛋白),以检测相应的基因。本发明涵盖此类探针。

[0056] 可以针对与上文所述的探针杂交并编码一个亲本的DNA来筛选由这类其他生物制备的基因组DNA或cDNA文库。可通过琼脂糖或聚丙烯酰胺凝胶电泳、或其他分离技术分离其他生物的基因组或其他DNA。可将来自文库的DNA或分离的DNA转移到并固定在硝酸纤维素或其他适合的载体材料上。为鉴定与SEQ ID NO:1或其子序列同源的克隆或DNA,在DNA印迹法中使用载体材料。

[0057] 为了本发明的目的,杂交指示多核苷酸与对应于SEQ ID NO:1中所示的多核苷酸、其互补链或其子序列的标记核酸探针在低严谨度条件至非常高严谨度条件下杂交。可以使用例如X-射线胶片或本领域已知的任何其他检测手段来检测该探针所杂交的分子。

[0058] 核酸探针可以包括SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列即SEQ ID NO:1的核苷酸1至1785,或由其组成。核酸探针可以包括编码SEQ ID NO:2的多肽或其一个片段的多核苷酸或由其组成。

[0059] 对于长度为至少100个核苷酸的长探针而言,非常低至非常高严谨度条件定义为最佳地按照标准DNA印迹程序,在42℃下在5X SSPE、0.3% SDS、200微克/ml剪切并变性的鲑鱼精子DNA中,以及对于非常低和低严谨度在25%甲酰胺中,对于中和中-高严谨度在35%甲酰胺中,或对于高和非常高严谨度在50%甲酰胺中预杂交和杂交12至24小时。将载体材料最终使用2XSSC、0.2% SDS在45℃(非常低严谨度)、50℃(低严谨度)、55℃(中严谨度)、60℃(中-高严谨度)、65℃(高严谨度)、或70℃(非常高严谨度)洗涤三次,每次持续15分钟。

[0060] 对于长度为大约15个核苷酸至大约70个核苷酸的短探针而言,严谨度条件被定义为最佳地按照标准DNA印迹程序,在使用根据博尔顿(Bolton)和麦卡锡(McCarthy)(1962,美国科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 48:1390)的计算法所计算的 T_m 以下大约5℃至大约10℃,在每毫升0.9M NaCl、0.09M Tris-HCl pH7.6、6mM EDTA、0.5% NP-40、1X登哈特(Denhardt)溶液、1mM焦磷酸钠、1mM磷酸二氢钠、0.1mM ATP和0.2mg酵母RNA中预杂交和杂交12至24小时。最后将载体材料在计算的 T_m 以下5℃至10℃,在6X SSC加0.1% SDS中洗涤1次持续15分钟并且使用6X SSC洗涤2次,每次15分钟。

[0061] 该亲本可以由一种多核苷酸编码,该多核苷酸与SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列具有至少60%、例如至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%的序列一致性,该成熟多肽编码序列对能够发挥白蛋白功能的多肽进行编码。在一个实施例中,该亲本是由包含SEQ ID NO:1或由其组成的多肽编码的。

[0062] 白蛋白部分:包含根据本发明的白蛋白变体或其片段的融合多肽、轭合物、缔合物、纳米颗粒或组合物的白蛋白部分可以称为‘白蛋白部分’或‘白蛋白组分’。根据本发明的多肽可以包括白蛋白部分或由其组成。

[0063] FcRn和shFcRn:术语“FcRn”意指人类新生儿Fc受体(FcRn)。shFcRn是FcRn的可溶性重组形式。hFcRn是SEQ ID NO:30(主要组织相容性复合体I类样Fc受体的截短的重链(FCGRT))与SEQ ID NO:31(β -2-微球蛋白)的异二聚体。SEQ ID NO:30和31一起形成hFcRn。

[0064] 分离的变体:术语“分离的变体”意指由人工修饰的并且与至少一种与其天然一起存在的组分完全或部分分离的变体。术语“分离的变体”意指在自然界中不存在的一种形式或环境中的一种变体。分离的物质的非限制性实例包括(1)任何非天然存在的变体,(2)至少部分地从与其天然缔合的天然存在的组分中的一个或多个(若干个)或全部中去除的任何变体;(3)通过相对于衍生出它的多肽进行人工修饰的任何变体(例如如在自然界中发现的衍生出它的多肽);或(4)通过相对于与其天然缔合的其他组分而增加变体的量来修饰的任何变体(例如,编码该物质的基因的多重拷贝;使用比与编码该物质的基因天然缔合的启动子更强的启动子)。分离的变体可以存在于发酵液样品中。变体可以是至少1%纯的,例如至少5%纯的、至少10%纯的、至少20%纯的、至少40%纯的、至少60%纯的、至少80%纯的、以及至少90%纯的,如通过SDS-PAGE或GP-HPLC确定的。

[0065] 基本上纯的变体:术语“基本上纯的变体”意指包含按重量计至多10%、至多8%、至多6%、至多5%、至多4%、至多3%、至多2%、至多1%、以及至多0.5%的其他多肽材料的制剂,这些其他多肽材料是与其天然或重组地相关的。优选地,该变体按存在于制剂中的总多肽材料的重量计是至少92%纯的,例如至少94%纯的、至少95%纯的、至少96%纯的、至少97%纯的、至少98%纯的、至少99%纯的、至少99.5%纯的、以及100%纯的。可以通过SDS-PAGE或GP-HPLC确定纯度。本发明的这些变体优选地处于一种基本上纯的形式。这可例如通过用熟知的重组方法和纯化方法来制备该变体来完成。

[0066] 成熟多肽:术语“成熟多肽”意指在翻译和任何翻译后修饰(例如N-端加工、C-端截短、糖基化、磷酸化等)之后处于其最终形式的多肽。成熟多肽可以是SEQ ID NO:2的氨基酸1至585,例如具有根据本发明的改变,和/或包括任何翻译后修饰。

[0067] 成熟多肽编码序列:术语“成熟多肽编码序列”意指编码一种成熟白蛋白多肽的一种多核苷酸。成熟多肽编码序列可以是SEQ ID NO:1的核苷酸1至1758,例如,包含编码根据本发明的变体所需要的核苷酸。

[0068] 序列一致性:两个氨基酸序列之间或两个核苷酸序列之间的相关性由参数“序列一致性”描述。

[0069] 出于本发明的目的,使用尼德曼-翁施(Needleman-Wunsch)算法(尼德曼&翁施,1970,《分子生物学杂志》(J.Mol.Biol.) 48:443-453)来确定两个氨基酸序列之间的序列一致性程度,该算法如EMBOSS软件包(EMBOSS:欧洲分子生物学开放软件套件(The European Molecular Biology Open Software Suite),赖斯(Rice)等人,2000,《遗传学趋势》(Trends Genet.) 16:276-277)(优选3.0.0版或更新版本,更优选5.0.0版或更新版本)的尼德尔(Needle)程序所实施的。所使用的这些任选参数是空位开放罚分10、空位延伸罚分0.5,及EBLOSUM62(BLOSUM62的EMBOSS版本)取代矩阵。尼德尔标注的“最长的一致性”的输出(使用-非简化选项获得)被用作百分比一致性,并且如下计算:

[0070] $(\text{一致的残基} \times 100) / (\text{比对长度} - \text{比对中的空位总数})$

[0071] 出于本发明的目的,使用尼德曼-翁施算法(尼德曼(Needleman)和翁施(Wunsch),1970,见上文)来确定两个脱氧核糖核苷酸序列之间的序列一致性的程度,如在EMBOSS软件

包 (EMBOSS: 欧洲分子生物学开放软件套件 (The European Molecular Biology Open Software Suite), 赖斯 (Rice) 等人, 2000, 见上文) (优选 3.0.0 版或更新版本, 更优选 5.0.0 版或更新版本) 的尼德尔程序中所实施的。使用的任选参数是空位开放罚分 10, 空位延伸罚分 0.5 及 EDNAFULL (NCBI NUC4.4 的 EMBOSS 版本) 取代矩阵。尼德尔标注的“最长的一致性”的输出 (使用 -非简化选项获得) 被用作百分比一致性, 并且如下计算:

[0072] $(\text{一致的脱氧核糖核苷酸} \times 100) / (\text{比对长度} - \text{比对中的空位总数})$

[0073] 片段: 术语“片段”意指其中一个或多个 (若干个) 氨基酸从白蛋白和/或已保留了结合至 FcRn 的能力的白蛋白内部区域的氨基和/或羧基端缺失的多肽。片段可以由一个从 HSA 衍生的未中断的序列组成, 或者它可以包括两个或更多个 (若干个) 从 HSA 衍生的序列。根据本发明的片段具有的大小为大于大约 20 个氨基酸残基, 优选大于 30 个氨基酸残基, 更优选大于 40 个氨基酸残基, 更优选大于 50 个氨基酸残基, 更优选大于 75 个氨基酸残基, 更优选大于 100 个氨基酸残基, 更优选大于 200 个氨基酸残基, 更优选大于 300 个氨基酸残基, 甚至更优选大于 400 个氨基酸残基, 并且最优选大于 500 个氨基酸残基。一个片段可以包括一个或多个白蛋白结构域或由其组成, 例如 DI+DII、DI+DIII、DII+DIII、DIII+DIII、DI+DIII+DIII、DIII+DIII+DIII, 或具有此类结构域或结构域的組合的片段。

[0074] 结构域 I、II 和 III 可以参照 HSA (SEQ ID NO: 2) 来定义。例如, HSA 结构域 I 可以包括 SEQ ID NO: 2 的氨基酸 1 至 194 (± 1 至 15 个氨基酸) 或由其组成, HSA 结构域 II 可以包括 SEQ ID NO: 2 的氨基酸 192 (± 1 至 15 个氨基酸) 至 387 (± 1 至 15 个氨基酸) 或由其组成, 并且结构域 III 可以包括 SEQ ID NO: 2 的氨基酸残基 381 (± 1 至 15 个氨基酸) 至 585 (± 1 至 15 个氨基酸) 或由其组成。“ ± 1 至 15 个氨基酸”意指残基数目可以到所指定氨基酸位置的 C-端和/或到 N-端偏离 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 个氨基酸。结构域 I、II 和 III 的实例由多卡尔 (Dockal) 等人 (《生物化学杂志》, 1999, 274 卷 (41): 29303-29310) 以及凯尔森 (Kjeldsen) 等人 (《蛋白质表达与纯化》(Protein Expression and Purification), 1998, 13 卷: 163-169) 描述, 并且如以下列表所示。

	参照 SEQ ID NO: 2 的 HSA 结构域 I、II 和 III 的氨基酸残基	多卡尔等人	凯尔森等人
[0075]	结构域 I	1 至 197	1 至 192
	结构域 II	189 至 385	193 至 382
	结构域 III	381 至 585	383 至 585

[0076] 本领域的技术人员可以通过与 HSA 进行的氨基酸序列比对来鉴别非人类白蛋白中的结构域 I、II 和 III, 例如使用尼德曼-翁施 (Needleman-Wunsch) 算法 (尼德曼和翁施, 1970, 《分子生物学杂志》(J. Mol. Biol.) 48: 443-453), 该算法如 EMBOSS 软件包 (EMBOSS: 欧洲分子生物学开放软件套件 (The European Molecular Biology Open Software Suite), 赖斯 (Rice) 等人, 2000, 《遗传学趋势》(Trends Genet.) 16: 276-277) (优选 3.0.0 版或更新版本, 更优选 5.0.0 版或更新版本) 的尼德尔程序所实施的。所使用的这些任选参数是空位开放罚分 10、空位延伸罚分 0.5, 及 EBLOSUM62 (BLOSUM62 的 EMBOSS 版本) 取代矩阵。其他合适的软件包括 MUSCLE (通过对数预期的多重序列比较 (Multiple sequence comparison by log-expectation), 罗伯特 (Robert) C. 埃德加 (Edgar), 3.6 版本, <http://www.drive5.com/muscle>; 埃德加 (Edgar) (2004) 《核酸研究》(Nucleic Acids Research) 32 (5), 1792-97 以及

埃德加(Edgar) (2004)《BMC生物信息学》,5(1):113),可以使用缺省设置,如在用户指南中所述的(3.6版本,2005年9月)。MUSCLE的高于3.6的版本也可以用于本发明的任何方面。合适的比对的实例提供于图1和图2中。

[0077] 优选的是结构域具有与HSA (SEQ ID NO:2) 的结构域I、II或III至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%的一致性或100%的一致性。

[0078] 等位基因变体:术语“等位基因变体”意指占用同一染色体位点的一种基因的两个或更多个(若干个)替代形式中的任一种。等位基因变异由突变天然产生,并且可以导致群体内的多态性。基因突变可以是静默的(在所编码的多肽中没有改变)或可编码具有改变的氨基酸序列的多肽。多肽的等位基因变体是由基因的等位基因变体编码的多肽。

[0079] 编码序列:术语“编码序列”意指直接指明其翻译的多肽产物的氨基酸序列的多核苷酸。编码序列的边界一般由开放阅读框架决定,该开放阅读框架通常以ATG起始密码子或替代性起始密码子(例如GTG和TTG)开始,并且以终止密码子(例如TAA、TAG、和TGA)结束。编码序列可以是DNA、cDNA、合成或重组的多核苷酸。

[0080] cDNA:术语“cDNA”意指可以通过从成熟的剪接的mRNA分子逆转录制备的DNA分子,该mRNA分子是从真核细胞中获得。cDNA缺少可存在于相应基因组DNA中的内含子序列。早先的初始RNA转录本是mRNA的前体,其在呈现为成熟的剪接的mRNA之前要经一系列的步骤进行加工,包括剪接。

[0081] 核酸构建体:术语“核酸构建体”是指从天然存在的基因中分离的、或以自然中不会另外出现的方式被修饰成包含核酸区段的、或合成的单链或双链的核酸分子。当核酸构建体含有表达本发明编码序列所需要的控制序列时,术语核酸构建体与术语“表达盒”含义相同。

[0082] 控制序列:术语“控制序列”意指为编码本发明的一种变体的一种多核苷酸的表达所需的所有组分(例如核酸序列)。每个控制序列对于编码该变体的多核苷酸来说可以是原生的(即,来自相同基因)或外源的(即,来自不同基因),或相对于彼此是原生的或外源的。此类控制序列包括但不限于前导序列、聚腺苷酸化序列、前肽序列、启动子、信号肽序列、以及转录终止子。至少,控制序列包括启动子,以及转录和翻译终止信号。出于引入有利于将这些控制序列连接进编码一种变体的多核苷酸的编码区中的特异性限制酶切位点的目的,这些控制序列可以提供有多个接头。

[0083] 可操作地连接:术语“可操作地连接”意指如下构造,其中控制序列相对于多核苷酸的编码序列安置在适当位置,这样使得控制序列指导编码序列的表达。

[0084] 表达:术语“表达”包括涉及变体产生的任何步骤,包括但不限于:转录、转录后修饰、翻译、翻译后修饰、以及分泌。

[0085] 表达载体:术语“表达载体”意指一种直链或环状DNA分子,该分子包括编码一种变体的一种多核苷酸并且可操作地连接至提供用于其表达的另外的核苷酸(例如控制序列)。

[0086] 宿主细胞:术语“宿主细胞”意指易于用包括本发明的一种多核苷酸的一种核酸构建体或表达载体进行转化、转染、转导和/或其他过程的任何细胞类型。术语“宿主细胞”涵盖由于复制期间发生的突变而与亲本细胞不同的亲本细胞的任何后代。

[0087] 血浆半衰期:理想地血浆半衰期是在合适的个体中体内确定的。然而,由于那是费时并昂贵的并且不可避免地存在与在动物或人类中做实验相关的道德问题,所希望的是使

用体外测定来确定血浆半衰期是否是预期的或减少的。已知的是白蛋白与其受体FcRn的结合对于血浆半衰期是重要的,并且在受体结合与血浆半衰期之间的相关性是白蛋白与其受体亲和力越高导致血浆半衰期越长。因此,对于本发明,白蛋白与FcRn的较高的亲和力被认为指示增加的血浆半衰期,并且白蛋白与其受体的较低的亲和力被认为指示减少的血浆半衰期。

[0088] 在本申请和权利要求书中,使用术语亲和力和表述“更强”或“更弱”来描述白蛋白与其受体FcRn的结合。因此,应理解与HSA相比,对FcRn具有更高亲和力的分子被认为与HSA相比与FcRn的结合更强,并且与HSA相比,对FcRn具有更低亲和力的分子被认为与HSA相比与FcRn的结合更弱。

[0089] 术语“更长的血浆半衰期”或“更短的血浆半衰期”以及类似的表述被理解为相对于相应的亲本或参照或相应的白蛋白分子的关系。因此,关于本发明的变体白蛋白而言更长的血浆半衰期意指与除了在此所述的一个或多个改变(例如,在SEQ ID NO:2中,例如在结构域I中的一个或多个(若干个)位置处,以及在结构域III中的一个或多个(若干个)位置处)之外具有相同序列的相应白蛋白相比,该变体具有更长的血浆半衰期。

[0090] 参照物:参照物是白蛋白变体、融合物、轭合物、组合物、缔合物或纳米颗粒与其进行比较的白蛋白、融合物、轭合物、组合物、缔合物或纳米颗粒。参照物可以包括全长白蛋白(例如HSA或其天然等位体)或其片段,或者由它们组成。参照物还可以称为白蛋白变体、融合物、轭合物、组合物、缔合物或纳米颗粒与其进行比较的“相应的”白蛋白、融合物、轭合物、组合物、缔合物或纳米颗粒。参照物可以包括HSA(SEQ ID NO:2)或其片段、融合物、轭合物、缔合物、纳米颗粒或微粒,或者由它们组成。优选地,除了白蛋白部分以外,该参照物与根据本发明(“正研究的”)的多肽、融合多肽、轭合物、组合物、缔合物、纳米颗粒或微粒是相同的。优选地,该参照物的白蛋白部分包括白蛋白(例如HSA,SEQ ID NO:2)或其片段,或者由它们组成。参照物的白蛋白部分的氨基酸序列可以比根据本发明的多肽、融合多肽、轭合物、组合物、缔合物、纳米颗粒或微粒的白蛋白部分的氨基酸序列在长度上更长、更短或优选相同(±1至15个氨基酸)。

[0091] 等同的氨基酸位置:贯穿本说明书,氨基酸位置是相对于全长成熟人血清白蛋白(即,没有前导序列,SEQ ID NO:2)来限定的。然而,技术人员理解本发明还涉及非人类白蛋白的变体,例如在此披露的那些,和/或人类白蛋白或非人类白蛋白的片段。可以通过使用成对(例如ClustalW)或多重(例如MUSCLE)比对来比较氨基酸序列从而鉴别在人血清白蛋白片段中、在动物白蛋白中以及在其片段、融合物和其他衍生物或变体中的等同位置。例如,图1显示等同于全长人血清白蛋白的500、550和573的位置是易于在人血清白蛋白的片段中以及在其他物种的白蛋白中鉴别的。位置500、550和573是由箭头指示。进一步的细节提供于下表中。

[0092] 鉴别在HSA、动物白蛋白和白蛋白片段中的等同位置的实例

[0093]	生物体（蛋白质 登录号）	白蛋白			等同于人血清白蛋白（天 然氨基酸）的位置：		
		全长或片 段	片段细节	成熟蛋白质的全长	500 （K）	550 （D）	573 （K）
	智人 （AAA98797）	全长	-	585	500 （K）	550 （D）	573 （K）
	智人	片段	DI, DIII	399	314 （K）	364 （D）	387 （K）
	智人	片段	DI, DIII	403	318 （K）	368 （D）	391 （K）
	恒河猴 （ NP_001182578 ）	全长	-	584	500 （K）	550 （N）	573 （P）
	褐家鼠 （AAH85359）	全长	-	584	500 （K）	550 （D）	573 （P）
小家鼠 （AAH49971）	全长	-	584	500 （K）	550 （D）	573 （P）	

[0094] 图1是通过MUSCLE使用包括以ClustalW1.81格式输出的缺省参数而生成的。将原始输出数据使用BoxShade3.21进行遮掩 (shade) (http://www.ch.embnet.org/software/BOX_form.html), 使用输出格式:RTF_new; 字体大小:10; 一致行 (consensus line): 无一致行; 序列分数 (必须服从遮掩): 0.5; 输入序列格式:ALN。因此, 贯穿本说明书, 在人血清白蛋白中限定的氨基酸位置还适用于人血清白蛋白的片段、衍生物或变体以及融合物, 来自其他物种的动物以及其片段和融合物中的等同位置。此类等同位置可以具有 (i) 在其天然蛋白质中的不同的残基数和/或 (ii) 在其天然蛋白质中不同的天然氨基酸。

[0095] 同样, 图2显示等同位置可以被鉴别为参照SEQ ID NO:2 (HSA) 的白蛋白的片段 (例如, 结构域)。

[0096] 变体命名惯例

[0097] 出于本发明的目的, 将SEQ ID NO:2中披露的成熟多肽用以确定另一种白蛋白中的对应的氨基酸残基。将另一种白蛋白的氨基酸序列与SEQ ID NO:2中披露的成熟多肽比对, 并且基于该比对, 使用如EMBOSS软件包 (EMBOSS: 欧洲分子生物学开发软件套件, 赖斯等人, 2000, 《遗传学趋势》16:276-277) (优选版本3.0.0或更新版本, 更优选版本5.0.0或更新版本) 的尼德尔程序所实施的尼德曼-翁施算法 (尼德曼和翁施, 1970, 《分子生物学杂志》48:443-453) 确定与SEQ ID NO:2中所披露的成熟多肽的任何氨基酸残基相对应的氨基酸位置号。

[0098] 可以通过使用一种合适的计算机程序、使用其对应缺省参数比对多个多肽序列来确定或确认在另一种白蛋白中的相应氨基酸残基的鉴别, 所述计算机程序包括但不限于“ClustalW” (拉金 (Larkin) 等人, 2007, 《生物信息学》23:2947-2948), MUSCLE (通过对数预期的多重序列比较; 版本3.5或更新版本; 埃德加 (Edgar), 2004, 《核酸研究》(Nucleic Acids Research) 32:1792-1797)、MAFFT (版本6.857或更新版本; 加藤 (Katoh) 和库马 (Kuma), 2002, 《核酸研究》30:3059-3066; 加藤等人, 2005, 《核酸研究》33:511-518; 加藤和都 (Toh), 2007, 《生物信息学》23:372-374; 加藤等人, 2009, 《分子生物学方法》(Methods in

Molecular Biology) 537:39-64;加藤和都,2010,《生物信息学》26:1899-1900)、以及采用 ClustalW(1.83或更新版本;汤姆斯 (Thompson) 等人,1994,《核酸研究》22:4673-4680) 的 EMBOSS EMMA。

[0099] 当其他多肽(或蛋白质)与SEQ ID NO:2的成熟多肽相背离使得传统的基于序列的比较方法不能检测其相互关系时(林达尔 (Lindahl) 和埃洛弗松 (Elofsson),2000,《分子生物学杂志》295:613-615),可应用其他成对序列比较算法。在基于序列的搜索中的更大灵敏度可以使用搜索程序来获得,这些搜索程序利用多肽家族的概率表示(谱)来搜索数据库。例如,PSI-BLAST程序通过迭代数据库搜索过程来产生多个谱,并且能够检测远距离同源物(阿特休尔 (Atschul) 等人,1997,《核酸研究》25:3389-3402)。如果多肽的家族或超家族在蛋白结构数据库中具有一个或多个(若干个)代表,则可以实现甚至更大的灵敏度。程序如GenTHREADER(琼斯 (Jones),1999,《分子生物学杂志》287:797-815;麦古芬 (McGuffin) 和琼斯,2003,《生物信息学》19:874-881) 利用来自不同来源(PSI-BLAST、二级结构预测、结构比对谱、以及溶剂化势)的信息作为预测查询序列的结构折叠的神经网络的输入。类似地,高夫 (Gough) 等人,2000,《分子生物学杂志》313:903-919的方法可以用于比对未知结构的序列与存在于SCOP数据库中的超家族模型。这些比对进而可以用于产生多肽的同源性模型,并且使用出于该目的而开发的多种工具可以评定这类模型的准确度。

[0100] 对于已知结构的蛋白,若干工具和资源可用于检索并产生结构比对。例如,蛋白的SCOP超家族已经在结构上进行比对,并且那些比对是可访问的并且可下载的。可以使用多种算法如距离比对矩阵(奥尔姆 (Holm) 和桑德 (Sander),1998,《蛋白质》(Proteins) 33:88-96) 或者组合延伸(山的亚罗夫 (Shindyalov) 和伯恩 (Bourne),1998,《蛋白质工程》11:739-747) 比对两种或更多种蛋白质结构,并且这些算法的实施可以另外用于查询具有感兴趣结构的结构数据库,以便发现可能的结构同源物(例如,奥尔姆和帕克 (Park),2000,《生物信息学》16:566-567)。

[0101] 在描述本发明的白蛋白变体中,以下所述的命名法适于方便参考。使用公认的IUPAC单字母或三字母氨基酸缩写。术语‘点突变’和/或‘改变’包括缺失、插入和取代。

[0102] 取代。对于氨基酸取代,使用以下命名法:原始氨基酸、位置、取代的氨基酸。因此,例如在位置226处的苏氨酸被丙氨酸取代表示为“Thr226Ala”或者“T226A”。多重突变(或改变)由加号(“+”)分开,例如“Gly205Arg+Ser411Phe”或“G205R+S411F”代表分别在位置205和位置411处甘氨酸(G)被精氨酸(R)取代,并且丝氨酸(S)被苯丙氨酸(F)取代。图中还使用(“/”)例如“E492T/N503D”,这应该被视为与(“+”)是可互换的。

[0103] 缺失。对于氨基酸缺失,使用以下命名法:原始氨基酸、位置*。因此,在位置195处的甘氨酸缺失表示为“Gly195*”或者“G195*”。多重缺失通过加号(“+”)分开,例如,“Gly195*+Ser411*”或“G195*+S411*”。

[0104] 插入。如上所披露的,插入可以是在占据一个位置的氨基酸(‘指定(或原始)氨基酸’,‘X’)的N-侧(‘上游’,‘X-1’)或C-侧(‘下游’,‘X+1’)。

[0105] 对于向原始氨基酸(‘X’)的C-侧(‘下游’,‘X+1’)的氨基酸插入,使用以下命名法:原始氨基酸、位置、原始氨基酸、插入的氨基酸。因此,在位置195处的甘氨酸之后插入赖氨酸被表示为“Gly195GlyLys”或者“G195GK”。多重氨基酸的插入被表示为[原始氨基酸、位置、原始氨基酸、插入的氨基酸#1、插入的氨基酸#2;等]。例如,在位置195处的甘氨酸之后

插入赖氨酸和丙氨酸被表示为“Gly195GlyLysAla”或“G195GKA”。

[0106] 在这类情况下,通过将小写字母添加至在所插入的一个或多个氨基酸残基之前的氨基酸残基的位置编号中来对所插入的一个或多个氨基酸残基进行编号。在以上实例中,该序列因此将是:

[0107]	亲本:	变体:
	195	195 195a 195b
	G	G-K-A

[0108] 对于向原始氨基酸(X)的N-侧(‘上游’,‘X-1’)的氨基酸插入,使用以下命名法:原始氨基酸、位置、插入的氨基酸、原始氨基酸。因此,在位置195处的甘氨酸(G)之前插入赖氨酸(K)被表示为“Gly195LysGly”或者“G195KG”。多重氨基酸的插入被表示为[原始氨基酸、位置、插入的氨基酸#1、插入的氨基酸#2;等,原始氨基酸]。例如,在位置195处的甘氨酸之前插入赖氨酸(K)和丙氨酸(A)被表示为“Gly195LysAlaGly”或“G195KAG”。在这类情况下,通过将具有角分符号的小写字母添加至在所插入的一个或多个氨基酸残基之后的氨基酸残基的位置编号中来对所插入的一个或多个氨基酸残基进行编号。在以上实例中,该序列因此将是:

[0109]	亲本:	变体:
	195	195a’ 195b’ 195
	G	K-A-G

[0110] 多重改变。包含多重改变的变体由加号(“+”)分开,例如“Arg170Tyr+Gly195Glu”或“R170Y+G195E”代表在位置170和位置195处的精氨酸和甘氨酸分别被酪氨酸和谷氨酸取代。

[0111] 不同的改变(例如取代)。在可以在一个位置处引入不同改变(例如取代)的情况下,这些不同的改变(例如取代)由逗号分开,例如“Arg170Tyr,Glu”代表在位置170处的精氨酸被酪氨酸或谷氨酸取代。因此,“Tyr167Gly,Ala+Arg170Gly,Ala”表示以下变体:

[0112] “Tyr167Gly+Arg170Gly”、“Tyr167Gly+Arg170Ala”、“Tyr167Ala+Arg170Gly”、以及“Tyr167Ala+Arg170Ala”。

[0113] 发明详细说明

[0114] 本发明涉及白蛋白变体,这些白蛋白变体包含SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域I中位置处的改变以及结构域III中位置处的改变,或者其他白蛋白或其片段的等同位置处的改变。

[0115] 变体

[0116] 本发明的第一方面提供了是亲本白蛋白的变体白蛋白或其片段的多肽、或者包含变体白蛋白或其片段的融合多肽,包含在白蛋白(例如HSA(SEQ ID NO:2))的结构域I中的一个或多个(若干个)改变、以及在白蛋白(例如HSA(SEQ ID NO:2))的结构域III中的一个或多个(若干个)改变。

[0117] 优选的是亲本白蛋白和/或变体白蛋白包括以下项或由以下项组成:

[0118] (a) 与SEQ ID NO:2的成熟多肽具有至少60%序列一致性的一种多肽;

[0119] (b) 由在低严谨度条件下与(i) SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列、或者(ii) (i)的全长互补体杂交的一种多核苷酸编码的一种多肽;

[0120] (c) 由与SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列具有至少60%一致性的一种多核苷酸编码的一种多肽;和/或

[0121] (d) SEQ ID NO:2的成熟多肽的一个片段。

[0122] 白蛋白变体或其片段、或者包含白蛋白或其片段的融合多肽包括:在SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域I中位置处的一个或多个(若干个)改变例如取代、缺失或插入,以及在结构域III中位置处的一个或多个(若干个)改变例如取代、缺失或插入,或者在其他白蛋白或其变体或片段的等同位置处的改变。除了在此所述的改变之外,还可以引入终止密码子,并且是在位置574处或更下游处(例如,在SEQ ID NO:2中,它被引入在位置574至585)引入。

[0123] 根据本发明的变体白蛋白、其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽的白蛋白部分大体上具有与SEQ ID NO:2所示的HSA的序列至少60%、优选至少70%、优选至少80%、优选至少85%、优选至少90%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%并且最优选至少99%的序列一致性。该变体具有与SEQ ID NO:2的少于100%的一致性。

[0124] 根据本发明的变体白蛋白、其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽的白蛋白部分大体上具有与亲本白蛋白的序列至少60%、优选至少70%、优选至少80%、优选至少85%、优选至少90%、更优选至少95%、更优选至少96%、更优选至少97%、更优选至少98%并且最优选至少99%的序列一致性。该变体具有与亲本白蛋白的序列少于100%的一致性。

[0125] 在一个方面,相对于SEQ ID NO:2或相对于亲本白蛋白的序列,在本发明的变体中的改变数目是1至20个,例如1至10个和1至5个,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个改变。

[0126] 在结构域I中的一个或多个(若干个)改变可以选自相应于HSA (SEQ ID NO:2) 的78至88(即78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88) 和/或105至120(即105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120) 的位置的位置。在HSA中,位置78至88形成一个环,并且位置105至120形成一个环。因此,在其他白蛋白的等同环中的位置也被包含于本发明中。优选的残基是残基81至85,特别是82和83,以及残基110至114,特别是111和112。

[0127] 在SEQ ID NO:2的位置82(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为Q、D或A,甚至更优选的是成为D或A,并且最优选的是成为A。在SEQ ID NO:2中,在位置82处的天然氨基酸是谷氨酸,因此到谷氨酸的取代不是优选的。

[0128] 在SEQ ID NO:2的位置83(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为N、K或S,甚至更优选的是成为N或K,并且最优选的是成为N。在SEQ ID NO:2中,在位置82处的天然氨基酸是苏氨酸,因此到苏氨酸的取代不是优选的。

[0129] 在SEQ ID NO:2的位置111(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为N、E、Q、D、G或H,甚至更优选的是成为E或Q,并且最优选的是成为E。在SEQ ID NO:2中,在位置111处的天然氨基酸是天冬酰胺,因此到天冬酰胺的取代不是优选的。

[0130] 在SEQ ID NO:2的位置112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是

该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为F、Y或W,甚至更优选的是成为F或Y,并且最优选的是成为F。在SEQ ID NO:2中,在位置112处的天然氨基酸是亮氨酸,因此到亮氨酸的取代不是优选的。

[0131] 在SEQ ID NO:2的位置573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为P、Y、W、H、F、T、I或V,甚至更优选的是成为P、Y或W,并且最优选的是成为P。在SEQ ID NO:2中,在位置573处的天然氨基酸是赖氨酸,因此到赖氨酸的取代不是优选的。

[0132] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82和83(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0133] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82和111(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0134] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0135] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0136] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83和111(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0137] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0138] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0139] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置111和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0140] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置111和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0141] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置112和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0142] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83和111(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0143] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83、112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0144] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0145] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、111和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0146] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、111和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0147] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)

的位置82、112和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0148] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83、111和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0149] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83、111和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0150] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83、112和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0151] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置111、112和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0152] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83、111、和112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0153] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83、111、和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0154] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83、112、和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0155] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、111、112、和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0156] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置83、111、112、和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0157] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置82、83、111、112、和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0158] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置425和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0159] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置505和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0160] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置527和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0161] 白蛋白变体可以包含白蛋白、其变体或片段的SEQ ID NO:2(尤其是SEQ ID NO:2)的位置534和573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处的改变,例如取代。

[0162] 特别优选的白蛋白变体包括取代T83N/N111E(例如SEQ ID NO:32);T83N/N111E/K573P(例如SEQ ID NO:33);T83N/K573P(例如SEQ ID NO:34);T83K/K573P(例如SEQ ID NO:38);E82A/K573P(例如SEQ ID NO:39);L112F/K573P(例如SEQ ID NO:40);E82D/K573P(例如SEQ ID NO:43);P110G/K573P(例如SEQ ID NO:44);N111D/K573P(例如SEQ ID NO:60);N111G/K573P(例如SEQ ID NO:61);N111H/K573P(例如SEQ ID NO:62);E425A/K573P(例如SEQ ID NO:64);E505Q/K573P(例如SEQ ID NO:65);T527M/K573P(例如SEQ ID NO:66);N111E/K573P(例如SEQ ID NO:68);K534V/K573P(例如SEQ ID NO:73);N111Q/K573P(例如SEQ ID NO:74),是参照HSA(SEQ ID NO:2)描述的。其他优选的白蛋白变体包括不是HSA(SEQ ID NO:2)的白蛋白中的等同取代。

[0163] 另外,根据本发明的白蛋白变体可以包括在选自以下的位置处的一个或多个(若干个)改变:HSA(SEQ ID NO:2)的78至88(78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91)和/或105至120(105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120)和/或425、505、510、512、524、527、531、534、569、575或其他白蛋白的等同位置。优选的改变是取代,例如在本发明的第一方面中针对这些位置描述的那些。特别优选的取代包括:D108A(SEQ ID NO:59);D108E(例如SEQ ID NO:70);N109K(例如SEQ ID NO:69);P110G(例如SEQ ID NO:42);N111D(例如SEQ ID NO:46);N111E(例如SEQ ID NO:67);N111G(例如SEQ ID NO:48);N111H(例如SEQ ID NO:49);N111K(例如SEQ ID NO:54);L112F(例如SEQ ID NO:37);E425A(例如SEQ ID NO:63);E425K(例如SEQ ID NO:55);E505Q(例如SEQ ID NO:45);H510D(例如SEQ ID NO:57);D512E(例如SEQ ID NO:50);K524A(例如SEQ ID NO:51);T527A(例如SEQ ID NO:52);T527M(例如SEQ ID NO:47);E531H(例如SEQ ID NO:53);K534V(例如SEQ ID NO:56);A569S(例如SEQ ID NO:58);L575F(例如SEQ ID NO:72);E82A(例如SEQ ID NO:36);E82D(例如SEQ ID NO:41);T83K(例如SEQ ID NO:35);T83N(例如SEQ ID NO:71),是参照HSA(SEQ ID NO:2)描述的。其他优选的包括一个或多个(若干个)改变的白蛋白变体可以包括不是HSA(SEQ ID NO:2)的白蛋白中的等同取代。

[0164] 优选的是,与相应的亲本或参照白蛋白、其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽相比,变体白蛋白、其片段、或包含该变体白蛋白或其片段的融合多肽对FcRn具有改变的结合亲和力和/或具有改变的血浆半衰期和/或对FcRn的改变的结合亲和力。

[0165] 在一个特别优选的实施例中,亲本或参照白蛋白是HSA(SEQ ID NO:2),并且与HSA、相应的片段、或包含HSA或其片段的融合多肽相比,变体白蛋白、其片段、或包含该变体白蛋白或其片段的融合多肽对FcRn具有改变的结合亲和力和/或具有改变的血浆半衰期和/或对FcRn的改变的结合亲和力。

[0166] 在白蛋白和其受体的结合与血浆半衰期之间的相关性已经由诸位发明人基于HSA D494N的天然存在的等位体提出。先前诸位发明人已经分析了该等位体并且发现,与WT HSA对FcRn的亲和力相比,它具有与其受体FcRn的更低的亲和力。

[0167] 另外,已经披露了其天然小鼠FcRn被人类FcRn替换的转基因小鼠具有比正常小鼠更高的血清白蛋白水平(《实验医学杂志》(J Exp Med.) (2003) 197 (3):315-22)。先前诸位发明人已经发现与小鼠FcRn对小鼠血清白蛋白的亲和力相比,人类FcRn具有对小鼠血清白蛋白的更高的亲和力,并且因此,在转基因小鼠中观察到的血清白蛋白的增加相对应于血清白蛋白与其受体之间的更高的亲和力,确认了在白蛋白结合FcRn与血浆半衰期之间的相关性。此外,已经显示在小鼠模型中,很少或不结合至FcRn的白蛋白变体具有减少的半衰期,科那诺娃(Kenanova)等人(2009)《核医学杂志》(J.Nucl.Med.) 50(增刊2):1582)。

[0168] 确定变体白蛋白对FcRn的亲和力是否高于或低于亲本或参照白蛋白的一种方式是使用如下所述的表面等离子共振测定(SPR)。技术人员将理解其他方法可以用于确定变体白蛋白对FcRn的亲和力是否高于或低于亲本或参照白蛋白FcRn的亲和力,例如确定和比较结合常数KD。在第一分子(例如配体)与第二分子(例如受体)之间的结合亲和力(KD)是针对缔合(结合速率, k_a)和解离(解离速率, k_d)的动力学常数的函数,依据 $KD=k_d/k_a$ 。因此,根据本发明,认为具有比对于天然HSA的KD更低的KD的变体白蛋白具有比HSA更高的血浆半衰期,并且认为具有比对于天然HSA的KD更高的KD的变体白蛋白具有比HSA更低的血浆半衰

期。

[0169] 在本发明的一个实施例中,与亲本或参照白蛋白、其片段或包含该亲本或参照白蛋白或其片段的融合多肽的血浆半衰期相比,根据本发明的白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽具有更长的血浆半衰期和/或对FcRn的更强的结合亲和力。

[0170] 在另外一个实施例中,与亲本或参照白蛋白、其片段或包含该亲本或参照白蛋白或其片段的融合多肽的血浆半衰期相比,根据本发明的白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽具有更短的血浆半衰期和/或对FcRn的更弱的结合亲和力。

[0171] 除了在结构域I(例如如在此所述的在环78至88内和/或在环105至120内)和III(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)中的位置处的改变之外,根据本发明的变体白蛋白或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽还可以包含在分子的其他位置中的另外的取代、缺失或插入。此类另外的取代、缺失或插入可以是有用的,以便改变分子的其他特性,例如但不限于改变的糖基化,引入表面的反应性基团如巯基,去除/生成氨甲酰化位点等。

[0172] 可以被改变以提供表面上的反应性残基并且可以有利地应用于本发明的残基已经披露于WO 2010/092135中(通过引用结合在此)中。特别优选的残基包括相应于SEQ ID NO:2中的位置的位置。

[0173] 可以在SEQ ID NO:2中或在其他白蛋白的相应位置中作出改变以便提供表面上的反应性巯基的实例包括相应于SEQ ID NO:2中的以下改变的改变:L585C、D1C、A2C、D562C、A364C、A504C、E505C、T79C、E86C、D129C、D549C、A581C、D121C、E82C、S270C、A578C、L595LC、D1DC、A2AC、D562DC、A364AC、A504AC、E505EC、T79TC、E86EC、D129DC、D549DC、A581AC、A581AC、D121DC、E82EC、S270SC、S579AC、C360*、C316*、C75*、C168*、C558*、C361*、C91*、C124*、C169*和C567*。可替代地,可以将半胱氨酸残基添加至白蛋白的N端或C端。术语‘反应性硫醇’意指和/或包括由Cys提供的尚未通过二硫键与一个半胱氨酸键合的巯基和/或空间上可获得用于结合至一个配伍物例如铈合配伍物的巯基。

[0174] 融合多肽

[0175] 本发明的第二方面涉及融合多肽。因此,根据本发明的白蛋白变体或其片段可以与非白蛋白多肽融合配伍物融合。在原则上融合配伍物可以是任何多肽,但通常优选的是该融合配伍物是一种具有治疗、预防(包括疫苗)、诊断、成像或其他有益特性的多肽。此类特性可以指的是‘药学上有益的特性’。包含白蛋白或其片段的融合多肽在本领域中是已知的。已经发现与单独的未融合的融合配伍物多肽相比,包含白蛋白或其片段以及融合配伍物多肽的此类融合多肽具有更长的血浆半衰期。根据本发明,有可能相比于现有技术的相应融合多肽改变根据本发明的融合多肽的血浆半衰期。‘改变’包括增加血浆半衰期和减少血浆半衰期两者。增加血浆半衰期是优选的。本发明允许将半衰期定制到一个所希望的期限。

[0176] 一种或多种(若干种)治疗的、预防(包括疫苗)的、诊断的、成像的或其他有益的可以融合至白蛋白的N-端、C-端,插入到白蛋白结构中的环中,或其任何组合。它可以包括或不包括将融合多肽的不同组分分离的接头序列。

[0177] 与白蛋白或其片段的融合物相关的传授在本领域中是已知的,并且技术人员将理

解此类传授也可以适用于本发明。WO 2001/79271 A(特别是第9页和/或表1)、WO 2003/59934(特别是表1)、WO 03/060071(特别是表1)和WO 01/079480(特别是表1)(各自通过引用以其全文结合于此)还包含可以融合至白蛋白或其片段的治疗的、预防的(包括疫苗)、诊断的、成像的或其他有益的多肽的实例,并且这些实例也适用于本发明。

[0178] 对于本发明的第二方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0179] 多核苷酸

[0180] 本发明的第三方面涉及对本发明的变体或融合多肽进行编码的分离的多核苷酸。该多核苷酸可以是一种分离的多核苷酸。该多核苷酸可以被包含在载体(例如质粒)中和/或宿主细胞中。

[0181] 对于本发明的第三方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0182] 核酸构建体

[0183] 本发明的第四方面涉及包括对可操作地连接至一个或多个(若干个)控制序列上的本发明的一种变体或融合多肽的进行编码的一种多核苷酸的核酸构建体,这些控制序列在与控制序列相容的条件下指导编码序列在一种合适的宿主细胞中的表达。

[0184] 可以按多种方式来操纵多核苷酸以提供一种变体的表达。取决于表达载体,在插入载体以前操纵多核苷酸可以是希望的或必需的。用于利用重组DNA方法修饰多核苷酸的技术是本领域熟知的。

[0185] 控制序列可以是一个启动子序列,即由一个宿主细胞识别用于表达该多核苷酸的一种序列。启动子序列包含介导变体表达的转录控制序列。该启动子可以是在宿主细胞中显示出转录活性的任何核酸序列,包括突变体、截短的及杂合启动子,并且可以是编码与该宿主细胞同源或异源的细胞外或细胞内多肽的基因获得。

[0186] 在酵母宿主中,有用的启动子是获得自酿酒酵母烯醇酶(ENO-1)、酿酒酵母蛋白酶A(PRA1)、酿酒酵母蛋白酶B(PRB1)、酿酒酵母翻译延伸因子(TEF1)、酿酒酵母翻译延伸因子(TEF2)、酿酒酵母半乳糖激酶(GAL1)、酿酒酵母醇脱氢酶/甘油醛-3-磷酸脱氢酶(ADH1, ADH2/GAP)、酿酒酵母磷酸甘油醛异构酶(TPI)、酿酒酵母金属硫蛋白(CUP1)、以及酿酒酵母3-磷酸甘油酸激酶的基因。用于酵母宿主细胞的其他有用的启动子由罗马努斯(Romanos)等人,1992,《酵母》(Yeast) 8:423-488描述。

[0187] 技术人员知道用于水稻和哺乳动物细胞(例如CHO或HEK)中有用的启动子。在水稻宿主中,有用的启动子获得自花椰菜花叶病毒35S RNA基因(CaMV35S)、玉米醇脱氢酶(Adh1)和 α Amy3。

[0188] 在哺乳动物宿主细胞中,例如CHO或HEK中,有用的启动子是获得自巨细胞病毒(CMV)和CAG杂合启动子(CMV早期增强子元件与鸡 β -肌动蛋白启动子的杂合体)、猴空泡病毒40(SV40)。

[0189] 控制序列还可以是由宿主细胞识别以终止转录的合适的转录终止子序列。该终止子序列被可操作地连接至编码该变体的多核苷酸的3'-端。可以使用在宿主细胞中具有功能的任何终止子。

[0190] 用于酵母宿主细胞的优选终止子获得自酿酒酵母烯醇酶、酿酒酵母细胞色素C (CYC1)、酿酒酵母醇脱氢酶 (ADH1) 以及酿酒酵母甘油醛-3-磷酸脱氢酶的基因。用于酵母宿主细胞的其他有用的终止子由罗马努斯等人, 1992, 见上文描述。技术人员知道用于水稻和哺乳动物细胞 (例如CHO或HEK) 中有用的终止子。例如, 在水稻宿主中, 优选的终止子是获得自根瘤土壤杆菌胭脂碱合酶 (Nos) 和花椰菜花叶病毒35S RNA基因 (CaMV35S)。

[0191] 控制序列还可以是合适的前导序列, 即对宿主细胞翻译而言重要的mRNA的非翻译区。前导序列可操作地连接至编码该变体的多核苷酸的5'-端。可以使用在宿主细胞中具有功能的任何前导序列。

[0192] 适用于酵母宿主细胞的前导子是从酿酒酵母烯醇酶 (ENO-1)、酿酒酵母3-磷酸甘油酸激酶、酿酒酵母 α 因子、以及酿酒酵母醇脱氢酶/甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (ADH2/GAP) 的基因获得。

[0193] 该控制序列还可以是一种多腺苷酸化序列, 即被可操作地连接至该变体编码序列的3'-末端并且当转录时由宿主细胞识别成将多腺苷酸残基添加到所转录的mRNA上的一个信号的一种序列。在宿主细胞中起作用的任何多腺苷酸化序列都可以使用。

[0194] 可用于酵母宿主细胞的多腺苷酸化序列在郭 (Guo) 和谢尔曼 (Sherman), 1995, 《分子细胞生物学》(Mol. Cellular Biol.) 15:5983-5990中得以描述。

[0195] 该控制序列还可以是信号肽编码区, 编码与变体的N-端连接的信号肽, 并且引导该变体进入细胞的分泌通路。多核苷酸的编码序列的5'-端可以固有地包含信号肽编码区, 该信号肽编码序列在翻译阅读框中与编码该变体的编码区的区段天然地连接在一起。可替代地, 编码序列的5'-端可包含对编码序列而言为外来的信号肽编码区。当编码序列天然地不包含信号肽编码区时, 外源信号肽编码区可能是需要的。可替代地, 外源信号肽编码区可简单地替换天然信号肽编码区以增强变体的分泌。然而, 可以使用指导表达的变体进入宿主细胞的分泌途径的任何信号肽编码区。

[0196] 用于酵母宿主细胞的有用的信号肽是从酿酒酵母 α 因子和酿酒酵母转化酶的基因获得。其他有用的信号肽编码序列由罗马努斯等人, 1992, 见上文描述。技术人员知道用于水稻和哺乳动物细胞 (例如CHO或HEK) 中有用的信号肽。

[0197] 在变体的N-端处信号肽区和前肽区都存在的情况下, 前肽区被定位成紧邻变体的N-端并且信号肽区被定位成紧邻前肽区的N-端。

[0198] 对于本发明的第四方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个 (若干个) 优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0199] 变体的制备

[0200] 本发明的第五方面涉及一种用于制备或获得变体白蛋白或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、或变体白蛋白或其片段的缔合物的方法, 该方法包括:

[0201] (a) 向亲本白蛋白或其片段、或包含亲本白蛋白或其片段的融合多肽引入在结构

域I中的一个或多个(若干个)改变以及在结构域III中的一个或多个(若干个)改变;并且

[0202] (b)回收变体白蛋白或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽。

[0203] 优选的改变是如关于本发明的第一方面中描述的。与参照物(例如不包含改变的亲本白蛋白或片段)的FcRn-结合亲和力相比,所得变体白蛋白或其片段可以具有改变的FcRn-结合亲和力。更优选地,所得变体白蛋白或其片段具有更强的FcRn-结合亲和力。

[0204] 本发明包括一种用于制备一种多肽的方法,该多肽是白蛋白的一种变体、其片段、或者包含所述变体白蛋白或其片段的融合多肽,该多肽与参照白蛋白、其片段或融合物对FcRn的结合亲和力相比具有对FcRn的改变的结合亲和力,该方法包括:

[0205] (a)提供对一种亲本白蛋白进行编码的一种核酸,该亲本白蛋白例如是一种具有与SEQ ID NO:2至少60%的序列一致性的白蛋白;

[0206] (b)修饰步骤(a)的序列以编码一种多肽,该多肽是一种变体白蛋白、其片段、或者包含所述变体白蛋白或其片段的融合多肽,包括:

[0207] (i)在相应于该亲本白蛋白的结构域I中的一个或多个(若干个)位置以及结构域III(结构域3)中的一个或多个(若干个)位置的位置处的改变;或

[0208] (ii)在相应于SEQ ID NO:2的结构域I的位置78至120中的任一个的一个或多个(若干个)的位置处或相应于SEQ ID NO:2的结构域III的位置425、505、510、512、524、527、531、534、569、573、575中的任一个的一个或多个(若干个)的位置处的改变;

[0209] (c)可任选地将步骤(b)的修饰序列引入一种合适的宿主细胞中;

[0210] (d)可任选地使这些细胞在一种合适的生长培养基中在导致该多肽表达的条件下生长;并且

[0211] (e)可任选地将该多肽从该生长培养基中进行回收;

[0212] 其中该多肽具有对FcRn改变的结合亲和力,和/或与一种亲本白蛋白、参照白蛋白、其片段、或者包含所述亲本白蛋白、参照白蛋白或其片段或融合物的融合多肽的半衰期相比具有改变的血浆半衰期。

[0213] 优选的是亲本白蛋白和/或变体白蛋白包括以下项或由以下项组成:

[0214] (a)与SEQ ID NO:2的成熟多肽具有至少60%序列一致性的一种多肽;

[0215] (b)由在低严谨度条件下与(i)SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列、或者(ii)(i)的全长互补体杂交的一种多核苷酸编码的一种多肽;

[0216] (c)由与SEQ ID NO:1的成熟多肽编码序列具有至少60%一致性的一种多核苷酸编码的一种多肽;和/或

[0217] (d)SEQ ID NO:2的成熟多肽的一个片段。

[0218] 这些变体可以由技术人员使用本领域已知的任何诱变程序来制备,例如定点诱变、合成基因构建、半合成基因构建、随机诱变、改组等。

[0219] 定点诱变是这样一种技术,该技术是在编码亲本的多核苷酸中的一个或多个(若干个)定义的位点上创造一个或多个(例如若干个)突变(改变)。

[0220] 通过涉及含有所希望的突变的寡核苷酸引物的使用的PCR可以体外实现定点诱变。还可以通过以下方式在体外进行定点诱变:涉及由一种限制性内切酶在包含编码该亲本的多核苷酸的质粒的一个位点处进行切割的盒式诱变,并且随后连接一种包含该多核苷酸中的突变的寡核苷酸。通常,消化该质粒与该寡核苷酸的限制性内切酶是相同的,以允许

该质粒与另一者连接以及插入另一者中。参见,例如,谢勒(Scherer)和戴维斯(Davis),1979,《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 76:4949-4955;以及巴顿(Barton)等人,1990,《核酸研究》18:7349-4966。

[0221] 还可以通过本领域已知的方法体内实现定点诱变。参见,例如,美国专利申请公开号2004/0171154;斯道瑞希(Storici)等人,2001,《自然生物技术》(Nature Biotechnol.) 19:773-776;卡伦(Kren)等人,1998,《自然医学》(Nat.Med.) 4:285-290;以及凯利萨诺(Calissano)和马奇诺(Macino),1996,《真菌遗传学简讯》(Fungal Genet.Newslett.) 43:15-16。

[0222] 在本发明中可以使用任何定点诱变程序。存在可用于制备变体的很多可商购的试剂盒。

[0223] 合成基因构建需要体外合成一种设计的多核苷酸分子以编码一种所感兴趣的多肽。可以利用多种技术进行基因合成,如由田(Tian)等人(2004,《自然》432:1050-1054)描述的基于多重微芯片的技术以及其中在光可编程的微流体芯片上合成并组装寡核苷酸的类似技术。

[0224] 可以做出单个或多个氨基酸取代、缺失和/或插入并且使用诱变、重组和/或改组的已知方法进行测试,随后进行相关筛选程序,如由里德哈尔-奥尔森(Reidhaar-Olson)和萨奥尔(Sauer),1988,《科学》(Science) 241:53-57;博维(Bowie)和萨奥尔,1989,《美国国家科学院院刊》(Proc.Natl.Acad.Sci.USA) 86:2152-2156;WO 95/17413;或WO 95/22625披露的那些。其他可以使用的方法包括易错PCR、噬菌体展示(例如洛曼(Lowman)等人,1991,《生物化学》30:10832-10837;美国专利号5,223,409、WO 92/06204)以及区域定向诱变(德比什尔(Derbyshire)等人,1986,《基因》46:145;内尔(Ner)等人,1988,DNA7:127)。

[0225] 可以结合诱变/改组方法与高通量自动化筛选方法来检测由宿主细胞表达的克隆的、诱变的多肽的活性(内斯等人,1999,《自然生物技术》17:893-896)。编码活性多肽的诱变的DNA分子可以回收自宿主细胞,并且使用本领域的标准方法对其进行迅速测序。这些方法允许迅速确定多肽中单个氨基酸残基的重要性。

[0226] 通过组合合成基因构建、和/或定点诱变、和/或随机诱变、和/或改组的多个方面来实现半合成基因构建。半合成构建典型地是,利用合成的多核苷酸片段的一个过程结合PCR技术。因此,基因的限定区域可以从头合成,而其他区域可以使用位点特异性诱变引物来扩增,而还有其他区域可以经受易错PCR或非易错PCR扩增。然后可以对多核苷酸子序列进行改组。

[0227] 对于本发明的第五方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0228] 产生方法

[0229] 本发明的第六方面涉及制备根据本发明的变体的方法。本发明的变体可以使用对于技术人员熟知的技术来制备。一个便利的方式是通过克隆编码亲本白蛋白或其片段、或包含白蛋白或其片段的融合多肽的核酸,修饰所述核酸以在SEQ ID NO:2的成熟多肽的结构域I和结构域III中的位置处(或在其他白蛋白或其片段中的等同位置处)引入所希望的

一个或多个取代,制备一种合适的基因构建体(其中修饰的核酸被放置为与合适的调节基因元件如启动子、终止子、活性位点、核糖体结合位点等操作性地连接),将该基因构建体引入合适的宿主生物中,将经转化的宿主生物在导致变体表达的条件下进行培养,并且回收变体。所有的这些技术在本领域中均是已知的,并且设计一种合适的制备根据本发明的特定变体的方法是在普通从业者的技术之内。

[0230] 本发明的变体多肽还可以连接至信号序列,以便使得变体多肽在培养经转化的宿主生物的过程中分泌进生长培养基中。通常有利的是使变体多肽分泌进生长培养基中以便回收和纯化。

[0231] 用于制备变体多肽的技术还披露于W0 2009019314(通过引用被包括)中,并且这些技术还可以适用于本发明。

[0232] 白蛋白已经被成功地在一系列宿主中表达为重组蛋白质,这些宿主包括真菌(包括但不限于曲霉属(W0 06066595),克鲁维酵母菌属(弗列尔(Fleer) 1991,《生物/技术》(Bio/technology) 9,968-975)、毕赤酵母属(小林(Kobayashi) 1998《治疗性成分单采》(Therapeutic Apheresis) 2,257-262)和酵母属(斯利普(Sleep) 1990,《生物/技术》(Bio/technology) 8,42-46)),细菌(Pandjaitab 2000,《变态临床免疫学杂志》(J.Allergy Clin.Immunol.) 105,279-285),动物(巴拉什(Barash) 1993,《转基因研究》(Transgenic Research) 2,266-276)和植物(包括但不限于马铃薯和烟草(西蒙斯(Sijmons) 1990,《生物/技术》(Bio/technology) 8,217和法兰(Farran) 2002,《转基因研究》(Transgenic Research) 11,337-346)以及水稻例如稻(*Oryza sativa*))以及哺乳动物细胞例如CHO和HEK。本发明的变体多肽优选是重组地产生于合适的宿主细胞中。原则上,可以使用任何能够以合适的量产生多肽的宿主细胞,并且选择根据本发明的合适的宿主细胞是在普通从业者的技术之内。优选的宿主生物是酵母,优选选自酵母菌属,更优选酿酒酵母。

[0233] 可以使用已知的分离技术例如过滤、离心、色谱、以及亲和分离技术等组合,将本发明的变体多肽从生长培养基中进行回收并且纯化。将本发明的变体使用此类已知的分离步骤的特定组合进行纯化是在普通从业者的技术之内。作为一个可以应用于本发明的变体的纯化技术的实例,可提及W0 00/44772的传授。

[0234] 本发明的变体多肽可以用于将治疗上有益的化合物(包括预防上有益的化合物,例如疫苗)递送至对其有需要的动物或人类个体中。此类治疗上有益的化合物包括但不限于用于诊断(例如各种成像技术)的标记和易于检测的化合物;药学上的活性化合物,例如药物,或特异性结合部分例如抗体。本发明的变体甚至可以连接至两种或更多种(若干种)不同的治疗上有益的化合物,例如抗体和药物,这给予所组合的分子以特异性结合至所希望的靶标并由此在该特定靶标处提供高浓度的连接药物的能力。

[0235] 对于本发明的第六方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0236] 轭合物

[0237] 本发明的第七方面涉及轭合物(轭合)。因此,使用本领域内已知的技术,可根据本发明的白蛋白变体或其片段或融合多肽轭合至第二分子(‘轭合配伍物’)。轭合配伍物可

以是治疗的、预防的(包括疫苗)、诊断的、成像的或其他有益的部分。所述轭合配伍物可以是多肽或非多肽化学品。轭合配伍物可以是多肽、化学品(例如,化学合成的药物)或核酸(例如DNA、RNA、siRNA)。

[0238] 所述第二分子可以包括诊断或成像部分,并且在此实施例中,轭合物可以用作诊断工具,例如成像;或该第二分子可以是治疗或预防(例如疫苗)化合物,并且在此实施例中,该轭合物可以用于治疗或预防(例如疫苗)目的,其中该轭合物将具有该治疗或预防化合物的治疗或预防特性连同由轭合物的白蛋白部分提供的希望的血浆半衰期。白蛋白和治疗分子的轭合物在本领域中是已知的,并且已经证实与非轭合的游离治疗分子本身相比,此类轭合物具有长的血浆半衰期。根据本发明,有可能相比于现有技术的相应轭合物改变根据本发明的轭合物的对FcRn的结合亲和力和/或血浆半衰期。‘改变’包括增加血浆半衰期和减少血浆半衰期两者,和/或增加对FcRn的结合亲和力和降低对FcRn的结合亲和力两者。优选的是增加血浆半衰期和/或对FcRn的结合亲和力。使用熟知的化学法,轭合物可以便利地经由HSA的表面上存在的游离巯基(成熟HSA的氨基酸残基34)来连接。

[0239] 在一个特别优选的方面,变体白蛋白或其片段轭合至有益的治疗或预防(包括疫苗)化合物,并且该轭合物用于治疗有需要的患者中的病症,该病症对具体选择的治疗化合物有反应。用于将这种治疗上有用的化合物轭合至变体白蛋白或其片段的技术是本领域中已知的。WO 2009/019314(通过引用以其全文结合于此)披露了适合用于将治疗化合物轭合至多肽的技术的实例,这些技术也可以适用于本发明。另外WO 2009/019314披露了可以轭合至被取代的转铁蛋白的化合物和部分的实例,并且这些实例也可以适用于本发明。WO 2009/019314的传授通过引用包括于此。

[0240] HSA包含处于其天然形式的一个游离巯基(在Cys34处),该游离巯基可以便利地用于轭合。作为在该方面内的具体实施例,变体白蛋白或其片段可以包括被提供来产生表面上的其他游离巯基的另外的修饰。这具有以下益处:变体白蛋白或其片段的有效载荷增加从而使得治疗(例如预防)化合物的多于一个分子可以轭合至变体白蛋白或其片段的每个分子,或者两种或更多种(若干种)不同的治疗化合物可以轭合至变体白蛋白或其片段的每个分子,例如具有靶向特性的化合物(如针对例如肿瘤具有特异性的抗体)、以及轭合至变体白蛋白或其片段由此创造一种针对肿瘤的高特异性药物的细胞毒药物。可以被修饰来提供表面上的另外的游离巯基的具体残基的传授可以发现于悬而未决专利申请WO 2010/092135中,将其通过引用结合。

[0241] 轭合配伍物可以可替代地轭合至融合多肽(在此所述的),以产生这样一种分子,该分子包含融合至白蛋白的融合配伍物、连同轭合至相同白蛋白的或甚至轭合至融合配伍物的轭合配伍物。

[0242] 对于本发明的第七方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0243] 缔合物

[0244] 本发明的第八方面涉及缔合物。因此,可以进一步以“缔合物”的形式使用白蛋白变体或其片段或融合多肽。在这一点上,术语“缔合物”旨在意指一种包含白蛋白变体或其

片段以及通过非共价结合而结合或缔合至变体白蛋白或其片段的其他化合物的化合物。作为这种缔合物的一个实例,可以提及的是通过疏水作用由变体白蛋白和缔合至白蛋白的脂质组成的缔合物。此类缔合物在本领域中是已知的,并且它们可以使用熟知的技术来制备。作为优选的根据本发明的缔合物的实例,可以提及的是包含变体白蛋白和紫杉烷、紫杉酚或紫杉酚衍生物(例如紫杉醇)的缔合物。缔合物的另外实例包括治疗的、预防的(包括疫苗)、诊断的、成像的或其他有益的部分。

[0245] 根据本发明的白蛋白缔合物的半衰期可以比单独的‘其他化合物’的半衰期更长或更短。根据本发明的白蛋白缔合物的半衰期可以比类似的/等同的白蛋白缔合物(包括参照白蛋白如天然HSA(而不是根据本发明的白蛋白变体或衍生物)或由其组成)以及‘其他化合物’的半衰期更长或更短。同样地,根据本发明的白蛋白缔合物对FcRn的结合亲和力可以比类似的/等同的白蛋白缔合物(包括参照白蛋白如天然HSA(而不是根据本发明的白蛋白变体或衍生物)或由其组成)以及‘其他化合物’对FcRn的结合亲和力更强或更弱。用于制备缔合物的方法对于技术人员而言是熟知的,例如,HSA与脂-化合物的配制(通过缔合)描述于侯赛因(Hussain),R.和西利加尔迪(Siligardi),G.(2006)《肽研究与治疗国际杂志》(International Journal of Peptide Research and Therapeutics),12卷,3期,311-315页。

[0246] 对于本发明的第八方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0247] 组合物

[0248] 本发明的第九方面涉及组合物。因此,本发明还针对白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、或包含白蛋白变体或其片段的轭合物、或包含白蛋白变体或其片段的缔合物用于制造一种药物组合物的用途,其中与HSA或其相应片段、或包含HSA或其片段的融合多肽、或包含HSA的轭合物相比,白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、或包含白蛋白变体或其片段的轭合物、或包含白蛋白变体或其片段的缔合物对FcRn具有改变的结合亲和力和/或改变的血浆半衰期。

[0249] 在这一点上,HSA的相应片段旨在意指与待比较的变体白蛋白片段比对的并且具有与待比较的变体白蛋白片段相同数目氨基酸的HSA片段。类似地,包含HSA的相应融合多肽或包含HSA的轭合物旨在意指具有与待比较的包含变体白蛋白的轭合物的融合多肽相同大小和氨基酸序列的分子。

[0250] 该组合物可以包含药学上可接受的载体或赋形剂,例如水、聚山梨酯80或在美国药典中针对人白蛋白指定的那些。

[0251] 对于本发明的第九方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0252] 纳米颗粒

[0253] 本发明的第十方面涉及包含如在此披露的变体、融合物、轭合物、缔合物、纳米颗

粒、组合物或多核苷酸的纳米颗粒。

[0254] 将一种分子掺入纳米颗粒或微粒中的技术在本领域中是已知的。用于制备可以应用于根据本发明的白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物的纳米颗粒或微粒的优选方法披露于W0 2004/071536或W0 2008/007146或奥内尔 (Oner) & 格罗夫斯 (Groves) (《药物研究》(Pharmaceutical Research), 10卷 (9), 1993, 1387至1388页), 将这些文献通过引用结合于此。优选地, 纳米颗粒的平均直径是从5至1000nm, 更优选5、10、20、30、40、50、80、100、130、150、200、300、400、500、600、700、800、900、或999至5、10、20、30、40、50、80、100、130、150、200、300、400、500、600、700、800、900、或1000nm。直径小于200nm并且更特别地小于130nm的微粒的优点是经得起通过0.2 μ m (微米) 过滤器的过滤除菌。优选地, 微粒的平均直径是从1000nm (1 μ m (微米)) 至100 μ m (微米)、更优选从1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100至1、2、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100 μ m (微米)。

[0255] 对于本发明的第十方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面的一个或多个 (若干个) 优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0256] 用途

[0257] 本发明的第十一方面涉及变体白蛋白、其片段、融合物、或轭合物或其纳米颗粒或缔合物的用途。用途可以是例如用于治疗、预防、诊断或成像的方法中。根据本发明的变体白蛋白或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽具有以下益处: 与亲本或参照白蛋白或其片段、或包含亲本或参照白蛋白或其片段的融合多肽相比, 它们对FcRn的结合亲和力和/或血浆半衰期得以改变。这具有以下优点: 可以根据具体的治疗目的来选择根据本发明的包含变体白蛋白或其片段的轭合物、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、或包含变体白蛋白或其片段的缔合物对FcRn的结合亲和力和/或血浆半衰期。

[0258] 在一些情况下, 有利的是使用比参照分子或组合物具有更长血浆半衰期的白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物、或缔合物或组合物, 因为这可以具有以下益处: 与使用参照分子或组合物的情况下相比, 白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物或组合物的给予将仅需要更少的频率或降低的剂量 (并且因此具有更少的副作用)。就变体、融合物、轭合物、缔合物、纳米颗粒、组合物或多肽的用途而言, 白蛋白部分可以包括如在此披露的一个或多个改变。

[0259] 在其他情况下, 有利的是使用比参照分子或组合物具有更短血浆半衰期的白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物、或缔合物或组合物, 因为这可以具有以下益处: 与使用参照分子或组合物的情况下相比, 白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物或组合物的给予可以按更高的剂量进行, 而伴随的益处是与如果使用参照分子或组合物的情况相比给予的化合物更快速地从接受者清除。就变体、融合物、轭合物、缔合物、纳米颗粒、组合物或多肽的用途而言, 白蛋白部分可以包括如在此披露的一个或多个改变。

[0260] 例如, 对用于动物或人类中的成像目的的轭合物、缔合物或融合多肽而言, 其中成像部分具有很短的半衰期并且包含HSA的轭合物或融合多肽具有远远长于用于成像目的所需的血浆半衰期, 有利的是使用与亲本或参照白蛋白或其片段相比具有更短血浆半衰期的本发明的变体白蛋白或其片段, 以提供具有足够长的用于成像目的但足够短以便从特定施

用患者体内清除的血浆半衰期的融合多肽的轭合物。

[0261] 在另一个实例中,对于包含有效治疗或缓解需要这种治疗的患者中的具体病症的治疗化合物的轭合物、缔合物或融合多肽而言,有利的是使用与亲本或参照白蛋白或其片段相比具有更长血浆半衰期的变体白蛋白或其片段,以提供具有更长血浆半衰期的缔合物或轭合物或融合多肽,这将具有以下益处:与使用亲本或参照白蛋白或其缔合物或其片段的情况下相比,本发明的缔合物或轭合物或融合多肽的给予将仅需更少的频率或降低的剂量同时伴随更少的副作用。例如,本发明提供了一种治疗个体中的增生性疾病的方法,包括给予个体有效量的根据本发明的缔合物,其中该缔合物包括紫杉烷、紫杉酚或紫杉酚衍生物(例如紫杉醇)。

[0262] 在另外一方面,本发明涉及包含根据本发明的变体白蛋白、其缔合物或其片段、变体白蛋白片段或其缔合物、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽的组合物。这些组合物优选是药物组合物。该组合物可以使用领域中已知的技术来制备,例如在制药领域内认可的手册中披露的。因为与参照分子的相比,白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物具有受调节的(即更强的或更弱的和/或更长的或更短的)对FcRn的结合亲和力和/或血浆半衰期,相对于包含参照分子(取代如在此所述的白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物)的等同组合物,该组合物还具有对FcRn的结合亲和力和/或调节的(即改变的)血浆半衰期。该组合物可以是一种疫苗。根据本发明的多肽可以是一种活性药物或赋形剂。可任选地,该组合物是以单位剂型提供。

[0263] 优选地,白蛋白、其变体、片段、融合物、轭合物或缔合物具有比参照分子的血浆半衰期更长的血浆半衰期,例如除了白蛋白组分(例如白蛋白、变体、片段、融合物、轭合物或缔合物)之外的相同的组合物是野生型白蛋白(例如,HSA)、或变体、片段、融合物、轭合物或缔合物。

[0264] 在一个具体实施例中,组合物包括根据本发明的变体白蛋白或其片段、以及包含药学上的有益部分和白蛋白结合结构域(ABD)的化合物。根据本发明,ABD意指这样的位点、部分或结构域,它能够结合至体内的循环白蛋白并且由此赋予在ABD以及任何结合至所述ABD的化合物或部分的循环中的运输。ABD是本领域中已知的,并且已经显示它非常紧密地结合至白蛋白,所以包含结合至白蛋白的ABD的化合物将在一定程度上作为单一分子活动。诸位发明人已经意识到,通过使用根据本发明的变体白蛋白或其片段连同包含药学上的有益部分和ABD的化合物,使得有可能与将所述化合物本身注射进有需要的患者中或以包含天然白蛋白或其片段的制剂给予的情况相比而言改变化合物(包含药学上的有益部分和ABD)的对FcRn的结合亲和力和/或血浆半衰期。

[0265] 还可以使用本领域中熟知的技术,将根据本发明的变体白蛋白或其片段、包含变体白蛋白或其片段的轭合物、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、或包含变体白蛋白或其片段的缔合物掺入纳米颗粒或微粒中。用于制备可以应用于根据本发明的变体白蛋白或其片段的纳米颗粒或微粒的优选方法披露于WO 2004/071536或WO 2008/007146或奥内尔(Oner)&格罗夫斯(Groves)(《药物研究》(Pharmaceutical Research),10卷(9),1993,1387至1388页),将这些文献通过引用结合于此。

[0266] 对于本发明的第十一方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的

其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0267] 用于改变分子的FcRn-结合亲和力或半衰期的方法

[0268] 本发明的第十二方面提供了一种用于改变分子的FcRn-结合亲和力或半衰期的方法,包括:

[0269] (a) 在该分子是多肽时,将该分子融合或轭合至在此披露的多肽或在此披露的轭合物;将该分子缔合至在此披露的多肽或在此披露的轭合物;将该分子掺入在此披露的纳米颗粒或在此披露的组合物中;

[0270] (b) 在该分子不是多肽时,将该分子轭合至在此披露的多肽或在此披露的轭合物;将该分子缔合至在此披露的多肽或在此披露的轭合物;将该分子掺入在此披露的纳米颗粒或在此披露的组合物中。

[0271] ‘分子’的实例包括在治疗、预防(包括在疫苗中作为活性药物成分或作为赋形剂使用的那些)、成像和诊断中有用的那些,例如在此所述的那些。

[0272] 对于本发明的第十二方面的进一步的优选方面包括本发明的第一方面的那些和在下文本发明的第十二方面提供的那些。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0273] 本发明的所有方面的优选方面提供如下。技术人员理解本发明的任何方面可以与本发明的其他一方面或多方面和/或与本发明的多方面一个或多个(若干个)优选方面和/或在此作出的其他披露组合。

[0274] 与相应白蛋白或其片段或者包含白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物的血浆半衰期相比,白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物可以具有更长或更短的半衰期,优选更长,或者与FcRn的结合更强或更弱,优选更弱。优选地,与HSA或相应白蛋白或其片段或者包含白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物的血浆半衰期相比,白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物具有更长的半衰期。

[0275] 可替代地,这可以表述为:与HSA或其相应片段、或包含HSA或其片段的融合多肽针对FcRn的相应KD相比,白蛋白变体或其片段或者包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物具有更低的、针对FcRn(例如shFcRn)的KD。优选地,关于白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物的KD小于HSA对FcRn的 $0.9 \times \text{KD}$,更优选小于HSA对FcRn的 $0.5 \times \text{KD}$,更优选小于HSA对FcRn的 $0.1 \times \text{KD}$,甚至更优选小于HSA对FcRn的 $0.05 \times \text{KD}$,甚至更优选小于HSA对FcRn的 $0.02 \times \text{KD}$,并且最优选小于HSA对FcRn的 $0.01 \times \text{KD}$ (其中 \times 意为‘乘以’)。白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物的KD可以是在WT白蛋白(例如SEQ ID No.2)对FcRn的KD与HSA K573P(SEQ ID No.3)对FcRn的KD之间。此类KD表示高于HSA和FcRn之间的结合亲和力的结合亲和力。较高的结合亲和力指示较长的半衰期,例如血浆半衰期。

[0276] 可替代地,与HSA或其相应片段、或者包含HSA或其片段的融合多肽的血浆半衰期

相比,白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物具有更短的血浆半衰期。

[0277] 这可以表述为:与HSA或相应白蛋白或其片段、或者包含白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物对FcRn的相应KD相比,白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物具有对FcRn更高的KD。优选地,关于白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、或包含白蛋白变体或其片段的轭合物的KD大于HSA对FcRn的 $2\times$ KD,更优选大于HSA对FcRn的 $5\times$ KD,更优选大于HSA对FcRn的 $10\times$ KD,甚至更优选大于HSA对FcRn的 $25\times$ KD,甚至最优选大于HSA对FcRn的 $50\times$ KD。白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物可以是针对FcRn的无效结合者(null binder)。

[0278] 白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、或包含白蛋白变体或其片段的轭合物、纳米颗粒、或缔合物或组合物优选是根据本发明的白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、或包含白蛋白变体或其片段的轭合物或纳米颗粒或缔合物或组合物。较低的结合亲和力指示较短的半衰期,例如血浆半衰期。

[0279] 本发明的一个优点是它允许白蛋白、白蛋白变体或其片段、或包含变体白蛋白或其片段的融合多肽、其片段、轭合物、纳米颗粒、缔合物或组合物被定制为实现满足用户需求的结合亲和力或半衰期。

[0280] 当确定和/或比较KD时,可以使用以下参数中的一个或多个(并且优选全部):

[0281] 仪器:Biacore3000仪器(GE医疗)

[0282] 流动池:CM5传感器芯片

[0283] FcRn:人类FcRn,优选可溶性人类FcRn,可任选地偶联至标签例如GST或His,最优选His,例如在 β -2-微球蛋白(SEQ ID NO:31)的C-端处的6个组氨酸。

[0284] FcRn的量:1200-2500RU

[0285] 偶联化学:胺偶联化学(例如,如在仪器制造商提供的方案中所述)。

[0286] 偶联方法:偶联可以通过注射10mM乙酸钠pH5.0(GE医疗)中的20 μ g/ml蛋白质来进行。pH5.5的磷酸盐缓冲液(67mM磷酸盐缓冲液,0.15M NaCl,0.005%吐温20)可以用作运行缓冲液和稀释缓冲液。可以使用pH7.4的HBS-EP缓冲液(0.01M HEPES,0.15M NaCl,3mM EDTA,0.005%表面活性剂P20)的注射液(Biacore AB)来进行表面的再生。

[0287] 测试分子(例如HSA或变体)的注射量20-0.032 μ M

[0288] 注射液流速:恒定,例如30 μ l/ml

[0289] 注射温度:25 $^{\circ}$ C

[0290] 数据评估软件:BIAevaluation4.1软件(BIAcore AB)。

[0291] 用于确定KD的优选方法提供于实例2中。

[0292] 本发明披露了可以对在SEQ ID NO:2中的结构域I中的一个或多个(若干个)位置与结构域III中的一个或多个(若干个)位置的组合(以及由此在来自人血清白蛋白和非人血清白蛋白的白蛋白和片段中的等同位置)进行改变,从而调节(增加或降低)白蛋白、片段、融合物、轭合物、缔合物、纳米颗粒或组合物的结合亲和力和/或半衰期例如血浆半衰

期。改变可以是取代、插入或缺失。取代是优选的。

[0293] 取代或插入可以包括或不包括保守氨基酸的引入,即关于感兴趣位置处的氨基酸为保守的。保守氨基酸的实例由图3的组显示:脂肪族、芳香族、疏水的、带电荷的、极性的、正电荷的、微小的和小的氨基酸。

[0294] 在SEQ ID NO:2的位置82(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为Q、D、A,甚至更优选的是成为D、A,并且最优选的是成为A。在SEQ ID NO:2中,在位置82处的天然氨基酸是谷氨酸,因此到谷氨酸的取代不是优选的。

[0295] 在SEQ ID NO:2的位置83(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为N、K、S,甚至更优选的是成为N、K,并且最优选的是成为N。在SEQ ID NO:2中,在位置83处的天然氨基酸是苏氨酸,因此到苏氨酸的取代不是优选的。

[0296] 在SEQ ID NO:2的位置111(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为N、E、Q、D、G、H,甚至更优选的是成为E、Q,并且最优选的是成为E。在SEQ ID NO:2中,在位置111处的天然氨基酸是天冬酰胺,因此到天冬酰胺的取代不是优选的。

[0297] 在SEQ ID NO:2的位置112(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为F、Y、W,甚至更优选的是成为F、Y,并且最优选的是成为F。在SEQ ID NO:2中,在位置112处的天然氨基酸是亮氨酸,因此到亮氨酸的取代不是优选的。

[0298] 在SEQ ID NO:2的位置573(或其他白蛋白或其片段变体的等同位置)处,优选的是该改变是一个取代,例如,从天然氨基酸成为A、C、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W、Y,更优选的是成为P、Y、W、H、F、T、I或V,甚至更优选的是成为P、Y或W,并且最优选的是成为P。在SEQ ID NO:2中,在位置573处的天然氨基酸是赖氨酸,因此到赖氨酸的取代不是优选的。

[0299] 优选的是在位置82处的改变是相对于A保守的。优选的是在位置83处的改变是相对于N保守的。优选的是在位置111处的改变是相对于E保守的。优选的是在位置112处的改变是相对于F保守的。优选的是在位置573处的改变是相对于P保守的。

[0300] 特别优选的白蛋白变体包括取代T83N/N111E(例如SEQ ID NO:32);T83N/N111E/K573P(例如SEQ ID NO:33);T83N/K573P(例如SEQ ID NO:34);T83K/K573P(例如SEQ ID NO:38);E82A/K573P(例如SEQ ID NO:39);L112F/K573P(例如SEQ ID NO:40);E82D/K573P(例如SEQ ID NO:43);P110G/K573P(例如SEQ ID NO:44);N111D/K573P(例如SEQ ID NO:60);N111G/K573P(例如SEQ ID NO:61);N111H/K573P(例如SEQ ID NO:62);E425A/K573P(例如SEQ ID NO:64);E505Q/K573P(例如SEQ ID NO:65);T527M/K573P(例如SEQ ID NO:66);N111E/K573P(例如SEQ ID NO:68);K534V/K573P(例如SEQ ID NO:73);N111Q/K573P(例如SEQ ID NO:74),是参照HSA(SEQ ID NO:2)描述的。其他优选的白蛋白变体包括不是HSA(SEQ ID NO:2)的白蛋白中的等同取代。

[0301] 另外,根据本发明的白蛋白变体可以包括选自在HSA(SEQ ID NO:2)的78至88和/或105至120和/或425、505、510、512、524、527、531、534、569、575的位置处或其他白蛋白等

同位置处的一个或多个(若干个)改变。优选的改变是取代,例如在本发明的第一方面中针对这些位置描述的那些。特别优选的取代包括:D108A(SEQ ID NO:59);D108E(例如SEQ ID NO:70);N109K(例如SEQ ID NO:69);P110G(例如SEQ ID NO:42);N111D(例如SEQ ID NO:46);N111E(例如SEQ ID NO:67);N111G(例如SEQ ID NO:48);N111H(例如SEQ ID NO:49);N111K(例如SEQ ID NO:54);L112F(例如SEQ ID NO:37);E425A(例如SEQ ID NO:63);E425K(例如SEQ ID NO:55);E505Q(例如SEQ ID NO:45);H510D(例如SEQ ID NO:57);D512E(例如SEQ ID NO:50);K524A(例如SEQ ID NO:51);T527A(例如SEQ ID NO:52);T527M(例如SEQ ID NO:47);E531H(例如SEQ ID NO:53);K534V(例如SEQ ID NO:56);A569S(例如SEQ ID NO:58);L575F(例如SEQ ID NO:72);E82A(例如SEQ ID NO:36);E82D(例如SEQ ID NO:41);T83K(例如SEQ ID NO:35);T83N(例如SEQ ID NO:71),是参照HSA(SEQ ID NO:2)描述的。其他优选的包括一个或多个(若干个)改变的白蛋白变体可以包括不是HSA(SEQ ID NO:2)的白蛋白中的等同取代。

[0302] 有利的是,多肽保持了与参照或亲本白蛋白如HSA基本上相同的三级结构(或,对于一个片段,该结构的相关部分)。技术人员理解所铭记的术语‘基本上相同的三级结构’为三级结构中的某种程度的变化被预期,因为所有的蛋白质均具有某种程度的结构柔性。这特别适用于与亲本或参照白蛋白(例如,HSA)具有的对FcRn的结合亲和力相比具有对FcRn更高结合亲和力的多肽。

[0303] 可以或不可以相对于亲本白蛋白而保留一个或多个(若干个)His残基。例如,参照SEQ ID NO:2,可以保留以下一个或多个(若干个)His残基:3、9、39、67、105、128、146、242、247、288、338、367、440、464、510、和/或535。在结构域I中的His残基的一个或多个(若干个),优选全部被保留(即3、9、39、67、105、128、146)。在结构域II中的His残基的一个或多个(若干个),优选全部被保留(即242、247、288、338、367)。在结构域III中的His残基的一个或多个(若干个),优选全部被保留(即440、464、510、535)。可以保留His464、510、535的一个或多个(若干个)或全部三个。

[0304] 优选的是将白蛋白的二硫键的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17个保留在多肽中。对于衍生自全长白蛋白的多肽,优选的是保留所有的通常存在于该白蛋白中的二硫键。对于衍生自白蛋白片段的多肽,优选的是保留所有的通常存在于该片段中的二硫键。优选的是保留Cys34(或在非人类白蛋白中的等同物)。

[0305] 对于本发明的所有方面,融合配伍多肽和/或轭合物可以包括以下项的一个或多个(若干个):4-1BB配体、5-螺旋、人类C-C趋化因子、人类L105趋化因子、人类L105趋化因子指定的huL105_3、由 γ -干扰素诱导的单核因子(MIG)、部分CXCR4B蛋白、血小板碱性蛋白(PBP)、 α 1-抗胰蛋白酶、ACRP-30同系物;补体组分C1q C、腺状体表达的趋化因子(ADEC)、aFGF;FGF-1、AGF、AGF蛋白、白蛋白、依托泊苷、血管抑素、炭疽疫苗、特异性针对脑衰蛋白的抗体、安逝斯塔辛(antistasin)、抗-TGF β 家族抗体、抗凝血酶III、APM-1;ACRP-30;法莫新(Famoxin)、载脂蛋白种类、芳基硫酸酯酶B、b57蛋白、BCMA、 β -血小板球蛋白(β -TG)、bFGF;FGF2、凝血因子、BMP加工酶弗林蛋白酶、BMP-10、BMP-12、BMP-15、BMP-17、BMP-18、BMP-2B、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-9、骨形态发生蛋白-2、降钙素、钙蛋白酶-10a、钙蛋白酶-10b、钙蛋白酶-10c、癌症疫苗、羧肽酶、C-C趋化因子、MCP2、CCR5变体、CCR7、CCR7、CD11aMab、CD137;4-1BB受体蛋白、CD20Mab、CD27、CD27L、CD30、CD30配体、CD33免疫毒素、CD40、CD40L、

CD52Mab、赛贝罗斯蛋白、趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子 (Eotaxin)、趋化因子hIL-8、趋化因子hMCP1、趋化因子hMCP1a、趋化因子hMCP1b、趋化因子hMCP2、趋化因子hMCP3、趋化因子hSDF1b、趋化因子MCP-4、趋化因子TECK和TECK变体、全长和成熟的趋化因子样蛋白IL-8M1、全长和成熟的趋化因子样蛋白IL-8M10、趋化因子样蛋白IL-8M3、全长和成熟的趋化因子样蛋白IL-8M8、全长和成熟的趋化因子样蛋白IL-8M9、全长和成熟的趋化因子样蛋白PF4-414、全长和成熟的趋化因子样蛋白PF4-426、全长和成熟的趋化因子样蛋白PF4-M2、霍乱疫苗、软骨调节素样蛋白、c-kit配体;SCF;肥大细胞生长因子;MGF;纤维肉瘤衍生的干细胞因子、CNTF和其片段(例如CNTFAx15[™](阿索开[™](Axokine[™]))、凝血因子前体形式和活性形式两者、胶原蛋白、补体C5Mab、结缔组织激活蛋白-III、CTAA16.88Mab、CTAP-III、CTLA4-Ig、CTLA-8、CXC3、CXC3、CXCR3;CXC趋化因子受体3、蓝藻抗病毒蛋白-N、达贝泊汀、指定的埃克索德斯(exodus)、指定的huL105_7、DIL-40、DNA酶、EDAR、EGF受体Mab、ENA-78、内皮他丁、嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、上皮中性粒细胞激活蛋白-78、EPO受体;EPOR、促红细胞生成素(EPO)和EPO模拟物、优托品(Eutropin)、埃克索德斯蛋白、因子IX、因子VII、因子VIII、因子X和因子XIII、FAS配体抑制蛋白(DcR3)、FasL、FasL、FasL、FGF、FGF-12;成纤维细胞生长因子同源因子-1、FGF-15、FGF-16、FGF-18、FGF-3;INT-2、FGF-4;白树毒素(gelonin)、HST-1;HBGF-4、FGF-5、FGF-6;肝素结合分泌转化因子-2、FGF-8、FGF-9;神经胶质(Glia)激活因子、纤维蛋白原、flt-1、flt-3配体、促卵泡激素 α 亚基、促卵泡激素 β 亚基、促卵泡素、不规则趋化因子(Fractalkine)、片段、肌原纤维蛋白肌钙蛋白I、FSH、半乳糖苷酶、半乳糖凝集素-4、G-CSF、GDF-1、基因疗法、神经胶质瘤衍生的生长因子、胰高血糖素、胰高血糖素样肽、葡糖脑苷脂酶、葡萄糖氧化酶、葡糖苷酶、胎盘蛋白-A;孕酮相关的子宫内膜蛋白、GM-CSF、促性腺激素、粒细胞趋化蛋白-2(GCP-2)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、生长激素、生长相关性致癌基因- α (GRO- α)、生长相关性致癌基因- β (GRO- β)、生长相关性致癌基因- γ (GRO- γ)、hAPO-4;TROY、hCG、乙肝病毒表面抗原、乙肝疫苗、HER2受体Mab、水蛭素、HIVgp120、HIV gp41、HIV抑制肽、HIV抑制肽、HIV抑制肽、HIV蛋白酶抑制肽、HIV-1蛋白酶抑制剂、HPV疫苗、人类6CKine蛋白、人类Act-2蛋白、人类脂肪生成抑制因子、人类B细胞刺激因子-2受体、人类 β -趋化因子H1305(MCP-2)、人类C-C趋化因子DGWCC、人类CC趋化因子ELC蛋白、人类CC型趋化因子白介素C、人类CCC3蛋白、人类CCF18趋化因子、人类CC-型趋化因子蛋白指定的SLC(次级淋巴趋化因子)、人类趋化因子 β -8短形式、人类趋化因子C10、人类趋化因子CC-2、人类趋化因子CC-3、人类趋化因子CCR-2、人类趋化因子Ck β -7、人类趋化因子ENA-78、人类趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、人类趋化因子GRO α 、人类趋化因子GRO α 、人类趋化因子GRO β 、人类趋化因子HCC-1、人类趋化因子HCC-1、人类趋化因子I-309、人类趋化因子IP-10、人类趋化因子L105_3、人类趋化因子L105_7、人类趋化因子MIG、人类趋化因子MIG- β 蛋白、人类趋化因子MIP-1 α 、人类趋化因子MIP1 β 、人类趋化因子MIP-3 α 、人类趋化因子MIP-3 β 、人类趋化因子PF4、人类趋化因子蛋白331D5、人类趋化因子蛋白61164、人类趋化因子受体CXCR3、人类趋化因子SDF1 α 、人类趋化因子SDF1 β 、人类趋化因子ZSIG-35、人类Chr19Kine蛋白、人类CK β -9、人类CK β -9、人类CX3C111氨基酸趋化因子、人类DNAX白介素-40、人类DVic-1C-C趋化因子、人类EDIRF I蛋白序列、人类EDIRF II蛋白序列、人类嗜酸性细胞CC型趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)、人类嗜酸性细胞-表达的趋化因子(EEC)、人类快速抽搐骨骼肌肌钙蛋白C、人类快速抽搐骨骼肌肌钙蛋白I、人类快

速抽搐骨骼肌肌钙蛋白亚基C、人类快速抽搐骨骼肌肌钙蛋白亚基I蛋白、人类快速抽搐骨骼肌肌钙蛋白亚基T、人类快速抽搐骨骼肌肌钙蛋白T、人类胎儿脾表达的趋化因子、FSEC、人类GM-CSF受体、人类gro- α 趋化因子、人类gro- β 趋化因子、人类gro- γ 趋化因子、人类IL-16蛋白、人类IL-1RD10蛋白序列、人类IL-1RD9、人类IL-5受体 α 链、人类IL-6受体、人类IL-8受体蛋白hIL8RA、人类IL-8受体蛋白hIL8RB、人类IL-9受体蛋白、人类IL-9受体蛋白变体#3、人类IL-9受体蛋白变体片段、人类IL-9受体蛋白变体片段#3、人类白介素1 δ 、人类白介素10、人类白介素10、人类白介素18、人类白介素18衍生物、人类白介素-1 β 前体、人类白介素-1 β 前体、人类白介素-1受体辅助蛋白、人类白介素-1受体拮抗剂 β 、人类白介素-1型-3受体、人类白介素-10(前体)、人类白介素-10(前体)、人类白介素-11受体、人类白介素-1240kD亚基、人类白介素-12 β -1受体、人类白介素-12 β -2受体、人类白介素-12p35蛋白、人类白介素-12p40蛋白、人类白介素-12受体、人类白介素-13 α 受体、人类白介素-13 β 受体、人类白介素-15、来自克隆P1的人类白介素-15受体、人类白介素-17受体、人类白介素-18蛋白(IL-18)、人类白介素-3、人类白介素-3受体、人类白介素-3变体、人类白介素-4受体、人类白介素-5、人类白介素-6、人类白介素-7、人类白介素-7、人类白介素-8(IL-8)、人类细胞内IL-1受体拮抗剂、人类IP-10和HIV-1gp120高变区融合蛋白、人类IP-10和人类Muc-1核心表位(VNT)融合蛋白、人类肝脏和活化作用调节的趋化因子(LARC)、人类Lkn-1全长和成熟蛋白、全长和成熟的人类乳腺相关的趋化因子(MACK)蛋白、人类成熟趋化因子Ck β -7、人类成熟gro- α 、用于治疗败血症的人类成熟gro- γ 多肽、人类MCP-3和人类Muc-1核心表位(VNT)融合蛋白、人类MI10蛋白、人类MI1A蛋白、人类单核细胞化学吸引因子hMCP-1、人类单核细胞化学吸引因子hMCP-3、人类单核细胞趋化性原蛋白(MCPP)序列、人类神经趋化因子(neurotactin)样结构域、人类非-ELR CXC趋化因子H174、人类非-ELR CXC趋化因子IP10、人类非-ELR CXC趋化因子Mig、人类PAI-1突变体、具有IL-16活性的人类蛋白质、具有IL-16活性的人类蛋白质、人类次级淋巴趋化因子(SLC)、人类SISD蛋白、人类STCP-1、人类基质细胞衍生的趋化因子、SDF-1、人类T细胞混合的淋巴细胞反应表达的趋化因子(TMEC)、人类胸腺和活化作用调节的细胞因子(TARC)、人类胸腺表达的、人类TNF- α 、人类TNF- α 、人类TNF- β (LT- α)、人类CC型趋化因子嗜酸性粒细胞趋化因子(Eotaxin)3蛋白序列、人类II型白介素-1受体、人类野生型白介素-4(hIL-4)蛋白、人类ZCHEM0-8蛋白、人源化抗-VEGF抗体、及其片段、人源化抗-VEGF抗体、及其片段、透明质酸酶、ICE10kD亚基、ICE20kD亚基、ICE22kD亚基、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、艾杜糖醛酸、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1抑制剂(IL-1i)、成熟IL-1、IL-10受体、IL-11、IL-11、IL-12p4亚基、IL-13、IL-14、IL-15、IL-15受体、IL-17、IL-17受体、IL-17受体、IL-17受体、IL-19、IL-1i片段、IL1-受体拮抗剂、IL-21(TIF)、包含IL-3的融合蛋白、IL-3突变体蛋白、IL-3变体、IL-3变体、IL-4、IL-4突变蛋白、IL-4突变蛋白Y124G、IL-4突变蛋白Y124X、IL-4突变蛋白、IL-5受体、IL-6、IL-6受体、IL-7受体克隆、IL-8受体、IL-9成熟蛋白变体(Met117型式)、免疫球蛋白或基于免疫球蛋白的分子或片段(例如小模块免疫药物(Small Modular ImmunoPharmaceutical)TM(“SMIP”)或dAb、Fab'片段、F(ab')₂、scAb、scFv或scFv片段),包括但不限于纤溶酶原、流感疫苗、抑制素 α 、抑制素 β 、胰岛素、胰岛素样生长因子、整合素Mab、内- α 胰蛋白酶抑制剂、内- α 胰蛋白酶抑制剂、干扰素 γ -诱导蛋白(IP-10)、干扰素(例如干扰素 α 种类和亚类、干扰素 β 种类和亚类、干扰素 γ 种类和亚类)、干扰素(例如干扰素 α 种类和亚类、干扰素 β 种类和亚类、干扰素 γ 种类和亚类)、白介素6、白介素8(IL-8)受

体、白介素8受体B、白介素-1 α 、白介素-2受体相关蛋白p43、白介素-3、白介素-4突变蛋白、白介素-8 (IL-8) 蛋白、白介素-9、白介素-9 (IL-9) 成熟蛋白 (Thr117型式)、白介素 (例如 IL10、IL11和IL2)、白介素 (例如IL10、IL11和IL2)、日本脑炎疫苗、激肽释放酶 (Kalikrein) 抑制剂、角质细胞生长因子、库尼茨结构域 (Kunitz domain) 蛋白 (例如抑肽酶、淀粉样前体蛋白以及描述于W0 03/066824中的那些,具有或不具有白蛋白融合物)、库尼茨结构域蛋白 (例如抑肽酶、淀粉样前体蛋白以及描述于W0 03/066824中的那些,具有或不具有白蛋白融合物)、LACI、乳铁蛋白、潜在TGF- β 结合蛋白II、瘦素、肝脏表达的趋化因子-1 (LVEC-1)、肝脏表达的趋化因子-2 (LVEC-2)、LT- α 、LT- β 、黄体化激素 (Luteinization Hormone)、莱姆疫苗、淋巴细胞趋化因子、巨噬细胞衍生的趋化因子类似物MDC (n+1)、巨噬细胞衍生的趋化因子类似物MDC-eyfy、巨噬细胞衍生的趋化因子类似物MDC-y1、巨噬细胞衍生的趋化因子、MDC、巨噬细胞衍生的趋化因子 (MDC)、乳腺丝抑蛋白;蛋白酶抑制剂5、MCP-1受体、MCP-1a、MCP-1b、MCP-3、MCP-4受体、M-CSF、黑色素瘤抑制蛋白、膜结合蛋白、Met117人类白介素9、MIP-3 α 、MIP-3 β 、MIP- γ 、MIRAP、修饰的Rantes、单克隆抗体、MP52、突变体白介素6S176R、肌原纤维收缩蛋白肌钙蛋白I、利尿钠肽、神经生长因子- β 、神经生长因子- β 2、神经纤毛蛋白-1、神经纤毛蛋白-2、神经趋化因子、神经营养因子-3、神经营养因子-4、神经营养因子-4a、神经营养因子-4b、神经营养因子-4c、神经营养因子-4d、中性粒细胞激活肽-2 (NAP-2)、NOG0-66受体、NOG0-A、NOG0-B、NOG0-C、新颖的 β -趋化因子指定的PTEC、N-端修饰的趋化因子GroHEK/hSDF-1 α 、N-端修饰的趋化因子GroHEK/hSDF-1 β 、N-端修饰的趋化因子met-hSDF-1 α 、N-端修饰的趋化因子met-hSDF-1 β 、OPGL、成骨蛋白-1;OP-1;BMP-7、成骨蛋白-2、OX40;ACT-4、OX40L、催产素 (后叶激素运载蛋白I)、甲状旁腺激素、碎片蛋白 (Patched)、碎片蛋白-2、PDGF-D、百日咳类毒素 (Pertussis toxoid)、垂体表达的趋化因子 (PGEC)、胎盘生长因子、胎盘生长因子-2、纤溶酶原活化剂抑制剂-1;PAI-1、纤溶酶原活化剂抑制剂-2;PAI-2、纤溶酶原活化剂抑制剂-2;PAI-2、血小板衍生的生长因子、血小板衍生的生长因子Bv-sis、血小板衍生的生长因子前体A、血小板衍生的生长因子前体B、血小板Mab、血小板衍生的内皮细胞生长因子 (PD-ECGF)、血小板衍生的生长因子A链、血小板衍生的生长因子B链、用于治疗败血症的多肽、前原载脂蛋白 (Preproapolipoprotein) “米兰”变体、前原载脂蛋白“巴黎”变体、前凝血酶、灵长类CC趋化因子“ILINCK”、灵长类CXC趋化因子“IBICK”、胰岛素原、催乳素、催乳素2、神经营养肽 (prosaptide)、蛋白酶抑制肽、蛋白C、蛋白S、凝血酶原、尿激酶原、RANTES、RANTES8-68、RANTES9-68、RANTES肽、RANTES受体、重组白介素-16、抵抗素、局限曲菌素 (restrictocin)、逆转录病毒蛋白酶抑制剂、蓖麻毒素、轮状病毒疫苗、RSV Mab、皂草素、次黄嘌呤 (sarcin)、分泌型和跨膜型多肽、分泌型和跨膜型多肽、血清胆碱酯酶、血清蛋白 (例如血液凝固因子)、可溶性BMP受体激酶蛋白-3、可溶性VEGF受体、干细胞抑制因子、金黄色葡萄球菌疫苗、基质衍生的因子-1 α 、基质衍生的因子-1 β 、物质P (速激肽)、T1249肽、T20肽、T4核酸内切酶、TACI、Tarc、TGF- β 1、TGF- β 2、Thr117人类白介素9、凝血酶、促血小板生成素、促血小板生成素衍生物1、促血小板生成素衍生物2、促血小板生成素衍生物3、促血小板生成素衍生物4、促血小板生成素衍生物5、促血小板生成素衍生物6、促血小板生成素衍生物7、胸腺表达的趋化因子 (TECK)、促甲状腺激素、蟬抗凝血肽、Tim-1蛋白、TNF- α 前体、TNF-R、TNF-RII;TNF p75受体;死亡受体、tPA、转铁蛋白、转化生长因子 β 、肌钙蛋白肽、截短的单核细胞趋化蛋白2 (6-76)、截短的单核细胞趋化蛋白2 (6-76)、截短的

RANTES蛋白(3-68)、肿瘤坏死因子、尿酸氧化酶、尿激酶、加压素(后叶激素运载蛋白II)、VEGF R-3;flt-4、VEGF受体;KDR;flk-1、VEGF-110、VEGF-121、VEGF-138、VEGF-145、VEGF-162、VEGF-165、VEGF-182、VEGF-189、VEGF-206、VEGF-D、VEGF-E;VEGF-X、温韦伯氏(von Willebrand's)因子、野生型单核细胞趋化蛋白2、野生型单核细胞趋化蛋白2、ZTGF-β9,替代抗体支架例如一个或多个anticalin、一个或多个adnectin、一个或多个纤维蛋白原片段,纳米抗体例如骆驼纳米抗体、infestin、和/或在WO 01/79271(具体在第9页和/或表1)、WO 2003/59934(具体在表1)、WO 03/060071(具体在表1)或WO 01/079480(具体在表1)(各自通过引用以其全文结合于此)中提及的任何分子。

[0306] 并且,轭合物可以包含化疗药物中的一种或多种(若干种),例如:13-顺式-视黄酸、2-CdA、2-氯脱氧腺苷、5-阿扎胞苷、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巯嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鸟嘌呤,A,紫杉醇(Abraxane)、阿克唐丸(Accutane)[®]、放线菌素-D、阿霉素(Adriamycin)[®]、氟尿嘧啶(Adrucil)[®]、阿那格雷(Agrylin)[®]、Ala-Cort[®]、阿地白介素、阿仑单抗、ALIMTA、阿利维A酸(Alitretinoin)、艾尔卡巴(Alkaban)-AQ[®]、美法仑(Alkeran)[®]、全反式视黄酸、α干扰素、六甲蜜胺、氨甲喋呤、氨磷汀、氨鲁米特、阿那格雷、尼鲁米特(Anandron)[®]、阿那曲唑、阿糖胞嘧啶、Ara-C、安然爱斯普[®]、阿可达[®]、安美达锭(Arimidex)[®]、阿诺新(Aromasin)[®]、奈拉滨(Arranon)[®]、三氧化二砷、天冬酰胺酶、ATRA、阿瓦斯丁[®]、阿扎胞苷、BCG、BCNU、贝伐珠单抗、蓓萨罗丁、BEXXAR[®]、比卡鲁胺、BicNU、博莱霉素(Blenoxane)[®]、争光霉素(Bleomycin)、硼替佐米、白消安(Busulfan)、白舒非(Busulfex)[®]、C225、甲酰四氢叶酸钙、坎帕斯(Campath)[®]、伊立替康(Camptosar)[®]、喜树碱-11、卡培他滨、Carac[™]、卡铂、卡莫司汀、卡莫司汀圆片、康士得[®]、CC-5013、CCNU、CDDP、CeeNU、柔红霉素(Cerubidine)[®]、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、顺铂、嗜橙菌因子、克拉屈滨、可的松、可美净[®]、CPT-11、环磷酰胺、氨鲁米特(Cytadren)[®]、阿糖胞苷(Cytarabine)、阿糖胞苷脂质体、赛德萨-U[®]、癌得星(Cytoxan)[®]、达卡巴嗪、达克金、更生霉素(Dactinomycin)、阿法达贝泊汀、达沙替尼、道诺霉素(Daunomycin)、佐柔比星(Daunorubicin)、盐酸佐柔比星(Daunorubicin Hydrochloride)、佐柔比星脂质体(Daunorubicin Liposomal)、枸橼酸柔红霉素脂质体(DaunoXome)[®]、德沙美松(Decadron)、地西他滨、δ-氢化可的松(Cortef)[®]、强的松(Deltasone)[®]、地尼白介素(Denileukin diftitox)、DepoCyt[™]、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、Dexasone、右雷佐生、DHAD、DIC、Diodex、多西他赛、盐酸多柔比星(Doxil)[®]、多柔比星(Doxorubicin)、多柔比星脂质体(Doxorubicin liposomal)、Droxia[™]、DTIC、DTIC-多姆(Dome)[®]、甲泼尼龙

(Duralone)[®]、Efudex[®]、醋酸亮丙瑞林 (Eligard)[™]、表柔比星 (Ellence)[™]、乐沙定 (Eloxatin)[™]、爱施巴 (Elspar)[®]、Emcyt[®]、表阿霉素 (Epirubicin)、阿法依泊汀、爱必妥[™]、埃罗替尼 (Erlotinib)、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、雌莫司汀、阿米福汀、凡毕复 (Etopophos)[®]、依托泊苷 (Etoposide)、磷酸依托泊甙、氟他胺 (Eulexin)[®]、雷洛昔芬 (Evista)[®]、依西美坦、法乐通 (Fareston)[®]、氟维司群 (Faslodex)[®]、弗隆 (Femara)[®]、非格司亭 (Filgrastim)、氟尿苷 (Floxuridine)、福达华 (Fludara)[®]、氟达拉滨、Fluoroplex[®]、氟尿嘧啶 (Fluorouracil)、氟尿嘧啶 (膏)、氟甲睾酮 (Fluoxymesterone)、氟他米特、亚叶酸、FUDR[®]、氟维司群 (Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼 (Gefitinib)、吉西他滨 (Gemcitabine)、吉妥珠单抗奥唑米星、健择 (Gemzar)[®]、格列卫 (Gleevec)[™]、Gliadel[®]圆片、GM-CSF、戈舍瑞林、粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、氟甲睾酮 (Halotestin)[®]、赫赛汀[®]、Hexadrol、克瘤灵 (Hexalen)[®]、六甲蜜胺 (Hexamethylmelamine)、HMM、癌康定 (Hycamtin)[®]、羟基脲 (Hydrea)[®]、醋酸氢化可的松[®]、氢化可的松、氢化可的松磷酸钠、氢化可的松琥珀酸钠、磷酸氢化可通、羟基脲 (Hydroxyurea)、替伊莫单抗、替坦替伊莫单抗 (Ibritumomab Tiuxetan)、伊达比星 (Idamycin)[®]、伊达比星 (Idarubicin)、Ifex[®]、IFN- α 、异环磷酰胺 (Ifosfamide)、IL-11、IL-2、甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate)、咪唑甲酰胺、阿尔法干扰素、阿尔法干扰素-2b (PEG 轭合物)、白介素-2、白介素-11、Intron A[®] (阿尔法干扰素-2b)、易瑞沙 (Iressa)[®]、爱莱诺迪肯 (Irinotecan)、异维A酸 (Isotretinoin)、Kidrolase[®]、Lanacort[®]、拉帕替尼 (Lapatinib)、L-天冬酰胺酶、LCR、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸 (Leucovorin)、瘤可宁 (Leukeran)、Leukine[™]、亮丙瑞林 (Leuprolide)、闻克斯丁 (Leurocristine)、克拉屈滨 (Leustatin)[™]、脂质体Ara-C、液体泼尼松 (Liquid Pred)[®]、洛莫司汀、L-PAM、L-沙可来新、利普安 (Lupron)[®]、储库型利普安 (Lupron Depot)[®]、M、甲基苄肼 (Matulane)[®]、地塞米松 (Maxidex)、甲氮芥 (Mechlorethamine)、盐酸甲氮芥 (Mechlorethamine Hydrochloride)、Medralone[®]、美卓乐 (Medrol)[®]、美可治 (Megace)[®]、甲地孕酮 (Megestrol)、醋酸甲地孕酮、美法仑、乐疾宁 (Mercaptopurine)、美司钠、美司钠克斯 (Mesnex)[™]、氨甲喋呤 (Methotrexate)、氨甲喋呤钠、甲基强的松龙 (Methylprednisolone)、梅特克汀 (Meticorten)[®]、丝裂霉素、丝裂霉素-C、米托蒽醌、M-泼尼松龙[®]、MTC、MTX、慕斯塔净 (Mustargen)[®]、盐酸氮芥 (Mustine)、密吐霉素 (Mutamycin)[®]、马利兰[®]、Mylocel[™]、麦罗塔[®]、诺维本[®]、奈拉滨、尼欧萨 (Neosar)[®]、

培非格司亭TM、尼美佳 (Neumega)[®]、优保津[®]、多吉美 (Nexavar)[®]、尼兰德龙 (Nilandron)[®]、尼鲁米特、尼喷提[®]、氮芥 (Nitrogen Mustard)、诺瓦德克斯[®]、米托蒽醌 (Novantrone)[®]、奥曲肽、醋酸奥曲肽、Oncospar[®]、安可平[®]、安塔克 (Ontak)[®]、安克萨尔 (Onxal)TM、欧普瑞维尔金 (Oprevelkin)、艾瑞普瑞德 (Orapred)[®]、艾瑞松 (Orasone)[®]、奥沙利铂、紫杉酚或紫杉酚衍生物 (例如紫杉醇或紫杉醇蛋白质结合的)、帕米膦酸盐、帕尼单抗、潘瑞汀 (Panretin)[®]、伯尔定 (Paraplatin)[®]、佩蒂普瑞德 (Pediapred)[®]、PEG干扰素、培门冬酶、培非格司亭、PEG-INTRONTM、PEG-L-天冬酰胺酶、PEMETREXED、喷司他丁 (Pentostatin)、苯丙氨酸氮芥 (Phenylalanine Mustard)、顺铂 (Platinol)[®]、顺铂 (Platinol) -AQ[®]、泼尼松龙 (Prednisolone)、泼尼松 (Prednisone)、普瑞龙 (Prelone)[®]、丙卡巴肼、PROCRIT[®]、阿地白介素 (Proleukin)[®]、带有卡莫司汀植入的Prolifeprospan20、巯基嘌呤 (Purinethol)[®], R, 雷洛昔芬、来那度胺 (Revlimid)[®]、甲氨蝶呤 (Rheumatrex)[®]、美罗华[®]、利妥昔单抗、罗扰素-A[®] (阿尔法干扰素-2a)、如贝克斯 (Rubex)[®]、盐酸柔红霉素 (Rubidomycin hydrochloride)、善得定[®]、善得定LAR[®]、沙格司亭 (Sargramostim)、Solu-Cortef[®]、甲强龙 (Solu-Medrol)[®]、索拉非尼、施达赛 (SPRYCEL)TM、STI-571、链佐星 (Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼、索坦[®]、它莫西芬、它赛瓦[®]、蓓萨罗丁 (Targretin)[®]、紫杉酚[®]、他克唑泰尔 (Taxotere)[®]、替莫达 (Temodar)[®]、替莫唑胺 (Temozolomide)、替尼泊苷 (Teniposide)、TESPA、沙利度胺 (Thalidomide)、撒利多迈 (Thalomid)[®]、TheraCys[®]、噻鸟嘌呤、噻鸟嘌呤药片 (Thioguanine Tabloid)[®]、硫磷酰胺 (Thiophosphoamide)、噻欧普勒克斯 (Thioplex)[®]、噻替派 (Thiotepa)、TICE[®]、托泼萨 (Toposar)[®]、拓扑特肯 (Topotecan)、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、翠提娜茵 (Tretinoin)、TrexallTM、三氧化二砷 (Trisenox)[®]、TSPA、泰克博 (TYKERB)[®]、VCR、维克替比TM、长春花碱 (Velban)[®]、万珂 (Velcade)[®]、凡毕士 (VePesid)[®]、维萨诺德 (Vesanoid)[®]、维阿德 (Viadur)TM、维达扎 (Vidaza)[®]、长春花碱 (Vinblastine)、硫酸长春花碱、维卡萨 (Vincasar) Pfs[®]、长春新碱 (Vincristine)、长春瑞滨 (Vinorelbine)、酒石酸长春瑞滨、VLB、VM-26、伏立诺他、VP-16、威猛[®]、希罗达[®]、泽纳萨 (Zanosar)[®]、泽娃灵TM、泽尼卡德 (Zinecard)[®]、诺雷德 (Zoladex)[®]、唑来磷酸、伏立诺他、择泰 (Zometa)[®]; 放射性药物例如: 碳-11、碳-14、铬-51、钴-57、钴-58、钆-169、氟-18、镓-67、金-198、铟-111、铟-

113m、碘-123、碘-125、碘-131、铁-59、氩-81m、氮-13、氧-15、磷-32、镱-186、铷-82、钷-153、硒-75、锶-89、钨-99m、铊-201、氟-18、氙-127、氙-133、钇-90；成像剂，例如钆、磁铁矿(magnetite)、锰、钨、I125、I131、P32、TI201、碘帕醇、PET-FDG。

[0307] 另外的用于被包含在根据本发明的纳米颗粒、缔合物或组合物中的融合配伍物、轭合配伍物和/或分子包括：肢端肥大症药物，例如索马杜林、兰瑞肽、奥曲肽、善得定；抗血栓形成剂，例如比伐卢定、安格奥麦克斯(Angiomax)、达肝素钠(dalteparin)、片段化蛋白、依诺肝素、克赛(Lovenox)、阿尔法德特瑞克净(Drotrecogin alfa) (例如活化的)、奇格瑞、肝素；辅助生殖治疗化合物，例如绒毛膜促性腺激素、破卵针、促卵泡素、 α/β 酶，例如透明质酸酶、重组人类透明质酸酶(Hylenex)；糖尿病药物，例如艾塞那肽、百泌达、胰高血糖素(glucagon)、胰岛素、利拉鲁肽、阿必鲁泰、GLP-1拮抗剂、依森泰德(exendin)或依森泰德类似物；用于诊断中的化合物，例如普罗瑞林、蒂雷尔(Thyrel) TRH普罗瑞林(Thypinone)、分泌素(例如合成的、人类的)、克瑞侯斯缇姆(Chirhostim)、促甲状腺素(例如 α)、适滴进(Thyrogen)红细胞生成药物，例如阿尔法促红细胞生成素(Darbepoetin alfa)、安然爱斯普(Aranesp)、阿尔法依泊汀(epoetin alfa)、依泊汀(Epogen)、埃普莱克斯(Eprex)，用于治疗基因缺陷的药物，例如培加酶(pegademase)、用于治疗生长不足的药物，例如腺苷脱氨酶(Adagen)、美卡舍明(mecasermin)、瑞恩法贝特(rinfabate)，用于治疗囊性纤维化的药物，例如阿尔法链道酶、百慕时(Pulmozyme)，用于治疗代谢失调的药物，例如 β 半乳糖苷酶、重组半乳糖苷酶(Fabrazyme)、阿尔法阿糖苷酶、孤儿药(Myozyme)、拉罗尼酶(Laronidase)、阿尔图拉酶(Aldurazyme)，用于治疗生殖器疣病灶的药物，例如阿尔法干扰素-n3、阿尔费隆N，用于治疗肉芽肿病的药物，例如干扰素 γ -1b、爱克汀穆恩(Actimmune)；用于治疗生长不足的药物，例如培维索孟、索马威特(Somavert)、索马特罗滨(somatropin)、健豪宁(Genotropin)、优茁滨(Nutropin)、优猛茁(Humatrope)、萨瑞斯亭(Serostim)、硝甲阿托品丙酸酯(Protropin)；用于治疗心力衰竭的药物，例如奈西立肽、奈特瑞科尔(Natreacor)；用于治疗血友病的药物，例如凝血因子，如因子VIII、Helixate FS、拜科奇(Kogenate) FS、因子IX、BeneFIX、因子VIIa、诺其(Novoseven)、去氨加压素(desmopressin)、斯代米特(Stimate)、DDAVP；造血药物，例如非格司亭(Filgrastim) (G-CSF)、优保津(Neupogen)、奥普瑞白介素(Oprelvekin)、优美佳(Neumega)、培非格司亭(Pegfilgrastim)、优拉斯塔(Neulasta)、沙格司亭(Sargramostim)、沙格司亭(Leukine)；用于治疗丙肝的药物，例如阿尔法干扰素-2a、罗扰素A、阿尔法干扰素-2b、甘乐能(Intron A)、阿尔法康干扰素(Interferon alfacon)-1、干复津、阿尔法聚乙二醇干扰素-2a、派罗欣、阿尔法聚乙二醇干扰素-2b、PEG-甘乐能；用于治疗HIV的药物，例如恩夫韦地、恩夫韦；Fab例如Fab(抗凝血酶)、阿昔单抗(abciximab)、阿昔单抗(ReoPro)；单克隆抗体，例如达利珠单抗、赛尼哌；抗病毒单克隆抗体，例如帕利珠单抗、塞那吉斯(Synagis)；用于治疗哮喘的单克隆抗体，例如奥马珠单抗、索雷尔；用于诊断性成像的单克隆抗体，例如阿西莫单抗、CEA-Scan、卡罗单抗喷地肽、ProstaScint、沙妥莫单抗喷地肽、OncoScint CR/OV，用于诊断性成像的Fab，例如诺非单抗(Nofetumomab)、疏诺莫单抗(Verluma)；免疫抑制单克隆抗体，例如巴利昔单抗、舒莱(Simulect)、莫罗莫那(Muromonab) -CD3、正克隆(Orthoclone) OKT3；用于治疗恶性肿瘤的单克隆抗体，例如阿仑单抗、坎帕斯、替坦替伊莫单抗、泽娃灵、利妥昔单抗、美罗华、曲妥珠单抗、赫塞汀；用于治疗类风湿性关节炎(RA)的药物，例如阿达木单

抗、修美乐、英利昔单抗、瑞米凯德；用于用作放射免疫治疗剂的单克隆抗体，例如托西莫单抗和碘I131、托西莫单抗、百克沙；用于治疗黄斑变性的药物，例如哌加他尼钠、哌加他尼；用于治疗恶性肿瘤的药物，例如阿地白介素 (aldesleukin)、阿地白介素 (Proleukin)、白介素-2、天冬酰胺酶、爱施巴 (Elspar)、拉布立酶 (Rasburicase)、埃立特 (Elitek)、地尼白介素 (Denileukin diftitox)、安塔克 (Ontak)、培门冬酶、培加帕酶 (Oncaspar)、戈舍瑞林、亮丙瑞林；用于治疗多发性硬化症 (MS) 的药物，例如醋酸格拉替雷 (Glatiramer acetate) (例如共聚物-1)、克帕松、 β 干扰素-1a、阿沃纳斯、 β 干扰素-1a、利比 (Rebif)、 β 干扰素-1b、倍泰龙 (Betaseron)；用于治疗粘膜炎的药物，例如帕利夫明、科皮维斯 (Kepivance)；用于治疗肌张力障碍的药物，例如神经毒素、A型肉毒杆菌毒素、BOTOX、BOTOX化妆品、B型肉毒杆菌毒素、MYOBLOC；用于治疗骨质疏松症的药物，例如特立帕肽、骨稳 (Forteo)；用于治疗银屑病的药物，例如阿法赛特、阿密凡夫；用于治疗RA的药物，例如阿巴西普、恩瑞舒、阿那白滞素、加利利 (Kineret)、依那西普、恩博 (Enbrel)；溶栓剂，例如阿替普酶、阿克伐司 (Activase)、重组组织纤溶酶原激活剂 (rtPA)、阿尼普酶 (Anistreplase)、依米那酶 (Eminase)、瑞替普酶 (Reteplase)、瑞替伐酶 (Retavase)、链球菌激酶 (Streptokinase)、链激酶 (Streptase)、替奈普酶 (Tenecteplase)、TNK酶 (替奈普酶)、尿激酶、雅激酶 (Abbokinase)、Kinlytic；用于治疗骨质疏松症的药物，例如降血钙素 (例如鲑鱼)、鲑鱼降钙素 (Miacalcin)、复能素，用于治疗皮肤溃疡的药物，例如贝卡普勒明、瑞格瑞尼克斯 (Regranex)、胶原酶、水杨酸檀香酯 (Santyl)。

[0308] 此类多肽和化学化合物可以称为诊断部分、治疗部分、预防部分或有益部分。

[0309] 优选地，融合配伍物和/或铎合配伍物不是白蛋白、其变体或片段。

[0310] 一种或多种 (若干种) 治疗的或预防的多肽可以融合至白蛋白的N-端、C-端，插入到白蛋白结构中的环中，或其任何组合。它可以包括或不包括将融合多肽的不同组分分离的接头序列。

[0311] 与白蛋白或其片段的融合物相关的传授在本领域中是已知的，并且技术人员将理解此类传授也可以适用于本发明。WO 2001/79271 A和WO 2003/59934 (通过引用结合于此) 还包含可以融合至白蛋白或其片段的治疗和预防多肽的实例，并且这些实例也适用于本发明。

[0312] 通过以下实例进一步描述本发明，这些实例不应当解释为限制本发明的范围。

[0313] 实例

[0314] 实例1:HSA突变蛋白表达质粒的制备

[0315] 使用标准的分子生物学技术，例如描述于萨拉布鲁克，J. 和D.W. 拉塞尔 (Russell)，2001 (《分子克隆实验指南》，第3版，冷泉港实验室出版社，冷泉港，纽约) 的，来表达HSA变体。

[0316] K573P表达质粒的构建描述于WO 2011/051489 (通过引用结合于此)。其余表达质粒的构建是如WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206, 通过引用结合于此) 中所描述的进行。变体HSA T83K、HSA E82A、HSA E82D、HSA P110G、HSA L112F和HSA T83N/N111E是如WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206, 通过引用结合于此) 方法2实例6中所描述的产生。包含K573P取代的组合突变体是如在“具有K573P的组合突变体的产生” (WO 2012/150319 (PCT/EP12/058206)) 中描述的来产生，其中将所需要的片段插入适当指定的pDB4852中 (描述于WO

2012/150319 (PCT/EP12/058206,通过引用结合于此))。经由指示的限制性位点(表1)将包含T83N/N111E、T83K、E82A、E82D、P110G和L112F的片段从合成构建体去除。将包含T83N取代的片段从pDB4874去除(描述于W0 2012/150319 (PCT/EP12/058206,通过引用结合于此))。编码HSA变体的多核苷酸与质粒pDB3964/pDB4852的连接产生了用于表达所希望的突变体的质粒(表1)。所有的质粒被测序为确认HSA序列是唯一在所希望的一个或多个位置处突变的。

[0317] HSA T83N、HSA N111E和HSA N111E/K573P的构建描述于W0 2012/150319 (PCT/EP12/058206,通过引用结合于此)。

[0318] 酿酒酵母的转化是如在W0 2012/150319 (PCT/EP12/058206,通过引用结合于此)中描述的进行,采用描述于W0 2011/051489中的24小时储存方法,除了宿主菌株是酿酒酵母DYB7 (佩恩 (Payne) 等人 (2008)《应用与环境微生物学》(Applied and Environmental Microbiology) 74卷 (24) :7759-7766) 之外,其中有四个拷贝的PDI整合进该酵母的基因组中。

[0319] 表1:HSA突变蛋白表达质粒的构建

变体	限制性内切酶	降解的片段大小 (kb)	质粒	SEQ ID NO
HSA T83N/N111E	SacII/NheI	0.395	pDB4966	32
HSA T83N/N111E/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4967	33
HSA T83N/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4968	34
HSA T83K	SacII/NheI	0.395	pDB4903	35
HSA E82A	SacII/NheI	0.395	pDB4904	36
HSA L112F	SacII/NheI	0.395	pDB4907	37
HSA T83K/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4908	38
HSA E82A/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4909	39
HSA L112F/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4912	40
HSA E82D	SacII/NheI	0.395	pDB4905	41
HSA P110G	SacII/NheI	0.395	pDB4906	42
HSA E82D/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4910	43
HSA P110G/K573P	SacII/NheI	0.395	pDB4911	44

[0321] 实例2:白蛋白变体对FcRn的结合亲和力的SPR分析

[0322] SPR分析是如W0 2012/150319 (PCT/EP12/058206,通过引用结合于此)中所描述的进行。

[0323] 这些变体是各自具有选自以下项的一个点突变的白蛋白 (SEQ ID NO:2) :D108A、N111D、N111G、N111H、N111K、K190A、R197A、K276N、R410A、Y411A、P416A、E425A、E425K、K466A、D471A、R472A、N503D、N503K、E505K、E505Q、H510D、H510E、D512A、D512E、K524A、K525A、T527A、T527D、T527M、E531A、E531H、K534V、H535F、E565V、A569L、A569S、A569V、和V576F。

[0324] 首先,通过SPR来分析这些变体,以确定它们对shFcRn的结合反应(RU)。仅对显示高于或低于野生型白蛋白的结合反应的大于20%的结合反应的变体进行分析来鉴定KD(下表2)。野生型HSA和具有突变K573P的HSA用作对照。

[0325] 表2:白蛋白变体对shFcRn的结合亲和力

分子	SEQ ID NO:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)	Kd ($10^{-3}/\text{s}$)	KD (μM)
WT rHSA	2	-	-	$3.1 \pm 0.4^*$
HSA K573P	3	-	-	$0.4 \pm 0.1^*$
HSA E505Q	45	2.1	2.9	1.4
HSA N111D	46	0.8	4.4	5.2
HSA T527M	47	2.7	3.3	1.2
HSA N111G	48	1.6	5.2	3.3
HSA N111H	49	0.5	2.4	5.0
HSA D512E	50	2.7	10.9	4.1
HSA K524A	51	3.3	11.6	3.5
HSA T527A	52	2.6	13.7	5.2
HSA E531H	53	3.5	20.8	6.2
HSA N111K	54	0.5	8.3	17.3
HSA E425K	55	3.6	12.4	3.5
HSA K534V	56	4.8	5.5	1.1
HSA H510D	57	0.2	0.4	0.2
HSA A569S	58	0.7	4.8	6.8
HSA D108A	59	0.9	12.7	13.7

[0327] *五个重复的平均值,因此不提供Ka和Kd

[0328] 具有比野生型HSA更低的KD的变体具有对shFcRn的更高的结合亲和力。相反地,具有比野生型HSA更高的KD的变体具有对shFcRn的更低的结合亲和力。

[0329] 对于位置108和111的数据证明了涉及到包含位置105至120的环与FcRn的相互作用,并且因此在该环内的任何位置处的该改变将调节白蛋白对FcRn的结合亲和力。

[0330] 实例3.白蛋白变体对FcRn的结合亲和力的SPR分析

[0331] 这些变体是各自具有选自以下项的一个点突变的白蛋白 (SEQ ID NO:2):N111D、N111G、N111H、N111D/K573P、N111G/K573P、N111H/K573P、E505Q、E425A、T527M、E505Q/K573P、E425A/K573P和T527M/K573P,如上所述的进行制备。

[0332] 表3:白蛋白变体对shFcRn-HIS的结合亲和力

[0333]

分子	SEQ ID NO:	Ka (10 ³ /Ms)		Kd (10 ⁻³ /s)		KD (μM)	
WT rHSA	2	-		-		3.6±0.54*	
HSA K573P	3	-		-		0.6±0.12**	
HSA N111D	46	9.8	9.1	17.9	17.9	1.8	2.0
HSA N111G	48	7.4	7.4	20.5	19.2	2.7	2.6
HSA N111H	49	4.4	4.0	15.6	14.2	3.5	3.6
HSA N111D/K573P	60	4.0	4.2	1.9	2.2	0.5	0.5
HSA N111G/K573P	61	4.1	4.7	1.7	2.3	0.4	0.5
HSA N111H/K573P	62	2.9	3.0	1.7	2.2	0.6	0.7
HSA E505Q	45	5.1	5.0	4.9	6.0	1.0	1.2
HSA E425A	63	6.6	7.9	34.1	28.1	5.1	3.6
HSA T527M	47	4.9	4.8	4.4	5.1	0.9	1.1
HSA E425A/K573P	64	3.4	3.6	2.5	3.2	0.7	0.9
HSA E505Q/K573P	65	0.4	0.4	0.5	1.1	1.6	2.5
HSA T527M/K573P	66	2.6	2.8	1.2	2.2	0.5	0.8

[0334] *8个的平均值以及标准偏差**5个的平均值以及标准偏差。

[0335] 具有比野生型HSA更低的KD的变体具有对shFcRn的更高的结合亲和力。相反地,具有比野生型HSA更高的KD的变体具有对shFcRn的更低的结合亲和力。

[0336] 对于包含K573P的变体的数据得出了亲和力的增加,与仅具有K573P取代是一致的。

[0337] 实例4. 白蛋白变体对FcRn的结合亲和力的SPR分析

[0338] 这些变体是各自具有选自以下项的一个点突变的白蛋白 (SEQ ID NO:2): N111R、N111Q、N111E、N111R/K573P、N111Q/K573P、N111E/K573P、N109D、N109E、N109Q、N109R、N109K、N109H、N109G、D108E、T83N、L575F和K534V/K573P,如上所述的进行制备。

[0339] 表4a: 白蛋白变体对shFcRn-HIS的结合亲和力

[0340]

分子	SEQ ID NO:	Ka (10 ³ /Ms)		Kd (10 ⁻³ /s)		KD (μM)	
WT HSA	2	-		-		2.0±0.3*	
HSA K573P	3	-		-		0.3±0.0**	
HSA N111E	67	15.3	14.3	13.1	15.2	0.8	1.1
HSA N111E/K573P	68	4.2	-	2.4	-	0.6	-
HSA N109K	69	9.7	6.3	18.3	21.6	1.9	3.4
HSA D108E	70	13.9	7.5	16.6	19.5	1.2	2.6
HSA T83N	71	17.7	15.2	15.6	16.8	0.9	1.1
HSA L575F	72	11.8	8.3	31.3	32.2	2.7	4.0
HSA K534V/K573P	73	4.7	4.5	6.9	6.9	1.5	1.5

[0341] *11个的平均值以及标准偏差**5个的平均值以及标准偏差。

[0342] 表4b

[0343]	分子	SEQ ID NO:	Ka ($10^3/\text{Ms}$)		Kd ($10^{-3}/\text{s}$)		KD (μM)	
	WT rHSA	2	-		-		3.6±0.54*	
	HSA K573P	3	-		-		0.6±0.12**	
	HSA N111D	46	9.8	9.1	17.9	17.9	1.8	2.0
	HSA N111G	48	7.4	7.4	20.5	19.2	2.7	2.6
	HSA N111H	49	4.4	4.0	15.6	14.2	3.5	3.6

[0344] *8个的平均值以及标准偏差**5个的平均值以及标准偏差。

[0345] 数据证实108至111环在HSA结合至FcRn中的作用,其中在D108A和N111K变体中观察到降低的结合亲和力(表2)。在位置111处的另外突变证实了结合亲和力的范围,与WT HSA相比,从对于N111K变体观察到的降低的亲和力,直到展现出对于FcRn的增加的亲和力的N111E变体(表4)。变体N111Q/K573P(图5,SEQ ID NO:74)显示了与wt HSA相比具有增加的反应的结合曲线,以及与wt HSA相比更慢的缔合,这与K573P取代是一致的。HSA的环区域108至112与FcRn的相对位置(图6)表明该区域具有贡献于FcRn结合的潜力,如在实例2中所预示的。另外关于图5和6的细节提供于WO 2012/150319(PCT/EP12/058206,通过引用结合于此)中。

[0346] 结构域I(结构域1)的邻接环区(包括残基78至88)的相对位置(图6)表明该区域具有贡献于FcRn结合的潜力。这由观察到T83N变体显示相比于WT HSA的对FcRn的增加的亲和力所证实(表4)。

[0347] 将预示邻接残基特别是E82、P110和L112的突变(图6)会改变HSA对FcRn的结合亲和力。

[0348] 实例5:白蛋白变体对FcRn的结合亲和力的SPR分析

[0349] 在Biacore3000仪器(GE医疗)上进行SPR分析。按照生产商说明书使用GE医疗胺偶联化学,在偶联shFcRn(GeneArt1177525)的CM5芯片上进行固定化。shFcRn-HIS(shFcRn与在 β -2-微球蛋白的C-端上的6-His尾)的固定化水平是约1200RU,并且是通过注射20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ shFcRn于乙酸钠pH4.5(GE医疗)中来实现。留置芯片表面以将其用恒定流速(5 $\mu\text{L}/\text{min}$)的运行缓冲液(即双碱性/单碱性磷酸缓冲液pH5.5)在25 $^{\circ}\text{C}$ 过夜稳定。在配体稳定后,将芯片表面通过以下方式来调节:以30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 注射3 \times 45 μL 双碱性/单碱性磷酸缓冲液,随后注射pH7.4的HBS_EP(0.01M HEPES,0.15M NaCl,3mM EDTA,0.005%表面活性剂P20)(GE医疗)在各个注射之间再生步骤(12s)。然后通过以30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 注射3 \times 45 μL 阳性对照、随后12s的再生脉冲,来针对活性对表面进行检查。

[0350] pH5.5结合分析:通过一式两份地以30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 将45 μL 的20 μM (稀释于pH5.5缓冲液中)的分析物注射入pH5.5的运行缓冲液中来获得对于结合数据的传感图。注射后进行2 \times 12s再生脉冲,以恢复基线(HBS_EP pH7.4;10 μL ,以50 $\mu\text{L}/\text{min}$)。然后将对照减去,并且使用BiaEvaluation软件4.1来获得结合分析数据。

[0351] pH5.5动力学分析:对于动力学数据的传感图是通过在注射后90s延迟之内(以允许动力学模型的平缓的解离)以30 $\mu\text{L}/\text{min}$ 将45 μL 的五个浓度即20 μM 、4 μM 、0.8 μM 、0.16 μM 和0.032 μM 的分析物注射入pH5.5的运行缓冲液中来获得的。注射后进行2 \times 12s再生脉冲,以恢复基线(HBS_EP pH7.4;10 μL ,以50 $\mu\text{L}/\text{min}$)。对两种分开的情况进行分析。然后将参照细胞值减去,并且使用Biaevaluation软件4.1来获得动力学数据并且确认KD值。

[0352] 使用SPR鉴定变体对FcRn的结合反应,结果显示在表5a和5b中。

[0353] 表5a:

分子	SEQ ID NO	结合反应 (RU)
WT rHSA	2	229
HSA K573P	3	300
HSA T83K	35	194
HSA T83K/K573P	38	285
HSA E82A	36	221
HSA E82A/K573P	39	275
HSA E82D	41	227
HSA E82D/K573P	43	269
HSA P110G	42	235
HSA P110G/K573P	44	284
HSA L112F	37	253
HSA L112F/K573P	40	290

[0355] 显示的值是两次运行的平均值。

[0356] 表5b:

分子	SEQ ID NO	结合反应 (RU)
WT rHSA	2	148
HSA K573P	3	181
HSA T83N/N111E	32	167

[0358] 显示的值是两次运行的平均值。

[0359] 对变体进行KD分析以评定相对于HSA-K573-FcRn结合亲和力的变体-FcRn结合亲和力。这些结果示于表6中。进行进一步的分析以计算结合亲和力(表7)。

[0360] 表6:

分子	SEQ ID NO:	KD (μ M)	结合亲和力 (倍数差别, 相对于HSA野生型)
WT rHSA	2	3.82	-
HSA L112F	37	1.44	2.7
HSA T83K	35	1.42	2.7
HSA E82A	36	2.81	1.4
HSA K573P	3	0.18	21.2
HSA L112F/K573P	40	0.108	35.4
HSA T83K/K573P	38	0.147	26.0
HSA E82A/K573P	39	0.174	22.0

[0362] 表7

[0363]

分子	SEQ ID NO:	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (μ M)	平均 KD (μ M)	与 HSA 野生型相比的倍数差别
WT rHSA	2	0.63×10^4	0.0133	2.11	1.97	-
		0.78×10^4	0.0141	1.83		
HSA K573P	3	0.81×10^4	1.32×10^{-3}	0.162	0.20	9.9
		0.74×10^4	1.77×10^{-3}	0.238		
HSA T83N/N111E/K573P	33	2.28×10^4	1.16×10^{-3}	0.051	0.061	32.3
		2.28×10^4	1.59×10^{-3}	0.070		
HSA T83N/K573P	34	1.55×10^4	1.3×10^{-3}	0.084	0.12	16.4
		1.22×10^4	1.84×10^{-3}	0.15		

[0364] 数据显示HSA T83N/N111E/K573P和HSA T83N/K573P相对于野生型HSA具有高的FcRn结合亲和力。与野生型HSA与FcRn的结合相比,HSA E82A和HSA L112F两者显示与FcRn的改进的结合,并且这表明包含HSA (SEQ ID NO:2) 的氨基酸78至88以及HSA (SEQ ID NO:2) 的氨基酸105至120的环参与HSA与FcRn的结合。

[0365] 在位置L112或T83处具有单一突变的HSA显示与彼此相似的FcRn结合亲和力。然而,与T83和K573的双重突变相比,L112和K573的双重突变具有对FcRn的更强的结合亲和力。

[0366] 表8

[0367]

分子	SEQ ID NO:	Ka (10 ³ /MS)	Kd (10 ³ /s)	KD (μ M)	平均 KD (μ M)
WT HSA	2	4.3	63.6	13.7	13.8
		5.6	77.6	13.9	
HSA-K573P	3	4.3	6.2	1.4	1.1
		5.2	4.6	0.89	
HSA-E82D	41	2.3	84.3	36.9	24.1
		6.5	73.0	11.3	
HSA-E82D/K573P	43	4.9	6.7	1.4	1.1
		5.5	5.0	0.9	

[0368] 表8的数据显示HSA-E82D相对于野生型白蛋白具有低的FcRn结合亲和力,并且HSA-K573P相对于野生型白蛋白具有高的FcRn结合。然而,双重突变体HSA-E82D/K573P显示与HSA-K573P相同的FcRn结合亲和力,即E82D取代的包含不会不利地影响FcRn结合。

[0369] 在此描述并且要求的本发明不限于在此披露的具体方面的范围,因为这些方面意图作为本发明若干方面的说明。预期任何等效方面都处于本发明的范围内。实际上,除在此所示和描述的那些之外,本发明的不同修改对于本领域普通技术人员而言从前述描述将变得清楚。这类修改也旨在落入所附权利要求书的范围内。在有冲突的情况下,以包括定义的本披露为准。

序列表

	<110>	英国诺维信生物制药有限公司 (Novozymes Biopharma UK Ltd) 丹麦诺维信生物制药公司 (Novozymes Biopharma DK A/S)	
	<120>	白蛋白变体	
	<130>	12470-W0-PCT	
	<150>	EP12187326.9	
	<151>	2012-10-05	
	<150>	EP12191086.3	
	<151>	2012-11-02	
	<150>	EP12191854.4	
	<151>	2012-11-08	
	<150>	EP12160007.6	
	<151>	2012-03-16	
[0001]	<150>	PCT/EP2012/058206	
	<151>	2012-05-04	
	<160>	74	
	<170>	PatentIn 版本 3.5	
	<210>	1	
	<211>	1758	
	<212>	DNA	
	<213>	智人	
	<220>		
	<221>	misc_特征	
	<222>	(1)..(1758)	
	<223>	编码 HSA 的 cDNA	
	<400>	1	
		gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcgg tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa	60
		gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta	120

	aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa	180
	aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt	240
	cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa	300
	tgtttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360
	gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420
	gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
	tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540
	aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtg	600
	gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
	cagagatttc ccaaagctga gtttgagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa	720
	gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt	780
[0002]	gccaagtata tcigtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa	840
	aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct	900
	gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct	960
	gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcacctgat	1020
	tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc	1080
	tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt	1140
	gtggaagagc ctcagaattt aatcaaaca aattgtgagc tttttgagca gcttgagag	1200
	tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact	1260
	ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt gaaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat	1320
	cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta	1380
	tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc	1440

```

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttggt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttataa 1758

```

<210> 2
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> 智人

 <400> 2

[0003]

```

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1          5          10          15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
          20          25          30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
          35          40          45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
          50          55          60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65          70          75          80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
          85          90          95

```


	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
			130					135					140				
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145						150					155				160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
[0004]	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180					185					190			
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200					205				
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
			210					215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235				240		
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
				245						250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260						265					270		

	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
[0005]	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

[0006] Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 3

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA K573P

<400> 3

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

[0007]

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 4
<211> 609
<212> PRT
<213> 智人

[0010]

<400> 4

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
20 25 30

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

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

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

	Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp	
	85	90 95
	Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala	
	100	105 110
	Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln	
	115	120 125
	His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val	
	130	135 140
	Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys	
	145	150 155 160
[0011]	Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro	
	165	170 175
	Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys	
	180	185 190
	Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu	
	195	200 205
	Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys	
	210	215 220
	Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val	
	225	230 235 240
	Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser	
	245	250 255

	Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val	
	435	440 445
	Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His	
	450	455 460
	Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val	
	465	470 475 480
	Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg	
	485	490 495
	Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe	
	500	505 510
[0013]	Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala	
	515	520 525
	Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu	
	530	535 540
	Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys	
	545	550 555 560
	Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala	
	565	570 575
	Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe	
	580	585 590
	Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly	
	595	600 605

Leu

<210> 5

<211> 621

<212> PRT

<213> 黑猩猩

<400> 5

Met Asn Glu Ser Ser Cys Cys Ser Thr Ser Leu Pro Ala Phe Gly Val
1 5 10 15

Ser Val Leu Asp Ser Gly His Ser Ser Ser Ser Ala Tyr Ser Arg Gly
20 25 30

[0014] Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys
35 40 45

Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Val Ala Phe Ala
50 55 60

Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn
65 70 75 80

Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu
85 90 95

Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr
100 105 110

Val Ala Thr Leu Arg Glu Lys Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala
115 120 125

	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp
	130						135					140				
	Asn	Pro	Asn	Leu	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys
	145					150					155				160	
	Thr	Ala	Phe	His	Asp	Asn	Glu	Gly	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr
					165					170					175	
	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe
				180						185				190		
	Phe	Ala	Glu	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala
		195					200						205			
[0015]	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu
	210						215					220				
	Gly	Lys	Ala	Ser	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln
	225					230					235				240	
	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser
				245						250					255	
	Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr
				260					265						270	
	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu
		275						280					285			
	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln
	290						295					300				

	Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu	
	305	310 315 320
	Glu Lys Ser His Cys Leu Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala	
		325 330 335
	Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Glu Val Cys	
		340 345 350
	Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr	
		355 360 365
	Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg	
		370 375 380
[0016]	Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala	
	385	390 395 400
	Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu	
		405 410 415
	Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu	
		420 425 430
	Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr	
		435 440 445
	Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg	
		450 455 460
	Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys	
	465	470 475 480

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
485 490 495

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

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
515 520 525

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
530 535 540

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
545 550 555 560

Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
565 570 575

[0017]

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
580 585 590

Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
595 600 605

Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
610 615 620

<210> 6

<211> 608

<212> PRT

<213> 恒河猴

<400> 6

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala

1	5	10	15
Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Val Ala			
20	25	30	
His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu His Phe Lys Gly Leu Val Leu			
35	40	45	
Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Glu His Val			
50	55	60	
Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp			
65	70	75	80
Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp			
85	90	95	
[0018]			
Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala			
100	105	110	
Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln			
115	120	125	
His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Leu Val Arg Pro Glu Val			
130	135	140	
Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Ala Thr Phe Leu Lys			
145	150	155	160
Lys Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro			
165	170	175	
Glu Leu Leu Phe Phe Ala Ala Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Ala Glu Cys			

180	185	190
Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu		
195	200	205
Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys		
210	215	220
Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val		
225	230	235 240
Ala Arg Leu Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser		
245	250	255
Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly		
260	265	270
[0019]		
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met		
275	280	285
Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Asp		
290	295	300
Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Leu Ala Glu Val Glu Asn Asp		
305	310	315 320
Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Tyr Val Glu Ser		
325	330	335
Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly		
340	345	350
Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Met		

355	360	365
Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Ala Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys		
370	375	380
Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu		
385	390	395 400
Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Val Lys Gln Asn Cys		
405	410	415
Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu		
420	425	430
Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val		
435	440	445
[0020]		
Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ala Lys Cys Cys Lys Leu		
450	455	460
Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val		
465	470	475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys		
485	490	495
Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe		
500	505	510
Ser Ala Leu Glu Leu Asp Glu Ala Tyr Val Pro Lys Ala Phe Asn Ala		
515	520	525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Met Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu		

	530	535	540
	Lys Gln Val Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys		
	545	550	555 560
	Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Gly Val Met Asp Asn Phe Ala		
	565	570	575
	Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Ala Cys Phe		
	580	585	590
	Ala Glu Glu Gly Pro Lys Phe Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Ala		
	595	600	605
[0021]	<210> 7		
	<211> 608		
	<212> PRT		
	<213> 金黄地鼠 (Mesocricetus auratus)		
	<400> 7		
	Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Asp Ser Ala		
	1	5	10 15
	Phe Ser Arg Gly Leu Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Ile Ala		
	20	25	30
	His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu		
	35	40	45
	Ile Ala Phe Ser Gln Phe Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Val		
	50	55	60
	Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp		
	65	70	75 80

	Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp	
	85	90 95
	Lys Leu Cys Ala Ile Pro Thr Leu Arg Asp Ser Tyr Gly Glu Leu Ala	
	100	105 110
	Asp Cys Cys Ala Lys Lys Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Lys	
	115	120 125
	His Lys Asp Asp His Pro Asn Leu Pro Pro Phe Val Arg Pro Asp Ala	
	130	135 140
	Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Gln Glu Asn Ala Val Thr Phe Met Gly	
	145	150 155 160
[0022]	His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro	
	165	170 175
	Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Lys Tyr Ser Ala Ile Met Thr Glu Cys	
	180	185 190
	Cys Gly Glu Ala Asp Lys Ala Ala Cys Ile Thr Pro Lys Leu Asp Ala	
	195	200 205
	Leu Lys Glu Lys Ala Leu Ala Ser Ser Val Asn Gln Arg Leu Lys Cys	
	210	215 220
	Ser Ser Leu Gln Arg Phe Gly Gln Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val	
	225	230 235 240
	Ala Arg Met Ser Gln Lys Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr	
	245	250 255

	Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val	
	435	440 445
	Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Val Leu	
	450	455 460
	Pro Glu Ala Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Ile Ser Ala Ile	
	465	470 475 480
	Leu Asn Arg Val Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Gln	
		485 490 495
	Val Thr Lys Cys Cys Thr Gly Ser Val Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe	
		500 505 510
[0024]	Ser Ala Leu Pro Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala	
	515	520 525
	Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Ser Leu Pro Glu Lys Glu	
	530	535 540
	Lys Gln Met Lys Lys Gln Ala Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys	
	545	550 555 560
	Pro Lys Ala Thr Gly Pro Gln Leu Arg Thr Val Leu Gly Glu Phe Thr	
		565 570 575
	Ala Phe Leu Asp Lys Cys Cys Lys Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe	
		580 585 590
	Ser Glu Asp Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Ala Ala Leu Ala	
	595	600 605

<210> 8
<211> 608
<212> PRT
<213> 豚鼠 (*Cavia porcellus*)

<400> 8

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Val
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

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

Ile Thr Leu Ser Gln His Leu Gln Lys Ser Pro Phe Glu Glu His Val
[0025] 50 55 60

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

Glu Ser Ala Gln Asn Cys Gly Lys Ala Ile Ala Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Lys Val Cys Ala Ile Pro Ser Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Leu Ala
100 105 110

Asp Cys Cys Ala Lys Glu Asp Pro Asp Arg Val Glu Cys Phe Leu Gln
115 120 125

His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Pro
130 135 140

	Glu	Ala	Leu	Cys	Thr	Ala	Phe	Lys	Glu	Asn	Asn	Asp	Arg	Phe	Ile	Gly	
	145						150					155				160	
	His	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Val	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	
					165					170					175		
	Glu	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Lys	Tyr	Lys	Asn	Ala	Leu	Thr	Glu	Cys	
				180						185					190		
	Cys	Glu	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Leu	Thr	Pro	Lys	Leu	Asp	Ala	
			195					200						205			
	Ile	Lys	Glu	Lys	Ala	Leu	Val	Ser	Ser	Ala	Gln	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	
	210						215					220					
[0026]	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ser	Val	
	225					230					235					240	
	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Lys	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Ile	Ser	
					245					250					255		
	Thr	Ile	Val	Thr	Ser	Leu	Thr	Lys	Val	Thr	Lys	Glu	Cys	Cys	His	Gly	
				260					265						270		
	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Gln	Glu	Leu	Ala	Lys	Tyr	Met	
			275					280					285				
	Cys	Glu	His	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Val	
		290					295					300					
	Lys	Pro	Thr	Leu	Gln	Lys	Ala	His	Cys	Ile	Leu	Glu	Ile	Gln	Arg	Asp	
	305					310					315				320		

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

Ser Ala Leu His Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Pro Phe His Ala
515 520 525

Asp Ser Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu
530 535 540

Lys Gln Val Lys Lys Gln Met Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
545 550 555 560

Pro Lys Ala Ser Glu Glu Gln Met Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Ala
565 570 575

[0028] Ala Phe Leu Lys Lys Cys Cys Asp Ala Asp Asn Lys Glu Ala Cys Phe
580 585 590

Thr Glu Asp Gly Pro Lys Leu Val Ala Lys Cys Gln Ala Thr Leu Ala
595 600 605

<210> 9

<211> 608

<212> PRT

<213> 小家鼠 (Mus musculus)

<400> 9

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Val Ser Gly Ser Ala
1 5 10 15

Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

	His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu	
	35	40 45
	Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala	
	50	55 60
	Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp	
	65	70 75 80
	Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp	
		85 90 95
	Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala	
	100	105 110
[0029]	Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln	
	115	120 125
	His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala	
	130	135 140
	Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly	
	145	150 155 160
	His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro	
		165 170 175
	Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys	
	180	185 190
	Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly	
	195	200 205

	Val	Lys	Glu	Lys	Ala	Leu	Val	Ser	Ser	Val	Arg	Gln	Arg	Met	Lys	Cys
	210						215					220				
	Ser	Ser	Met	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val
	225					230					235				240	
	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Thr	Phe	Pro	Asn	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Ile	Thr
					245					250					255	
	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	Asn	Lys	Glu	Cys	Cys	His	Gly
				260					265						270	
	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Tyr	Met
		275						280					285			
[0030]	Cys	Glu	Asn	Gln	Ala	Thr	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Gln	Thr	Cys	Cys	Asp
	290						295					300				
	Lys	Pro	Leu	Leu	Lys	Lys	Ala	His	Cys	Leu	Ser	Glu	Val	Glu	His	Asp
	305					310					315				320	
	Thr	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ala	Ile	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Asp
					325					330					335	
	Gln	Glu	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly
				340					345						350	
	Thr	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Ser
			355					360					365			
	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Lys	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys
		370						375					380			

	Cys	Ala	Glu	Ala	Asn	Pro	Pro	Ala	Cys	Tyr	Gly	Thr	Val	Leu	Ala	Glu	
	385					390					395					400	
	Phe	Gln	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Lys	Asn	Leu	Val	Lys	Thr	Asn	Cys	
				405						410					415		
	Asp	Leu	Tyr	Glu	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Ile	Leu	
				420					425						430		
	Val	Arg	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	
		435						440						445			
	Glu	Ala	Ala	Arg	Asn	Leu	Gly	Arg	Val	Gly	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Leu	
	450						455					460					
[0031]	Pro	Glu	Asp	Gln	Arg	Leu	Pro	Cys	Val	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Ala	Ile	
	465					470					475				480		
	Leu	Asn	Arg	Val	Cys	Leu	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Glu	His	
				485						490					495		
	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Ser	Gly	Ser	Leu	Val	Glu	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	
			500						505					510			
	Ser	Ala	Leu	Thr	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Lys	Ala	
		515						520					525				
	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ser	Asp	Ile	Cys	Thr	Leu	Pro	Glu	Lys	Glu	
	530						535					540					
	Lys	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	Leu	Ala	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	
	545					550					555				560		

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
565 570 575

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe
580 585 590

Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
595 600 605

<210> 10

<211> 608

<212> PRT

<213> 褐家鼠 (Rattus norvegicus)

<400> 10

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Ile Ser Gly Ser Ala
1 5 10 15

[0032]

Phe Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

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

Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ile
50 55 60

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

Glu Asn Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Ile His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Lys Leu Arg Asp Asn Tyr Gly Glu Leu Ala

100	105	110
Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln		
115	120	125
His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Pro Phe Gln Arg Pro Glu Ala		
130	135	140
Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Gln Glu Asn Pro Thr Ser Phe Leu Gly		
145	150	155 160
His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro		
165	170	175
Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Lys Tyr Asn Glu Val Leu Thr Gln Cys		
180	185	190
[0033]		
Cys Thr Glu Ser Asp Lys Ala Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala		
195	200	205
Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ala Ala Val Arg Gln Arg Met Lys Cys		
210	215	220
Ser Ser Met Gln Arg Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val		
225	230	235 240
Ala Arg Met Ser Gln Arg Phe Pro Asn Ala Glu Phe Ala Glu Ile Thr		
245	250	255
Lys Leu Ala Thr Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Glu Cys Cys His Gly		
260	265	270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met		

275	280	285
Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Ala Cys Cys Asp		
290	295	300
Lys Pro Val Leu Gln Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Ile Glu His Asp		
305	310	315 320
Asn Ile Pro Ala Asp Leu Pro Ser Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp		
325	330	335
Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly		
340	345	350
Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser		
355	360	365
[0034]		
Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys		
370	375	380
Cys Ala Glu Gly Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu		
385	390	395 400
Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys		
405	410	415
Glu Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Val Leu		
420	425	430
Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val		
435	440	445
Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu		

450	455	460
Pro Glu Ala Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile		
465	470	475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys		
	485	490 495
Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe		
	500	505 510
Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala		
	515	520 525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Lys Glu		
	530	535 540
[0035]		
Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys		
545	550	555 560
Pro Lys Ala Thr Glu Asp Gln Leu Lys Thr Val Met Gly Asp Phe Ala		
	565	570 575
Gln Phe Val Asp Lys Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Asn Cys Phe		
	580	585 590
Ala Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Ala Arg Ser Lys Glu Ala Leu Ala		
	595	600 605
<210>	11	
<211>	607	
<212>	PRT	
<213>	牛 (Bos taurus)	

<400> 11

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Leu Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

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

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

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

[0036]

Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp
85 90 95

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

Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Ser
115 120 125

His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn
130 135 140

Thr Leu Cys Asp Glu Phe Lys Ala Asp Glu Lys Lys Phe Trp Gly Lys
145 150 155 160

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

	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Asn	Lys	Tyr	Asn	Gly	Val	Phe	Gln	Glu	Cys	Cys
							180				185				190	
	Gln	Ala	Glu	Asp	Lys	Gly	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Ile	Glu	Thr	Met
			195						200					205		
	Arg	Glu	Lys	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Ala	Arg	Gln	Arg	Leu	Arg	Cys	Ala
			210						215					220		
	Ser	Ile	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Leu	Lys	Ala	Trp	Ser	Val	Ala
			225						230				235			240
	Arg	Leu	Ser	Gln	Lys	Phe	Pro	Lys	Ala	Glu	Phe	Val	Glu	Val	Thr	Lys
					245						250					255
[0037]	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp
					260						265					270
	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys
					275						280					285
	Asp	Asn	Gln	Asp	Thr	Ile	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Asp	Lys
					290						295					300
	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Lys	Asp	Ala
					305						310					315
	Ile	Pro	Glu	Asn	Leu	Pro	Pro	Leu	Thr	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Asp	Lys
					325						330					335
	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Ala	Phe	Leu	Gly	Ser
					340						345					350

	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Glu	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	
	355							360					365				
	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Glu	Cys	Cys	
	370						375					380					
	Ala	Lys	Asp	Asp	Pro	His	Ala	Cys	Tyr	Ser	Thr	Val	Phe	Asp	Lys	Leu	
	385					390					395					400	
	Lys	His	Leu	Val	Asp	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Asp	
				405					410						415		
	Gln	Phe	Glu	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Ile	Val	
			420						425					430			
[0038]	Arg	Tyr	Thr	Arg	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	
	435							440					445				
	Val	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Thr	Arg	Cys	Cys	Thr	Lys	Pro	
	450						455					460					
	Glu	Ser	Glu	Arg	Met	Pro	Cys	Thr	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ile	Leu	
	465				470					475						480	
	Asn	Arg	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Glu	Lys	Val	
				485						490					495		
	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	
			500						505					510			
	Ala	Leu	Thr	Pro	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Ala	Phe	Asp	Glu	Lys	
	515							520					525				

Leu Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys
530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro
545 550 555 560

Lys Ala Thr Glu Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala
565 570 575

Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala
580 585 590

Val Glu Gly Pro Lys Leu Val Val Ser Thr Gln Thr Ala Leu Ala
595 600 605

[0039] <210> 12
<211> 607
<212> PRT
<213> 马 (Equus caballus)

<400> 12

Met Lys Trp Val Thr Phe Val Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Leu Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

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

Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Lys	Cys	Ala	Ala	Asp
	65					70					75					80
	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp
				85						90					95	
	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Ala	Thr	Tyr	Gly	Glu	Leu	Ala
				100					105					110		
	Asp	Cys	Cys	Glu	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Thr
		115						120					125			
	His	Lys	Asp	Asp	His	Pro	Asn	Leu	Pro	Lys	Leu	Lys	Pro	Glu	Pro	Asp
	130						135					140				
[0040]	Ala	Gln	Cys	Ala	Ala	Phe	Gln	Glu	Asp	Pro	Asp	Lys	Phe	Leu	Gly	Lys
	145					150					155				160	
	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Gly	Pro	Glu
				165						170				175		
	Leu	Leu	Phe	His	Ala	Glu	Glu	Tyr	Lys	Ala	Asp	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys
				180					185					190		
	Pro	Ala	Asp	Asp	Lys	Leu	Ala	Cys	Leu	Ile	Pro	Lys	Leu	Asp	Ala	Leu
		195						200					205			
	Lys	Glu	Arg	Ile	Leu	Leu	Ser	Ser	Ala	Lys	Glu	Arg	Leu	Lys	Cys	Ser
	210						215					220				
	Ser	Phe	Gln	Asn	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Val	Lys	Ala	Trp	Ser	Val	Ala
	225					230					235				240	

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

Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys
275 280 285

Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Gly Lys Leu Lys Ala Cys Cys Asp Lys
290 295 300

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

[0041] Leu Pro Ser Asp Leu Pro Ala Leu Ala Ala Asp Phe Ala Glu Asp Lys
325 330 335

Glu Ile Cys Lys His Tyr Lys Asp Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr
340 345 350

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu
355 360 365

Leu Leu Arg Ile Ala Lys Thr Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys
370 375 380

Ala Glu Ala Asp Pro Pro Ala Cys Tyr Arg Thr Val Phe Asp Gln Phe
385 390 395 400

Thr Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Ser Leu Val Lys Lys Asn Cys Asp
405 410 415

Leu Phe Glu Glu Val Gly Glu Tyr Asp Phe Gln Asn Ala Leu Ile Val
420 425 430

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

Ile Gly Arg Thr Leu Gly Lys Val Gly Ser Arg Cys Cys Lys Leu Pro
450 455 460

Glu Ser Glu Arg Leu Pro Cys Ser Glu Asn His Leu Ala Leu Ala Leu
465 470 475 480

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

[0042] Thr Lys Cys Cys Thr Asp Ser Leu Ala Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser
500 505 510

Ala Leu Glu Leu Asp Glu Gly Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu
515 520 525

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys
530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro
545 550 555 560

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Thr Val Leu Gly Asn Phe Ser Ala
565 570 575

Phe Val Ala Lys Cys Cys Gly Arg Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala
580 585 590

Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Leu Ala Leu Ala
 595 600 605

<210> 13

<211> 607

<212> PRT

<213> 驴 (Equus asinus)

<400> 13

Met Lys Trp Val Thr Phe Val Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
 1 5 10 15

Tyr Phe Arg Gly Val Leu Arg Arg Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala
 20 25 30

[0043] His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu Lys His Phe Lys Gly Leu Val Leu
 35 40 45

Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
 50 55 60

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

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

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

Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Thr
 115 120 125

His Lys Asp Asp His Pro Asn Leu Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp
130 135 140

Ala Gln Cys Ala Ala Phe Gln Glu Asp Pro Asp Lys Phe Leu Gly Lys
145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Gly Pro Glu
165 170 175

Leu Leu Phe His Ala Glu Glu Tyr Lys Ala Asp Phe Thr Glu Cys Cys
180 185 190

Pro Ala Asp Asp Lys Ala Gly Cys Leu Ile Pro Lys Leu Asp Ala Leu
195 200 205

[0044]

Lys Glu Arg Ile Leu Leu Ser Ser Ala Lys Glu Arg Leu Lys Cys Ser
210 215 220

Ser Phe Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ser Val Ala
225 230 235 240

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

Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly Asp
260 265 270

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Thr Lys Tyr Ile Cys
275 280 285

Glu His Gln Asp Ser Ile Ser Gly Lys Leu Lys Ala Cys Cys Asp Lys
290 295 300

	Pro	Leu	Leu	Gln	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Lys	Glu	Asp	Asp	
	305					310					315					320	
	Leu	Pro	Ser	Asp	Leu	Pro	Ala	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Asp	Lys	
				325					330						335		
	Glu	Ile	Cys	Lys	His	Tyr	Lys	Asp	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Thr	
			340					345						350			
	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Ser	Leu	
		355					360						365				
	Leu	Leu	Arg	Ile	Ala	Lys	Thr	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	
		370					375					380					
[0045]	Ala	Glu	Ala	Asp	Pro	Pro	Ala	Cys	Tyr	Ala	Thr	Val	Phe	Asp	Gln	Phe	
	385				390					395					400		
	Thr	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Lys	Ser	Leu	Val	Lys	Lys	Asn	Cys	Asp	
			405					410						415			
	Leu	Phe	Glu	Glu	Val	Gly	Glu	Tyr	Asp	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Ile	Val	
			420				425						430				
	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	
		435				440						445					
	Ile	Gly	Arg	Thr	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Arg	Cys	Cys	Lys	Leu	Pro	
		450				455					460						
	Glu	Ser	Glu	Arg	Leu	Pro	Cys	Ser	Glu	Asn	His	Leu	Ala	Leu	Ala	Leu	
	465				470					475					480		

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

Thr Lys Cys Cys Thr Asp Ser Leu Ala Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser
500 505 510

Ala Leu Glu Leu Asp Glu Gly Tyr Ile Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu
515 520 525

Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Asp Glu Lys
530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Ser Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro
545 550 555 560

Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Thr Val Leu Gly Asn Phe Ser Ala
565 570 575

[0046]

Phe Val Ala Lys Cys Cys Gly Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe Ala
580 585 590

Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Ser Gln Leu Ala Leu Ala
595 600 605

<210> 14

<211> 608

<212> PRT

<213> 家兔 (*Oryctolagus cuniculus*)

<400> 14

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala

20	25	30
His Arg Phe Asn Asp Val Gly Glu Glu His Phe Ile Gly Leu Val Leu		
35	40	45
Ile Thr Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Pro Tyr Glu Glu His Ala		
50	55	60
Lys Leu Val Lys Glu Val Thr Asp Leu Ala Lys Ala Cys Val Ala Asp		
65	70	75 80
Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Asp Ile Phe Gly Asp		
85	90	95
Lys Ile Cys Ala Leu Pro Ser Leu Arg Asp Thr Tyr Gly Asp Val Ala		
100	105	110

[0047]

Asp Cys Cys Glu Lys Lys Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu His		
115	120	125
His Lys Asp Asp Lys Pro Asp Leu Pro Pro Phe Ala Arg Pro Glu Ala		
130	135	140
Asp Val Leu Cys Lys Ala Phe His Asp Asp Glu Lys Ala Phe Phe Gly		
145	150	155 160
His Tyr Leu Tyr Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro		
165	170	175
Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Gln Lys Tyr Lys Ala Ile Leu Thr Glu Cys		
180	185	190
Cys Glu Ala Ala Asp Lys Gly Ala Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Ala		

195	200	205
Leu Glu Gly Lys Ser Leu Ile Ser Ala Ala Gln Glu Arg Leu Arg Cys		
210	215	220
Ala Ser Ile Gln Lys Phe Gly Asp Arg Ala Tyr Lys Ala Trp Ala Leu		
225	230	235 240
Val Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Thr Asp Ile Ser		
245	250	255
Lys Ile Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Lys Glu Cys Cys His Gly		
260	265	270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met		
275	280	285
[0048]		
Cys Glu His Gln Glu Thr Ile Ser Ser His Leu Lys Glu Cys Cys Asp		
290	295	300
Lys Pro Ile Leu Glu Lys Ala His Cys Ile Tyr Gly Leu His Asn Asp		
305	310	315 320
Glu Thr Pro Ala Gly Leu Pro Ala Val Ala Glu Glu Phe Val Glu Asp		
325	330	335
Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Glu Glu Ala Lys Asp Leu Phe Leu Gly		
340	345	350
Lys Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val		
355	360	365
Leu Leu Leu Arg Leu Gly Lys Ala Tyr Glu Ala Thr Leu Lys Lys Cys		

370	375	380
Cys Ala Thr Asp Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Lys Val Leu Asp Glu		
385	390	395 400
Phe Gln Pro Leu Val Asp Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Gln Asn Cys		
	405	410 415
Glu Leu Tyr Glu Gln Leu Gly Asp Tyr Asn Phe Gln Asn Ala Leu Leu		
	420	425 430
Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val		
	435	440 445
Glu Ile Ser Arg Ser Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His		
450	455	460
[0049]		
Pro Glu Ala Glu Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val		
465	470	475 480
Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys		
	485	490 495
Val Thr Lys Cys Cys Ser Glu Ser Leu Val Asp Arg Arg Pro Cys Phe		
	500	505 510
Ser Ala Leu Gly Pro Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala		
515	520	525
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Thr Glu		
530	535	540
Arg Lys Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys		

545	550	555	560
Pro His Ala Thr Asn Asp Gln Leu Lys Thr Val Val Gly Glu Phe Thr			
	565	570	575
Ala Leu Leu Asp Lys Cys Cys Ser Ala Glu Asp Lys Glu Ala Cys Phe			
	580	585	590
Ala Val Glu Gly Pro Lys Leu Val Glu Ser Ser Lys Ala Thr Leu Gly			
	595	600	605
<210> 15			
<211> 583			
<212> PRT			
<213> 山羊 (Capra hircus)			
<400> 15			
[0050] Asp Thr His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Phe Asn Asp Leu Gly Glu			
1	5	10	15
Glu Asn Phe Gln Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln			
	20	25	30
Gln Cys Pro Phe Asp Glu His Val Lys Leu Val Lys Glu Leu Thr Glu			
	35	40	45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser His Ala Gly Cys Asp Lys			
	50	55	60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Glu Leu Cys Lys Val Ala Thr Leu			
65	70	75	80
Arg Glu Thr Tyr Gly Asp Met Ala Asp Cys Cys Glu Lys Gln Glu Pro			
	85	90	95

	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Asp	Lys	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	
	275							280					285				
	Ile	Ala	Glu	Ile	Asp	Lys	Asp	Ala	Val	Pro	Glu	Asn	Leu	Pro	Pro	Leu	
	290							295				300					
	Thr	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Asp	Lys	Glu	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Gln	Glu	
	305					310					315					320	
	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Ser	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	
					325					330					335		
	His	Pro	Glu	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Tyr	
				340					345					350			
[0052]	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Glu	Asp	Pro	His	Ala	Cys	
	355							360					365				
	Tyr	Ala	Thr	Val	Phe	Asp	Lys	Leu	Lys	His	Leu	Val	Asp	Glu	Pro	Gln	
	370							375					380				
	Asn	Leu	Ile	Lys	Lys	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Lys	His	Gly	Glu	Tyr	
	385						390				395					400	
	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Ile	Val	Arg	Tyr	Thr	Arg	Lys	Ala	Pro	Gln	
				405						410					415		
	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Ile	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	
				420					425					430			
	Gly	Thr	Lys	Cys	Cys	Ala	Lys	Pro	Glu	Ser	Glu	Arg	Met	Pro	Cys	Thr	
	435							440					445				

Glu Asp Tyr Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys Val Leu His Glu
450 455 460

Lys Thr Pro Val Ser Glu Lys Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu
465 470 475 480

Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Asp Leu Thr Leu Asp Glu Thr Tyr
485 490 495

Val Pro Lys Pro Phe Asp Gly Glu Ser Phe Thr Phe His Ala Asp Ile
500 505 510

Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu
515 520 525

[0053] Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys
530 535 540

Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala
545 550 555 560

Asp Asp Lys Glu Gly Cys Phe Leu Leu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala
565 570 575

Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala
580

<210> 16

<211> 607

<212> PRT

<213> 绵羊 (Ovis aries)

<400> 16

	Met	Lys	Trp	Val	Thr	Phe	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Phe	Ser	Ser	Ala	
	1				5				10				15			
	Tyr	Ser	Arg	Gly	Val	Phe	Arg	Arg	Asp	Thr	His	Lys	Ser	Glu	Ile	Ala
				20					25				30			
	His	Arg	Phe	Asn	Asp	Leu	Gly	Glu	Glu	Asn	Phe	Gln	Gly	Leu	Val	Leu
			35					40					45			
	Ile	Ala	Phe	Ser	Gln	Tyr	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Phe	Asp	Glu	His	Val
		50					55					60				
	Lys	Leu	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp
	65					70					75					80
[0054]	Glu	Ser	His	Ala	Gly	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp
					85					90					95	
	Glu	Leu	Cys	Lys	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Asp	Met	Ala
				100					105					110		
	Asp	Cys	Cys	Glu	Lys	Gln	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Asn
				115					120				125			
	His	Lys	Asp	Asp	Ser	Pro	Asp	Leu	Pro	Lys	Leu	Lys	Pro	Glu	Pro	Asp
		130						135				140				
	Thr	Leu	Cys	Ala	Glu	Phe	Lys	Ala	Asp	Glu	Lys	Lys	Phe	Trp	Gly	Lys
	145					150					155					160
	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Val	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu
					165					170					175	

	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Asn	Lys	Tyr	Asn	Gly	Val	Phe	Gln	Glu	Cys	Cys
							180				185				190	
	Gln	Ala	Glu	Asp	Lys	Gly	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Ile	Asp	Ala	Met
			195						200					205		
	Arg	Glu	Lys	Val	Leu	Ala	Ser	Ser	Ala	Arg	Gln	Arg	Leu	Arg	Cys	Ala
		210						215					220			
	Ser	Ile	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Leu	Lys	Ala	Trp	Ser	Val	Ala
	225					230					235					240
	Arg	Leu	Ser	Gln	Lys	Phe	Pro	Lys	Ala	Asp	Phe	Thr	Asp	Val	Thr	Lys
					245					250					255	
[0055]	Ile	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	Val	His	Lys	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp
					260					265					270	
	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys
			275						280					285		
	Asp	His	Gln	Asp	Ala	Leu	Ser	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Asp	Lys
		290						295					300			
	Pro	Val	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Asp	Lys	Asp	Ala
	305					310					315					320
	Val	Pro	Glu	Asn	Leu	Pro	Pro	Leu	Thr	Ala	Asp	Phe	Ala	Glu	Asp	Lys
					325					330					335	
	Glu	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Gln	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Ser
					340					345					350	

	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Glu	Tyr	Ala	Val	Ser	Val	
	355							360					365				
	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Glu	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Asp	Cys	Cys	
	370						375					380					
	Ala	Lys	Glu	Asp	Pro	His	Ala	Cys	Tyr	Ala	Thr	Val	Phe	Asp	Lys	Leu	
	385					390				395						400	
	Lys	His	Leu	Val	Asp	Glu	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Lys	Asn	Cys	Glu	
				405					410						415		
	Leu	Phe	Glu	Lys	His	Gly	Glu	Tyr	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Ile	Val	
			420						425					430			
[0056]	Arg	Tyr	Thr	Arg	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	
			435					440					445				
	Ile	Ser	Arg	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Thr	Lys	Cys	Cys	Ala	Lys	Pro	
		450					455					460					
	Glu	Ser	Glu	Arg	Met	Pro	Cys	Thr	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Leu	Ile	Leu	
	465				470					475						480	
	Asn	Arg	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Glu	Lys	Val	
				485						490					495		
	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	
			500						505					510			
	Asp	Leu	Thr	Leu	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Pro	Phe	Asp	Glu	Lys	
		515						520					525				

Phe Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Pro Asp Thr Glu Lys
530 535 540

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro
545 550 555 560

Lys Ala Thr Asp Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Glu Asn Phe Val Ala
565 570 575

Phe Val Asp Lys Cys Cys Ala Ala Asp Asp Lys Glu Gly Cys Phe Val
580 585 590

Leu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala
595 600 605

[0057] <210> 17
<211> 608
<212> PRT
<213> 家犬 (canis lupus familiaris)

<400> 17

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Phe Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Leu Val Arg Arg Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Ile Ala
20 25 30

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

Val Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val
50 55 60

	Lys	Leu	Ala	Lys	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Ala	Cys	Ala	Ala	Glu
	65				70						75					80
	Glu	Ser	Gly	Ala	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp
				85						90					95	
	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Ser	Leu	Arg	Asp	Lys	Tyr	Gly	Asp	Met	Ala
				100					105					110		
	Asp	Cys	Cys	Glu	Lys	Gln	Glu	Pro	Asp	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Ala
		115						120					125			
	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Gly	Phe	Pro	Pro	Leu	Val	Ala	Pro	Glu	Pro
	130						135					140				
[0058]	Asp	Ala	Leu	Cys	Ala	Ala	Phe	Gln	Asp	Asn	Glu	Gln	Leu	Phe	Leu	Gly
	145				150					155						160
	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro
					165					170					175	
	Glu	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Gln	Gln	Tyr	Lys	Gly	Val	Phe	Ala	Glu	Cys
				180					185					190		
	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Leu	Gly	Pro	Lys	Ile	Glu	Ala
			195					200					205			
	Leu	Arg	Glu	Lys	Val	Leu	Leu	Ser	Ser	Ala	Lys	Glu	Arg	Phe	Lys	Cys
	210						215					220				
	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Asp	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ser	Val
	225					230					235					240

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Asp Phe Ala Glu Ile Ser
245 250 255

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

Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Met
275 280 285

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

Lys Pro Val Leu Glu Lys Ser Gln Cys Leu Ala Glu Val Glu Arg Asp
305 310 315 320

[0059] Glu Leu Pro Gly Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
325 330 335

Lys Glu Val Cys Lys Asn Tyr Gln Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
340 345 350

Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Val Ser
355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Glu Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys
370 375 380

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

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

Ser Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val Ala Ala Ala Gln Ala Ala Leu Val
595 600 605

<210> 18
<211> 615
<212> PRT
<213> 原鸡 (Gallus gallus)

<400> 18

Met Lys Trp Val Thr Leu Ile Ser Phe Ile Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Thr Ser Arg Asn Leu Gln Arg Phe Ala Arg Asp Ala Glu His Lys Ser
20 25 30

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Lys Glu Glu Thr Phe Lys Ala
35 40 45

[0061]

Val Ala Met Ile Thr Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Arg Cys Ser Tyr Glu
50 55 60

Gly Leu Ser Lys Leu Val Lys Asp Val Val Asp Leu Ala Gln Lys Cys
65 70 75 80

Val Ala Asn Glu Asp Ala Pro Glu Cys Ser Lys Pro Leu Pro Ser Ile
85 90 95

Ile Leu Asp Glu Ile Cys Gln Val Glu Lys Leu Arg Asp Ser Tyr Gly
100 105 110

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

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

130	135	140
Arg Pro Ala Ser Asp Val Ile Cys Gln Glu Tyr Gln Asp Asn Arg Val		
145	150	155 160
Ser Phe Leu Gly His Phe Ile Tyr Ser Val Ala Arg Arg His Pro Phe		
165	170	175
Leu Tyr Ala Pro Ala Ile Leu Ser Phe Ala Val Asp Phe Glu His Ala		
180	185	190
Leu Gln Ser Cys Cys Lys Glu Ser Asp Val Gly Ala Cys Leu Asp Thr		
195	200	205
Lys Glu Ile Val Met Arg Glu Lys Ala Lys Gly Val Ser Val Lys Gln		
210	215	220
[0062]		
Gln Tyr Phe Cys Gly Ile Leu Lys Gln Phe Gly Asp Arg Val Phe Gln		
225	230	235 240
Ala Arg Gln Leu Ile Tyr Leu Ser Gln Lys Tyr Pro Lys Ala Pro Phe		
245	250	255
Ser Glu Val Ser Lys Phe Val His Asp Ser Ile Gly Val His Lys Glu		
260	265	270
Cys Cys Glu Gly Asp Met Val Glu Cys Met Asp Asp Met Ala Arg Met		
275	280	285
Met Ser Asn Leu Cys Ser Gln Gln Asp Val Phe Ser Gly Lys Ile Lys		
290	295	300
Asp Cys Cys Glu Lys Pro Ile Val Glu Arg Ser Gln Cys Ile Met Glu		

305	310	315	320
Ala Glu Phe Asp Glu Lys Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Val Glu Lys			
325	330	335	
Tyr Ile Glu Asp Lys Glu Val Cys Lys Ser Phe Glu Ala Gly His Asp			
340	345	350	
Ala Phe Met Ala Glu Phe Val Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu			
355	360	365	
Phe Ser Ile Gln Leu Ile Met Arg Ile Ala Lys Gly Tyr Glu Ser Leu			
370	375	380	
Leu Glu Lys Cys Cys Lys Thr Asp Asn Pro Ala Glu Cys Tyr Ala Asn			
385	390	395	400
[0063]			
Ala Gln Glu Gln Leu Asn Gln His Ile Lys Glu Thr Gln Asp Val Val			
405	410	415	
Lys Thr Asn Cys Asp Leu Leu His Asp His Gly Glu Ala Asp Phe Leu			
420	425	430	
Lys Ser Ile Leu Ile Arg Tyr Thr Lys Lys Met Pro Gln Val Pro Thr			
435	440	445	
Asp Leu Leu Leu Glu Thr Gly Lys Lys Met Thr Thr Ile Gly Thr Lys			
450	455	460	
Cys Cys Gln Leu Gly Glu Asp Arg Arg Met Ala Cys Ser Glu Gly Tyr			
465	470	475	480
Leu Ser Ile Val Ile His Asp Thr Cys Arg Lys Gln Glu Thr Thr Pro			

485

490

495

Ile Asn Asp Asn Val Ser Gln Cys Cys Ser Gln Leu Tyr Ala Asn Arg
500 505 510

Arg Pro Cys Phe Thr Ala Met Gly Val Asp Thr Lys Tyr Val Pro Pro
515 520 525

Pro Phe Asn Pro Asp Met Phe Ser Phe Asp Glu Lys Leu Cys Ser Ala
530 535 540

Pro Ala Glu Glu Arg Glu Val Gly Gln Met Lys Leu Leu Ile Asn Leu
545 550 555 560

Ile Lys Arg Lys Pro Gln Met Thr Glu Glu Gln Ile Lys Thr Ile Ala
565 570 575

[0064]

Asp Gly Phe Thr Ala Met Val Asp Lys Cys Cys Lys Gln Ser Asp Ile
580 585 590

Asn Thr Cys Phe Gly Glu Glu Gly Ala Asn Leu Ile Val Gln Ser Arg
595 600 605

Ala Thr Leu Gly Ile Gly Ala
610 615

<210> 19

<211> 607

<212> PRT

<213> 野猪 (Sus scrofa)

<400> 19

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

	Tyr	Ser	Arg	Gly	Val	Phe	Arg	Arg	Asp	Thr	Tyr	Lys	Ser	Glu	Ile	Ala	
				20					25					30			
	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu	Gln	Tyr	Phe	Lys	Gly	Leu	Val	Leu	
			35					40					45				
	Ile	Ala	Phe	Ser	Gln	His	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Tyr	Glu	Glu	His	Val	
		50					55					60					
	Lys	Leu	Val	Arg	Glu	Val	Thr	Glu	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	
	65					70					75					80	
	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	Ser	Ile	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	
					85					90					95		
[0065]	Lys	Leu	Cys	Ala	Ile	Pro	Ser	Leu	Arg	Glu	His	Tyr	Gly	Asp	Leu	Ala	
				100					105					110			
	Asp	Cys	Cys	Glu	Lys	Glu	Glu	Pro	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	
		115						120					125				
	His	Lys	Asn	Asp	Asn	Pro	Asp	Ile	Pro	Lys	Leu	Lys	Pro	Asp	Pro	Val	
		130						135					140				
	Ala	Leu	Cys	Ala	Asp	Phe	Gln	Glu	Asp	Glu	Gln	Lys	Phe	Trp	Gly	Lys	
	145					150					155					160	
	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	
				165						170						175	
	Leu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ile	Tyr	Lys	Asp	Val	Phe	Ser	Glu	Cys	Cys	
				180					185					190			

	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Ile	Glu	His	Leu	
	195							200					205				
	Arg	Glu	Lys	Val	Leu	Thr	Ser	Ala	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	
	210						215					220					
	Ser	Ile	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ser	Leu	Ala	
	225				230					235						240	
	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	Lys	Ala	Asp	Phe	Thr	Glu	Ile	Ser	Lys	
				245					250						255		
	Ile	Val	Thr	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	His	Lys	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	
			260					265						270			
[0066]	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	
	275						280					285					
	Glu	Asn	Gln	Asp	Thr	Ile	Ser	Thr	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Asp	Lys	
	290						295					300					
	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	Cys	Ile	Ala	Glu	Ala	Lys	Arg	Asp	Glu	
	305					310					315					320	
	Leu	Pro	Ala	Asp	Leu	Asn	Pro	Leu	Glu	His	Asp	Phe	Val	Glu	Asp	Lys	
				325					330					335			
	Glu	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Lys	Glu	Ala	Lys	His	Val	Phe	Leu	Gly	Thr	
			340						345					350			
	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ser	Arg	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Ser	Leu	
	355						360					365					

	Leu	Leu	Arg	Ile	Ala	Lys	Ile	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu	Glu	Asp	Cys	Cys	
	370						375					380					
	Ala	Lys	Glu	Asp	Pro	Pro	Ala	Cys	Tyr	Ala	Thr	Val	Phe	Asp	Lys	Phe	
	385					390					395					400	
	Gln	Pro	Leu	Val	Asp	Glu	Pro	Lys	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	
					405					410					415		
	Leu	Phe	Glu	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Ile	Val	
			420						425						430		
	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	
			435					440					445				
[0067]	Val	Ala	Arg	Lys	Leu	Gly	Leu	Val	Gly	Ser	Arg	Cys	Cys	Lys	Arg	Pro	
	450						455					460					
	Glu	Glu	Glu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Leu	Val	Leu	
	465					470					475					480	
	Asn	Arg	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Glu	Lys	Val	
					485					490					495		
	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	
					500					505					510		
	Ala	Leu	Thr	Pro	Asp	Glu	Thr	Tyr	Lys	Pro	Lys	Glu	Phe	Val	Glu	Gly	
					515					520					525		
	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	Leu	Cys	Thr	Leu	Pro	Glu	Asp	Glu	Lys	
					530					535					540		

Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Leu Lys His Lys Pro
545 550 555 560

His Ala Thr Glu Glu Gln Leu Arg Thr Val Leu Gly Asn Phe Ala Ala
565 570 575

Phe Val Gln Lys Cys Cys Ala Ala Pro Asp His Glu Ala Cys Phe Ala
580 585 590

Val Glu Gly Pro Lys Phe Val Ile Glu Ile Arg Gly Ile Leu Ala
595 600 605

<210> 20

<211> 584

<212> PRT

<213> 人工序列

[0068]

<220>

<223> N 端是 HSA 的残基 1 至 572。C 端是猕猴白蛋白的残基
573 至 584。

<400> 20

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105						110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120						125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130					135					140					
[0069]	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
		210					215						220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	

	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275					280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
		290					295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
[0070]	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345					350			
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

[0071] Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Phe Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Ala
580

<210> 21
<211> 584
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> N端是来自 HSA 的残基 1 至 572。C 端是来自小鼠白蛋白的残基
573 至 584。

<400> 21

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

[0072] Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
		195 200 205
[0073]	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300

	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340					345					350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
[0074]	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Asn Leu Val
565 570 575

[0075]

Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
580

<210> 22

<211> 584

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> N 端 HSA 的残基 1 至 572。C 端是兔白蛋白的残基
573 至 584。

<400> 22

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20	25	30
Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu		
35	40	45
Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys		
50	55	60
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu		
65	70	75 80
Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro		
85	90	95
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu		
100	105	110
[0076]		
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His		
115	120	125
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg		
130	135	140
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg		
145	150	155 160
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala		
165	170	175
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser		
180	185	190
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu		

195	200	205
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro		
210	215	220
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys		
225	230	235 240
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp		
245	250	255
Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser		
260	265	270
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His		
275	280	285
[0077]		
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser		
290	295	300
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala		
305	310	315 320
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg		
325	330	335
Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr		
340	345	350
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu		
355	360	365
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro		

370	375	380
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu		
385	390	395 400
Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro		
	405	410 415
Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys		
	420	425 430
Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys		
	435	440 445
Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His		
	450	455 460
[0078]		
Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser		
465	470	475 480
Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr		
	485	490 495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp		
	500	505 510
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala		
	515	520 525
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu		
	530	535 540
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys		

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

Glu Ser Ser Lys Ala Thr Leu Gly
 580

<210> 23

<211> 584

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> N-端是 HSA 的残基 1 至 572。C-端是绵羊白蛋白的残基
573 至 583。

<400> 23

[0079]

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95

	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
	275							280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340				345					350			
[0081]	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
	355						360						365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
	435						440						445				

	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
		485 490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500	505 510
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515	520 525
[0082]	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530	535 540
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545	550 555 560
	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val	
	565	570 575
	Ala Ser Thr Gln Ala Ala Leu Ala	
	580	
	<210> 24	
	<211> 399	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 人工白蛋白变体：人血清白蛋白结构域 1 和
人血清白蛋白结构域 3

<400> 24

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

[0083] Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys
340 345 350

Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe
355 360 365

Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu
370 375 380

Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
385 390 395

<210> 25

<211> 403

<212> PRT

<213> 人工序列

[0085]

<220>

<223> 人工白蛋白变体：人血清白蛋白结构域 2 和
人血清白蛋白结构域 3

<400> 25

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu
1 5 10 15

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
20 25 30

Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu
35 40 45

Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys
50 55 60

	His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys	
	65	70 75 80
	Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys	
		85 90 95
	Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu	
		100 105 110
	Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val	
		115 120 125
	Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe	
		130 135 140
[0086]	Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser	
	145	150 155 160
	Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu	
		165 170 175
	Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe	
		180 185 190
	Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln	
		195 200 205
	Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala	
		210 215 220
	Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr	
		225 230 235 240

Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
 245 250 255

Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser
 260 265 270

Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser
 275 280 285

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro
 290 295 300

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

[0087] Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu
 325 330 335

Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
 340 345 350

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp
 355 360 365

Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
 370 375 380

Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala
 385 390 395 400

Leu Gly Leu

<210> 26

<211> 410

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工白蛋白变体：两个连续拷贝的人血清白蛋白结构域 3

<400> 26

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
20 25 30

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
35 40 45

[0088]

Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
50 55 60

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
65 70 75 80

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
85 90 95

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
100 105 110

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
115 120 125

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
130 135 140

	Lys	Gln	Thr	Ala	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	
	145					150					155					160	
	Lys	Glu	Gln	Leu	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	
					165					170					175		
	Lys	Cys	Cys	Lys	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	
				180					185					190			
	Lys	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	
		195						200					205				
	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	
		210					215					220					
[0089]	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	
	225					230					235					240	
	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	
				245						250					255		
	Lys	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	
			260						265					270			
	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	
		275							280				285				
	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	
		290						295				300					
	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	
	305					310					315				320		

Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala
325 330 335

Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr
340 345 350

Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln
355 360 365

Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys
370 375 380

Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu
385 390 395 400

[0090]

Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
405 410

<210> 27

<211> 205

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工白蛋白变体：人血清白蛋白结构域 3

<400> 27

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
20 25 30

	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	
			35					40					45				
	Asn	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	
		50					55					60					
	Arg	Met	Pro	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	
	65					70					75					80	
	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	
					85					90					95		
	Cys	Thr	Glu	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	
				100					105						110		
[0091]	Val	Asp	Glu	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	
			115					120					125				
	Phe	His	Ala	Asp	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	
		130					135					140					
	Lys	Gln	Thr	Ala	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	
	145					150					155					160	
	Lys	Glu	Gln	Leu	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	
				165						170					175		
	Lys	Cys	Cys	Lys	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	
			180						185					190			
	Lys	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu				
		195						200					205				

<210> 28

<211> 615

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA 结构域 III + HSA 结构域 III + HSA 结构域 III

<400> 28

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu
1 5 10 15

Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
20 25 30

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
35 40 45

[0092]

Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
50 55 60

Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu
65 70 75 80

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
85 90 95

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
100 105 110

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
115 120 125

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
130 135 140

	Lys	Gln	Thr	Ala	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	
	145					150					155					160	
	Lys	Glu	Gln	Leu	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	
					165					170					175		
	Lys	Cys	Cys	Lys	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	
				180					185					190			
	Lys	Lys	Leu	Val	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	
		195						200					205				
	Pro	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	
		210					215					220					
[0093]	Glu	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	
	225				230					235					240		
	Pro	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	
				245						250				255			
	Lys	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	
			260						265					270			
	Cys	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	
		275						280				285					
	His	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	
		290						295				300					
	Ser	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	
	305					310					315				320		

	Thr	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	
					325					330					335		
	Asp	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	
				340					345						350		
	Ala	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	
				355					360						365		
	Leu	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	
		370					375					380					
	Lys	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	
	385					390					395					400	
[0094]	Val	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	Gln	Asn	
					405					410					415		
	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	Tyr	Lys	
				420					425						430		
	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	Gln	Val	
				435					440						445		
	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	Val	Gly	
		450						455					460				
	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	Ala	Glu	
	465					470					475					480	
	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	Glu	Lys	
					485					490					495		

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

Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val
515 520 525

Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys
530 535 540

Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val
545 550 555 560

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala
565 570 575

[0095] Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp
580 585 590

Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala
595 600 605

Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
610 615

<210> 29

<211> 604

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA 结构域 I + HSA 结构域 III + HSA 结构域 III

<400> 29

	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln
				20					25					30		
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu
			35					40					45			
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys
		50					55					60				
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
	65					70					75					80
[0096]	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
					100					105				110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
			115						120				125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
		130					135					140				
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145					150					155					160
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
					165					170				175		

	Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe	
	355	360 365
	Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu	
	370	375 380
	Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Val	
	385	390 395 400
	Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln	
		405 410 415
	Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys	
		420 425 430
[0098]	Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn	
	435	440 445
	Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg	
	450	455 460
	Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys	
	465	470 475 480
	Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys	
		485 490 495
	Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val	
		500 505 510
	Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe	
	515	520 525

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
530 535 540

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
545 550 555 560

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
565 570 575

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
580 585 590

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
595 600

[0099]

<210> 30
<211> 290
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特征
<222> (1)..(290)
<223> I 类主要组织相容性复合体 Fc 样受体 (FCGRT) 的截短的重链 (SEQ ID No. 30 和
SEQ
ID No. 31 一起形成 FcRN)
<400> 30

Met Gly Val Pro Arg Pro Gln Pro Trp Ala Leu Gly Leu Leu Leu Phe
1 5 10 15

Leu Leu Pro Gly Ser Leu Gly Ala Glu Ser His Leu Ser Leu Leu Tyr
20 25 30

His Leu Thr Ala Val Ser Ser Pro Ala Pro Gly Thr Pro Ala Phe Trp
35 40 45

	Val	Ser	Gly	Trp	Leu	Gly	Pro	Gln	Gln	Tyr	Leu	Ser	Tyr	Asn	Ser	Leu
	50						55					60				
	Arg	Gly	Glu	Ala	Glu	Pro	Cys	Gly	Ala	Trp	Val	Trp	Glu	Asn	Gln	Val
	65					70					75				80	
	Ser	Trp	Tyr	Trp	Glu	Lys	Glu	Thr	Thr	Asp	Leu	Arg	Ile	Lys	Glu	Lys
					85					90					95	
	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Phe	Lys	Ala	Leu	Gly	Gly	Lys	Gly	Pro	Tyr	Thr
					100					105					110	
	Leu	Gln	Gly	Leu	Leu	Gly	Cys	Glu	Leu	Gly	Pro	Asp	Asn	Thr	Ser	Val
			115					120					125			
[0100]	Pro	Thr	Ala	Lys	Phe	Ala	Leu	Asn	Gly	Glu	Glu	Phe	Met	Asn	Phe	Asp
	130							135					140			
	Leu	Lys	Gln	Gly	Thr	Trp	Gly	Gly	Asp	Trp	Pro	Glu	Ala	Leu	Ala	Ile
	145						150					155				160
	Ser	Gln	Arg	Trp	Gln	Gln	Gln	Asp	Lys	Ala	Ala	Asn	Lys	Glu	Leu	Thr
					165					170					175	
	Phe	Leu	Leu	Phe	Ser	Cys	Pro	His	Arg	Leu	Arg	Glu	His	Leu	Glu	Arg
					180					185					190	
	Gly	Arg	Gly	Asn	Leu	Glu	Trp	Lys	Glu	Pro	Pro	Ser	Met	Arg	Leu	Lys
			195					200					205			
	Ala	Arg	Pro	Ser	Ser	Pro	Gly	Phe	Ser	Val	Leu	Thr	Cys	Ser	Ala	Phe
	210							215					220			

Ser Phe Tyr Pro Pro Glu Leu Gln Leu Arg Phe Leu Arg Asn Gly Leu
225 230 235 240

Ala Ala Gly Thr Gly Gln Gly Asp Phe Gly Pro Asn Ser Asp Gly Ser
245 250 255

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

Tyr Cys Cys Ile Val Gln His Ala Gly Leu Ala Gln Pro Leu Arg Val
275 280 285

Glu Leu
290

[0101]

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<221> misc_特征
<222> (1)..(119)
<223> β -2-微球蛋白 (SEQ ID No. 30 和 SEQ ID No. 31
一起形成 FcRN)

<400> 31

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp
85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

[0102]

<210> 32

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA T83N, N111E

<400> 32

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
	50						55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Asn	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Glu	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
[0103]	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215						220				

	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
	225					230					235					240
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
					245					250					255	
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser
				260					265						270	
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His
		275						280					285			
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser
	290						295					300				
[0104]	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala
	305					310					315					320
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg
					325					330					335	
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr
				340					345						350	
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu
		355						360					365			
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro
	370						375					380				
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu
	385					390					395					400

	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
							405				410					415	
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
[0105]	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545				550					555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565					570						575		

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 33
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA T83N, N111E, K573P

<400> 33

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

[0106] Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu
100 105 110

	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His	
	115	120 125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
[0107]	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
	195	200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285

	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
		355 360 365
[0108]	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

[0109]

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 34

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA T83N, K573P

<400> 34

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	
				20					25						30		
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	
			35					40					45				
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
		50					55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65				70					75						80	
	Arg	Glu	Asn	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
[0110]	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130					135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145				150					155					160		
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
				165						170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
			180						185						190		

	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
	195							200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
[0111]	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275					280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
		290					295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345					350			
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360					365				

	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
		435 440 445
[0112]	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
		485 490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
		500 505 510
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515	520 525
	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530	535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 35

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA T83K

[0113]

<400> 35

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

	Arg	Glu	Lys	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
				100					105					110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
			115					120					125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
		130					135					140				
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145					150					155					160
[0114]	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
				165						170					175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
			180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
		195						200					205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
		210					215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
	225					230					235					240
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
				245					250						255	

	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265					270			
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275					280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
		290					295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305				310						315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
				325					330						335		
[0115]	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345					350			
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355						360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385				390						395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
				405						410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425					430			

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

[0116]

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 36

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415
[0119]	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420	425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485	490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500	505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0120]

<210> 37
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA L112F

<400> 37

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
	50						55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Phe	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
		115					120						125				
[0121]	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170				175			
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185				190			
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200					205				
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					

	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
	225					230					235					240
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
					245					250					255	
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser
				260					265						270	
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His
			275					280					285			
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser
	290						295					300				
[0122]	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala
	305					310					315					320
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg
					325					330					335	
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr
				340					345						350	
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu
			355					360					365			
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro
	370						375					380				
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu
	385					390					395					400

	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
							405				410					415	
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470				475						480	
[0123]	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545				550					555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565					570						575		

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 38
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA T83K, K573P

<400> 38

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

[0124]

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Lys Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135				140						
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150				155					160		
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200					205				
[0125]	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260						265					270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275						280				285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
		290					295						300				

	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340				345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
[0126]	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
 485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 545 550 555 560

[0127]

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
 565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

<210> 39

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA E82A, K573P

<400> 39

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Ala Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

[0128] Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
				405						410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
			420						425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
[0130]	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
	450						455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485						490				495			
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
	530						535					540					

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 40

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA L112F, K573P

<400> 40

[0131]

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
	275							280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340				345					350			
[0133]	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
	355						360						365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
	435						440						445				

	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
		485 490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
		500 505 510
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
		515 520 525
[0134]	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530	535 540
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545	550 555 560
	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val	
		565 570 575
	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu	
		580 585
	<210> 41	
	<211> 585	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> HSA E82D

<400> 41

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

[0135]

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Asp Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415
[0137]	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420	425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485	490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500	505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0138]

<210> 42
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA P110G

<400> 42

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Gly	Asn	Leu	
				100					105						110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120						125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130					135					140					
[0139]	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145				150					155					160		
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
				165						170				175			
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
			180						185					190			
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200					205				
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
		210					215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225				230					235					240		

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
[0140]	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325	330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415

	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
[0141]	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
				500					505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565						570					575		
	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu								
			580					585									

<210> 43
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA E82D, K573P

<400> 43

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

[0142]

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Asp Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135				140						
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150				155						160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170						175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200					205				
[0143]	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260						265					270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275						280				285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					

	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
		355 360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
		370 375 380
[0144]	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
		435 440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
		450 455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

[0145] Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 44

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA P110G, K573P

<400> 44

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225				230					235						240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
				245					250						255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
			260						265					270			
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
[0147]	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305				310						315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
				325					330						335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
			340						345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355						360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					

	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385 390 395 400	
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405 410 415	
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420 425 430	
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435 440 445	
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450 455 460	
[0148]	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465 470 475 480	
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485 490 495	
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500 505 510	
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515 520 525	
	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530 535 540	
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545 550 555 560	

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 45
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA E505Q

<400> 45

[0149] Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
	275							280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340					345					350		
[0151]	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
	355							360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370							375				380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420					425				430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
	435							440					445				

	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
		485 490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gln Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500	505 510
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515	520 525
[0152]	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530	535 540
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545	550 555 560
	Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val	
	565	570 575
	Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu	
	580	585
	<210> 46	
	<211> 585	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> HSA N111D	

<400> 46

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

[0153]

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asp Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0156] <210> 47
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA T527M

<400> 47

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130						135					140				
[0157]	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145						150					155				160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
		210						215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230						235				240	

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
[0158]	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325	330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415

	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
[0159]	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
				500					505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Met	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565						570					575		
	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu								
			580					585									

<210> 48

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111G

<400> 48

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

[0160]

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Gly Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
		195 200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
		210 215 220
[0161]	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
		275 280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
		290 295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

[0163]

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 49

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111H

<400> 49

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215						220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
[0165]	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355						360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					

	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385 390 395 400	
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405 410 415	
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420 425 430	
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435 440 445	
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450 455 460	
[0166]	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465 470 475 480	
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485 490 495	
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500 505 510	
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515 520 525	
	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530 535 540	
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545 550 555 560	

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 50
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA H512E

<400> 50

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

[0167]

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His	
	115	120 125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
[0168]	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
	195	200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285

	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
		355 360 365
[0169]	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Glu
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

[0170] Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 51

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA K524A

<400> 51

	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln
				20					25					30		
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu
			35					40					45			
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys
		50					55					60				
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
	65					70					75					80
[0171]	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
					100					105				110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
			115						120				125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
		130					135						140			
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145					150					155					160
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
					165					170					175	

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 52
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

[0174] <220>
<223> HSA T527A

<400> 52

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
				100					105					110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
			115					120					125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
		130					135					140				
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145					150					155					160
[0175]	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
				165						170					175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
			180							185				190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
		195						200					205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
		210					215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
	225					230					235				240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
				245					250					255		

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

[0177]

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Ala Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 53

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA E531H

<400> 53

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

[0178] Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
		195 200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
		210 215 220
[0179]	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
		275 280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
		290 295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320

	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330						335	
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340					345						350	
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
					355					360						365	
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
					370					375						380	
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385						390					395				400	
[0180]	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410						415	
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420					425						430	
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
					435					440						445	
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
					450					455						460	
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465						470					475				480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485						490					495	

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val His Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0181]

<210> 54

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111K

<400> 54

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
	50						55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Lys	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
[0182]	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170				175			
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185				190			
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200					205				
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					

	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
[0183]	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315				320		
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355					360						365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370					375						380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395				400		

	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470				475					480		
[0184]	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485					490					495			
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545				550					555					560		
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565					570					575			

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 55

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA E425K

<400> 55

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

[0185]

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His	
	115	120 125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
[0186]	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
	195	200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285

	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
		355 360 365
[0187]	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Lys Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

[0188]

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 56

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA K534V

<400> 56

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	
				20					25						30		
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	
			35					40					45				
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
		50					55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
[0189]	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120					125				
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130					135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
				165						170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
			180						185						190		

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

[0190]

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
				405						410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
			420						425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
[0191]	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
	450						455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485						490				495			
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Val	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
	530						535					540					

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 57

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA H510D

[0192]

<400> 57

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
				115					120					125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
			130					135					140				
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145						150					155				160	
[0193]	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
				195					200					205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
				210					215					220			
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230						235				240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

[0194] Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe Asp Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

[0195]

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 58

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA A569S

<400> 58

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

[0196] Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

[0198] Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ser Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0199]

<210> 59
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA D108A

<400> 59

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
	50						55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Ala	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105					110			
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
		115						120					125				
[0200]	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170				175			
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185				190			
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200					205				
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					

	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225 230 235 240	
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245 250 255	
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260 265 270	
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275 280 285	
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290 295 300	
[0201]	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305 310 315 320	
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325 330 335	
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340 345 350	
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355 360 365	
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370 375 380	
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385 390 395 400	

	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470				475					480		
[0202]	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485						490					495		
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
			515					520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545				550					555					560		
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565					570					575			

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 60
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA N111D, K573P

<400> 60

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

[0203]

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asp Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135					140					
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150					155					160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170						175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200					205				
[0204]	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260						265					270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
			275						280				285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295						300				

	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340					345					350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360						365			
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
[0205]	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450						455				460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

[0206]

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 61

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111G, K573P

<400> 61

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln	
				20				25					30				
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu	
		35						40				45					
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys	
		50					55					60					
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65				70					75						80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90				95			
[0207]	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Gly	Leu	
			100					105					110				
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
		115					120					125					
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130					135				140						
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145				150				155					160			
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
				165					170				175				
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
		180					185					190					

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

[0208]

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
		435 440 445
[0209]	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
		485 490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
		500 505 510
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala	
	515	520 525
	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530	535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 62

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111H, K573P

<400> 62

[0210]

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

	Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro His Leu	
	100	105 110
	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His	
	115	120 125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
	165	170 175
[0211]	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
	180	185 190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
	195	200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265 270

	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
	275							280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340				345					350			
[0212]	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
	355						360						365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
	435						440						445				

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

[0213]

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 63

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA E425A

<400> 63

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

[0214]

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415
[0216]	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Ala Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420	425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460
	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465	470 475 480
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485	490 495
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500	505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0217] <210> 64
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA E425A, K573P

<400> 64

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu	
				100					105						110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120						125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130						135					140				
[0218]	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145						150					155				160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
		210						215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225						230					235				240	

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
[0219]	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325	330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415

	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
[0220]	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
				500					505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Pro	Lys	Leu	Val	
				565					570					575			
	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu								
			580					585									

<210> 65
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA E505Q, K573P

<400> 65

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

[0221]

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
	130						135				140						
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145					150				155						160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170						175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
		195						200					205				
[0222]	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260						265					270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					

	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340				345					350			
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
			355					360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
		370					375					380					
[0223]	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395				400		
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425					430			
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Gln Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

[0224] Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 66
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA T527M, K573P

<400> 66

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215					220					
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
[0226]	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355						360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					

	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385 390 395 400	
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405 410 415	
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
	420 425 430	
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435 440 445	
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450 455 460	
[0227]	Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser	
	465 470 475 480	
	Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr	
	485 490 495	
	Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp	
	500 505 510	
	Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Met Ala	
	515 520 525	
	Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu	
	530 535 540	
	Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys	
	545 550 555 560	

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 67
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA N111E

<400> 67

[0228] Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
[0230]	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

[0231] Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 68

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N111E, K573P

<400> 68

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

[0232]

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Glu Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

[0235] <210> 69
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA N109K

<400> 69

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	
	65					70					75					80	
	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro	
					85					90					95		
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Lys	Pro	Asn	Leu	
				100					105						110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His	
			115					120						125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg	
		130						135					140				
[0236]	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg	
	145						150					155				160	
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala	
					165					170					175		
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser	
				180						185					190		
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu	
			195					200						205			
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
		210						215					220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230						235				240	

	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
	245	250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
	260	265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
[0237]	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
	325	330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
	340	345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
	355	360 365
	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
	405	410 415

	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420				425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
			435					440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
		450					455					460					
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490					495		
[0238]	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
				500					505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
		530					535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555						560	
	Ala	Asp	Asp	Lys	Glu	Thr	Cys	Phe	Ala	Glu	Glu	Gly	Lys	Lys	Leu	Val	
				565						570					575		
	Ala	Ala	Ser	Gln	Ala	Ala	Leu	Gly	Leu								
			580					585									

<210> 70

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA N108E

<400> 70

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

[0239]

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Glu Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
		195 200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
		210 215 220
[0240]	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
		275 280 285
	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
		290 295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320

	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330						335	
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
					340					345						350	
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
					355					360						365	
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
					370					375						380	
	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
[0241]	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
					405					410						415	
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
					420					425						430	
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
					435					440						445	
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
					450					455						460	
	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475					480	
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
					485					490						495	

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

[0242]

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 71

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA T83N

<400> 71

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro	
	210						215						220				
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys	
	225					230					235					240	
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp	
					245					250					255		
	Arg	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys	Tyr	Ile	Cys	Glu	Asn	Gln	Asp	Ser	Ile	Ser	
				260					265						270		
	Ser	Lys	Leu	Lys	Glu	Cys	Cys	Glu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Lys	Ser	His	
		275						280					285				
[0244]	Cys	Ile	Ala	Glu	Val	Glu	Asn	Asp	Glu	Met	Pro	Ala	Asp	Leu	Pro	Ser	
	290						295					300					
	Leu	Ala	Ala	Asp	Phe	Val	Glu	Ser	Lys	Asp	Val	Cys	Lys	Asn	Tyr	Ala	
	305					310					315					320	
	Glu	Ala	Lys	Asp	Val	Phe	Leu	Gly	Met	Phe	Leu	Tyr	Glu	Tyr	Ala	Arg	
					325					330					335		
	Arg	His	Pro	Asp	Tyr	Ser	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Arg	Leu	Ala	Lys	Thr	
				340					345						350		
	Tyr	Glu	Thr	Thr	Leu	Glu	Lys	Cys	Cys	Ala	Ala	Ala	Asp	Pro	His	Glu	
		355						360					365				
	Cys	Tyr	Ala	Lys	Val	Phe	Asp	Glu	Phe	Lys	Pro	Leu	Val	Glu	Glu	Pro	
	370						375					380					

	Gln	Asn	Leu	Ile	Lys	Gln	Asn	Cys	Glu	Leu	Phe	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	
	385					390					395					400	
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Arg	Tyr	Thr	Lys	Lys	Val	Pro	
				405						410					415		
	Gln	Val	Ser	Thr	Pro	Thr	Leu	Val	Glu	Val	Ser	Arg	Asn	Leu	Gly	Lys	
				420					425						430		
	Val	Gly	Ser	Lys	Cys	Cys	Lys	His	Pro	Glu	Ala	Lys	Arg	Met	Pro	Cys	
		435						440					445				
	Ala	Glu	Asp	Tyr	Leu	Ser	Val	Val	Leu	Asn	Gln	Leu	Cys	Val	Leu	His	
	450						455					460					
[0245]	Glu	Lys	Thr	Pro	Val	Ser	Asp	Arg	Val	Thr	Lys	Cys	Cys	Thr	Glu	Ser	
	465					470					475				480		
	Leu	Val	Asn	Arg	Arg	Pro	Cys	Phe	Ser	Ala	Leu	Glu	Val	Asp	Glu	Thr	
				485						490				495			
	Tyr	Val	Pro	Lys	Glu	Phe	Asn	Ala	Glu	Thr	Phe	Thr	Phe	His	Ala	Asp	
			500						505					510			
	Ile	Cys	Thr	Leu	Ser	Glu	Lys	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Lys	Gln	Thr	Ala	
		515						520					525				
	Leu	Val	Glu	Leu	Val	Lys	His	Lys	Pro	Lys	Ala	Thr	Lys	Glu	Gln	Leu	
	530						535					540					
	Lys	Ala	Val	Met	Asp	Asp	Phe	Ala	Ala	Phe	Val	Glu	Lys	Cys	Cys	Lys	
	545					550				555					560		

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 72
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HSA L575F

<400> 72

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

[0246]

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

	Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His	
	115	120 125
	Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg	
	130	135 140
	Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg	
	145	150 155 160
	Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala	
		165 170 175
	Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser	
		180 185 190
[0247]	Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu	
	195	200 205
	Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro	
	210	215 220
	Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys	
	225	230 235 240
	Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp	
		245 250 255
	Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser	
		260 265 270
	Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His	
	275	280 285

	Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser	
	290	295 300
	Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala	
	305	310 315 320
	Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg	
		325 330 335
	Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr	
		340 345 350
	Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu	
		355 360 365
[0248]	Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro	
	370	375 380
	Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu	
	385	390 395 400
	Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro	
		405 410 415
	Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys	
		420 425 430
	Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys	
	435	440 445
	Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His	
	450	455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

[0249] Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Phe Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 73

<211> 585

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HSA K534V, K573P

<400> 73

	Asp	Ala	His	Lys	Ser	Glu	Val	Ala	His	Arg	Phe	Lys	Asp	Leu	Gly	Glu
	1				5					10					15	
	Glu	Asn	Phe	Lys	Ala	Leu	Val	Leu	Ile	Ala	Phe	Ala	Gln	Tyr	Leu	Gln
				20					25					30		
	Gln	Cys	Pro	Phe	Glu	Asp	His	Val	Lys	Leu	Val	Asn	Glu	Val	Thr	Glu
			35					40					45			
	Phe	Ala	Lys	Thr	Cys	Val	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Glu	Asn	Cys	Asp	Lys
		50					55					60				
	Ser	Leu	His	Thr	Leu	Phe	Gly	Asp	Lys	Leu	Cys	Thr	Val	Ala	Thr	Leu
	65					70					75					80
[0250]	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Asn	Leu
					100					105				110		
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
			115						120				125			
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
		130						135					140			
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145					150					155					160
	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
					165					170					175	

Leu Val Glu Leu Val Val His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 74
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列

[0253] <220>
<223> HSA N111Q, K573P

<400> 74

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

	Arg	Glu	Thr	Tyr	Gly	Glu	Met	Ala	Asp	Cys	Cys	Ala	Lys	Gln	Glu	Pro
					85					90					95	
	Glu	Arg	Asn	Glu	Cys	Phe	Leu	Gln	His	Lys	Asp	Asp	Asn	Pro	Gln	Leu
				100					105						110	
	Pro	Arg	Leu	Val	Arg	Pro	Glu	Val	Asp	Val	Met	Cys	Thr	Ala	Phe	His
				115					120						125	
	Asp	Asn	Glu	Glu	Thr	Phe	Leu	Lys	Lys	Tyr	Leu	Tyr	Glu	Ile	Ala	Arg
			130					135					140			
	Arg	His	Pro	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Phe	Phe	Ala	Lys	Arg
	145						150					155				160
[0254]	Tyr	Lys	Ala	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Gln	Ala	Ala	Asp	Lys	Ala	Ala
					165					170					175	
	Cys	Leu	Leu	Pro	Lys	Leu	Asp	Glu	Leu	Arg	Asp	Glu	Gly	Lys	Ala	Ser
				180						185					190	
	Ser	Ala	Lys	Gln	Arg	Leu	Lys	Cys	Ala	Ser	Leu	Gln	Lys	Phe	Gly	Glu
			195						200					205		
	Arg	Ala	Phe	Lys	Ala	Trp	Ala	Val	Ala	Arg	Leu	Ser	Gln	Arg	Phe	Pro
			210						215					220		
	Lys	Ala	Glu	Phe	Ala	Glu	Val	Ser	Lys	Leu	Val	Thr	Asp	Leu	Thr	Lys
	225					230						235				240
	Val	His	Thr	Glu	Cys	Cys	His	Gly	Asp	Leu	Leu	Glu	Cys	Ala	Asp	Asp
					245					250					255	

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

[0256]

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Pro Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

Hu_1_2_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLIIFAQYLOQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAAE
Hu_1_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEEENFKALVLIIFAQYLOQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAAE
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	1	DTHKSEVAHRFKDLGEEHFKGLVLIAFSQYLOQCPFEHVKLVNEVTEFAKTCVADESAAE
大鼠	1	EAHKSEIAHRFKDLGEOHFKGLVLIAFSQYLOKCPYEEHVKLVQEVTDFAKTCVADENAE
小鼠	1	EAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLOKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAAE
Hu_1_2_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVLVRPEV
Hu_1_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVLVRPEV
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVLVRPEV
大鼠	61	NCDKSLHTLFGDKLCAIPKLRDNYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLPFQRPEA
小鼠	61	NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLPFERPEA
Hu_1_2_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP
Hu_1_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLP
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	121	DVMCTAFHDNEATFLKKYLYEVARRHPYFYAPELLFFAARYKAAFTECCQAADKAACLLP
大鼠	121	EAMCTSFQENPTSFGLGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEKYNEVLTQCCTESDKAACLTTP
小鼠	121	EAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCEADKESCLTP
Hu_1_2_3	181	KLDELRLDEGKASSAKQRLKCSASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
Hu_1_3	181	KLDELRLDEGKASSA-----
Hu_2_3	1	--DELRLDEGKASSAKQRLKCSASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
Mac_mul	181	KLDELRLDEGKASSAKQRLKCSASLQKFGDRAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
大鼠	181	KLDVKEKALVAARVRQRMKCSSMORFGERAFAKAWAVARMSQRFPAEFAEITKLATDLTK
小鼠	181	KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTK
Hu_1_2_3	241	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCPKPILLEKSHCIAEVENDEMPA
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	59	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCPKPILLEKSHCIAEVENDEMPA
Mac_mul	241	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQDSISSKLKECCDKPILLEKSHCLAEVENDEMPA
大鼠	241	INKECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQATISSKLQACCDKPVLOKSQCLAEIEHDNTPA
小鼠	241	VNKECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQATISSKLQTCDDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPA
Hu_1_2_3	301	DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKC
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	119	DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKTYETTLEKC
Mac_mul	301	DLPSLAADYVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYFYARRHPDYSVVLRLAKAYEATLEKC
大鼠	301	DLPSLAADFVEDKEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLRLAKKYEATLEKC
小鼠	301	DLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLRLAKKYEATLEKC
Hu_1_2_3	361	CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Hu_1_3	195	-----VEEPQNLIKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Hu_2_3	179	CAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Mac_mul	361	CAAADPHECYAKVFDEFQPLVEEPQNLIKQNCSELFELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
大鼠	361	CAEGDPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCLELYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVST
小鼠	361	CAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCLELYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVST

图1

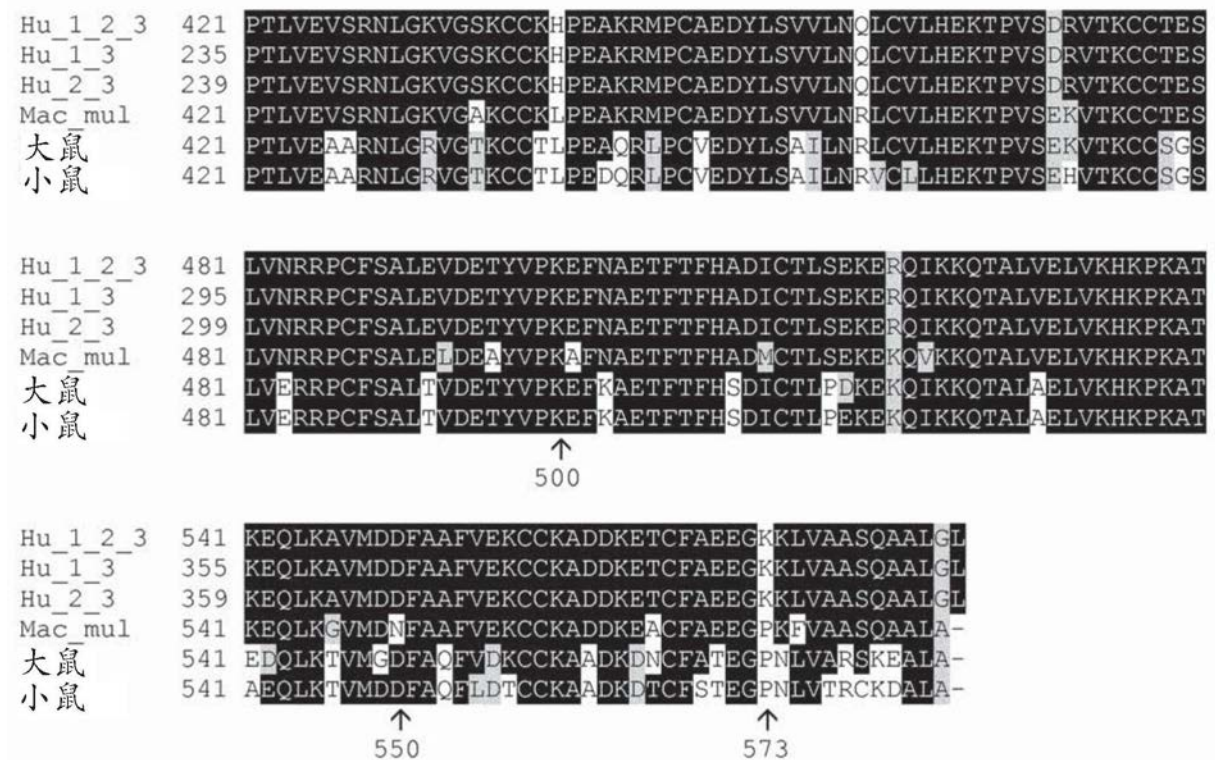


图1 (续)

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
山 羊
黑 猴
猴 狸
仓 鼠
豚 鼠
大 鼠
牛 马
驴 犬
鸡 猪

```

1 -----DA-HKSEVAHRFKDLGEENFKA
1 -----EA-HKSEIAHRYNDLGEQHFKG
1 -----DT-HKSEIAHRFNDLGEENFQGG
1 -----EA-HKSEIAHRFNDVGEEHFIG
1 -----DT-HKSEIAHRFNDLGEENFQGG
1 MNESSCCSTSLPAFGVSVLDSGHSSSSAYSRGV--FRRDA-HKSEVAHRFKDLGEENFKA
1 -----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-HKSEVAHRFKDLGEEHFKG
1 -----MKWVTFLLLLFVSDSAFSRGL--FRRDA-HKSEIAHRFKDLGEQHFKG
1 -----MKWVTFISLLFLFSSVYSRGV--FRREA-HKSEIAHRFNDLGEQHFKG
1 -----MKWVTFLLLLFISGSAFSRGV--FRREA-HKSEIAHRFKDLGEQHFKG
1 -----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-HKSEIAHRFKDLGEEHFKG
1 -----MKWVTFVSLFLFSSAYSRGV--LRRDT-HKSEIAHRFNDLGEKHFKG
1 -----MKWVTFVSLFLFSSAYFRGV--LRRDT-HKSEIAHRFNDLGEKHFKG
1 -----MKWVTFISLFLFSSAYSRGL--VRREA-YKSEIAHRYNDLGEEHFRG
1 -----MKWVTLSIFIFLFSATSRLQRFARDAEHKSEIAHRYNDLKEETFKA
1 -----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-YKSEIAHRFKDLGEQYFKG

```

↑
(D1-起始)

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
山 羊
黑 猴
猴 狸
仓 鼠
豚 鼠
大 鼠
牛 马
驴 犬
鸡 猪

```

22 LVLIAFAQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
22 LVLIAFSQYLQCKSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLR
22 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVADESHAGCDKSLHTLFGDELCKVATLR
22 LVLITFSQYLQCKPYEEHAKLVKEVTDLAKACVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPSLR
22 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVADESHAGCDKSLHTLFGDELCKVATLR
58 LVLIAFAQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEEHVKLNVNEVEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
46 LVLIAFSQFLQCKPYEEHVKLNVNEVTDFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPTLR
46 LVLITLSQHLQKSPFEEHVKLNVNEVTDFAKACVADESAQNCGKAIATLFGDKLCAIPSLR
46 LVLIAFSQYLQCKPYEEHKLNVQEVTDFAKTCVADENAENCDKSIHTLFGDKLCAIPKLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKTCVADESHAGCEKSLHTLFGDELCKVASLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKKADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKKADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKKADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
46 LVLIAFSQYLQCCPFEDHVKLNVNEVEFAKKADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
49 VAMITFAQYLQRCSEYGLSKLVKDVVDLAQKCVANEDAPECCKPLPSIILDEICQVEKLR
46 LVLIAFSQHLQCCPYEEHVKLNVREVTEFAKTCVADESAENCDKSIHTLFGDKLCAIPSLR

```

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
山 羊
黑 猴
猴 狸
仓 鼠
豚 鼠
大 鼠
牛 马
驴 犬
鸡 猪

```

82 ETYGMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPDL-PRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLY
82 ENYGELADCCTKQEPERNECFLOHKDDNPDL-PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLH
82 ETYGMADCCCEKQEPERNECFLNHKDDSPDL-PKL-KPEPDTLCAEFKADEKKFWGKYLY
82 DTYGADVADCCCKEPERNECFLNHKDDKPDLP-PFARPEADVLCFAFHDEKAFFGHYLY
82 ETYGMADCCCEKQEPERNECFLNHKDDSPDL-PKL-KPEPDTLCAEFKADEKKFWGKYLY
118 EKYGMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPDL-PRLVRPEVDVMCTAFHDNEGTFLKKYLY
106 ETYGMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPDL-PPLVRPEVDVMCTAFHDNEATFLKKYLY
106 DSYGELADCCAKKEPERNECFLNHKDDHPNL-PPFVRPDAAEAMCTSFQENAVTFMGHYLH
106 ETYGELADCCAKEDPDRVECFLOHKDDNPDL-PPFERPEPEALCTAFKENNDRFIGHYLY
106 DNYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPDL-PPFORPEAEAMCTSFQENPTSFGLHYLH
106 ETYGMADCCCEKQEPERNECFLSHKDDSPDL-PKL-KPDPTNLCDDEFKADEKKFWGKYLY
106 ATYGELADCCCEKQEPERNECFLNHKDDHPNL-PKL-KPEPDAQCAAFQEDPDKFLGKYLY
106 ATYGELADCCCEKQEPERNECFLNHKDDHPNL-PKL-KPEPDAQCAAFQEDPDKFLGKYLY
106 DKYGMADCCCEKQEPDRNECFLAHKDDNPGF-PPLVAPEPDALCAAFQEDNEQLFLGKYLY
109 DSYGAMADCCSKADPERNECFLSFKVSPDFVQPYQRPASDVICQEYQDNRVSFGLHFIY
106 EHYGDLADCCKEEPPERNECFLOHKDDNPDI-PKL-KPDEVALCADFOEDEQKFWGKYLY

```

图2

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
兔 羊
山 黑猩猩
黑 猴
猴 仓鼠
仓 鼠
豚 鼠
大 牛
牛 马
马 驴
驴 犬
犬 鸡
鸡 猪

```

141 E IARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
141 EVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKC
140 EVARRHPYFYAPELLYYANKYNGVFOECCQAEDKGACLLPKIDAMREKVLASSARQRLRC
141 EVARRHPYFYAPELLYYAKYKAILTECCAEADKGACLLPKLDALEGKSLISAAQERLRC
140 EVARRHPYFYAPELLYYANKYNGVFOECCQAEDKGACLLPKIETMREKVLASSARQRLRC
177 EVARRHPYFYAPELLFFAERYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
165 EVARRHPYFYAPELLFFAERYKAAFTTECCQAADKAACLLPKLDELRLDEGKASSAKQRLKC
165 EVARRHPYFYAPELLYYAEKYSAIMTECCGEADKAACITPKLDALKEKALASSVNQRLKC
165 EVARRHPYFYAPELLYYAEKYNALTECCAEADKAACLLPKLDALKEKALVSSAQRLKC
165 EVARRHPYFYAPELLYYAEKYNELTQCCTESDKAACLLPKLDAVKEKALVAAVRQRMKC
164 E IARRHPYFYAPELLYYANKYNGVFOECCQAEDKGACLLPKIETMREKVLASSARQRLRC
164 EVARRHPYFYGPPELLFHAEEYKADFTECCPADDKLACLLPKLDALKERILLSSAKERLKC
164 EVARRHPYFYGPPELLFHAEEYKADFTECCPADDKAGCLIPKLDALKERILLSSAKERLKC
165 E IARRHPYFYAPELLYYAQQYKGVFAECCQAADKAACLGPKIEALREKVLSSAKERFKC
169 SVARRHPFLYAPAILSFVAVDFEHALQSCCKESDVGACLDTKIEIVMREKAKGVSVKQYFC
164 E IARRHPYFYAPELLYYAI IYKDVFSSECCQAADKAACLLPKIEHLREKVLTSAAKQRLKC

```

(D2-起始) (D1-结束)

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
兔 羊
山 黑猩猩
黑 猴
猴 仓鼠
仓 鼠
豚 鼠
大 牛
牛 马
马 驴
驴 犬
犬 鸡
鸡 猪

```

201 ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADL
201 SSMQKFGERAFAKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAEI
200 ASIQKFGERALKAWSVARLSQKFPKADFTDVTIKIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
201 ASIQKFGDRAYKAWALVRLSQRFPAKADFTDISKIIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
200 ASIQKFGERALKAWSVARLSQKFPKADFTDVTIKIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
237 ASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADL
225 ASLQKFGDRAFAKAWAVARLSQKFPKAEFAEVSKLVTDLTQVHTECCHGDLLECADDRADL
225 SSLQRFQRAFAKAWAVARMSQKFPKADFAEITKLATDLTKLTECCHGDLLECADDRAEI
225 ASLQKFGERAFAKAWVARLSQKFPKAEFAEISTIVTSLTKVTKECCHGDLLECADDRQEL
225 SSMQRFGERAFKAWAVARMSQRFPAEFAEITKLATDVTIKINKECCHGDLLECADDRAEI
224 ASIQKFGERALKAWSVARLSQKFPKAEFVEVTKIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
224 SSFQNFGERAFKAWVARLSQKFPKADFAEVSKIIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
224 SSFQKFGERAFAKAWVARLSQKFPKADFAEVSKIIVTDLTQVHKECCHGDLLECADDRADL
225 ASLQKFGDRAFAKAWVARLSQRFPAKADFAEISKVVTDLTKVHKECCHGDLLECADDRADL
229 GILKQFGDRVFQARQLIYLSQKYPKAPFSEVSKFVHDSIGVHKECCGDMVECDMDMARM
224 ASIQKFGERAFAKAWSLARLSQRFPAKADFTETSKIIVTDLAKVHKECCHGDLLECADDRADL

```

人 鼠
小 绵羊
绵 兔
兔 羊
山 黑猩猩
黑 猴
猴 仓鼠
仓 鼠
豚 鼠
大 牛
牛 马
马 驴
驴 犬
犬 鸡
鸡 猪

```

261 AKYICENQDSISSKLKECCCKPILLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCCKNYA
261 AKYMCENQATISSKLQTCCKDPLIKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYA
260 AKYICDHQDALSSKLKECCDKPVLEKSHCIAEVDKDAVPENLPPLTADFAEDKEVCKNYQ
261 AKYMCEHOETISSHLKECCDKPILKAHCLYGLHNDETAPGLPAVAEEFVEDKDVCKNYE
260 AKYICDHQDTLSSKLKECCDKPVLEKSHCIAEIDKDAVPENLPPLTADFAEDKEVCKNYQ
297 AKYICENQDSISSKLKECCCKPILLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKEVCKNYA
285 AKYMCENQDSISSKLKECCDKPILLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADYVESKDVCCKNYA
285 AKYMCENQASISSKLQACCDKPVLEKSHCLSEVENDDLPADLPSLAADFVEDKEVCKNYA
285 AKYMCEHQDSISSKLKECCCKPVLQKHAHCILEIQRDELPTLPAVDFVEDKEVCKNFA
285 AKYMCENQATISSKLQACCDKPVLEKSHCLAEIEHDNIPADLPSIAADFVEDKEVCKNYA
284 AKYICDNQDTISSKLKECCDKPILLEKSHCIAEVEKDAIPENLPPLTADFAEDKDVCKNYQ
284 AKYICEHQDSISGKLKACCDKPVLEKSHCIAEVKEDDLPSDLPALAADFAEDKEICKHYK
284 TKYICEHQDSISGKLKACCDKPVLEKSHCIAEVKEDDLPSDLPALAADFAEDKEICKHYK
285 AKYMCENQDSISTKLKECCDKPVLEKSHCLAEVERDELPGDLPSLAADFVEDKEVCKNYQ
289 MSNLCQQDVFSGKIKDCCEKPIVERSQCIMEAEFDEKPADLPSLVEKYIEDKEVCKSFE
284 AKYICENQDTISTKLKECCDKPILLEKSHCIAEAKRDELPAIDNPLEHDFVEDKEVCKNYK

```

图2(续)

人	321	EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL
小鼠	321	EAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL
绵羊	320	EAKDVFLGSFLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAKYEATLEDCCAKEDPHACYATVFDKCLKHL
兔	321	EAKDLFLGKFLYEYSRRHPDYSVLLRLGKAYEATLKKCCATDDPHACYAKVLDEFQPL
山羊	320	EAKDVFLGSFLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAKYEATLEDCCAKEDPHACYATVFDKCLKHL
黑猩猩	357	EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKTYETTTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPL
猴	345	EAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVLLRLAKAYEATLEKCCAAADPHECYAKVFDEFQPL
鼠	345	EAKDVFLGTFLYEYARRHPDYSVALLRLAKKYEATLEKCCAEADPSACYGKVLDEFQPL
仓鼠	345	EAKDVFLGTFLYEYSRRHPEYSIGMLLRIAKGYEAKLEKCCAEADPHACYAKVFDELQPL
豚鼠	345	EAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVLLRLAKKYEATLEKCCAEADPPACYGTVLAEFQPL
大鼠	344	EAKDAFLGSFLYEYSRRHPEYAVSVLLRLAKYEATLEECCAEDPHACYSTVFDKCLKHL
牛	344	DAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVLLRLIAKTYEATLEKCCAEADPPACYRTVFDQFTPL
马	344	DAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVLLRLIAKTYEATLEKCCAEADPPACYATVFDQFTPL
驴	345	EAKDVFLGTFLYEYARRHPEYSVLLRLAKYEATLEKCCATDDPPTCYAKVLDEFKPL
犬	349	AGHDAFMAEFVYEYSRRHPEFSIQLIMRIAKGYESLLEKCCCKTDNPAECYANAQEQNLQH
鸡	344	EAKHVFLGTFLYEYSRRHPDYSVLLRLIAKIYEATLEDCCAKEDPPACYATVFDKFKQPL
猪		
人	381	VEEPQNLIKQNCSELFQOLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKH
小鼠	381	VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNALIVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTCKCTL
绵羊	380	VDEPQNLIKQNCSELFQOLGEYGFQNALIVRYTRKAPQVSTPTLVEISRSLGKVGTKCCAK
兔	381	VDEPKNLVKQNCSELFQOLGDFNFQNALIVRYTKKVPQVSTPTLVEISRSLGKVGSKCKKH
山羊	380	VDEPQNLIKQNCSELFQOLGEYGFQNALIVRYTRKAPQVSTPTLVEISRSLGKVGTKCCAK
黑猩猩	417	VEEPQNLIKQNCSELFQOLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCKKH
猴	405	VEEPQNLVKQNCSELFQOLGEYKFNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGAKCKKL
鼠	405	VEEPKNLVKQNCSELFQOLGEYGFQNALIVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTCKCTL
仓鼠	405	IDEPKLVQNCSELFQOLGEYGFQNALIVRYTQKAPQVSTPTLVEYARKLGSVGTCKCSL
豚鼠	405	VEEPKNLVKTNCELVEKLGEYGFQNALIVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTCKCTL
大鼠	404	VDEPQNLIKQNCDFEKLGEYGFQNALIVRYTRKVPQVSTPTLVEVSRSLGKVGTRCCTK
牛	404	VEEPKSLVKKNCDFEEVGEYDFQNALIVRYTKKAPQVSTPTLVEIGRTLGVGSRCKKL
马	404	VEEPKSLVKKNCDFEEVGEYDFQNALIVRYTKKAPQVSTPTLVEIGRTLGVGSRCKKL
驴	405	VDEPQNLVKTNCSELFQOLGEYGFQ
犬	409	IKETQDVVKTNCDDLHHDHGEADFLKSLILIRYTKKMPQVFTDILLLETGKMTTIGTKCCQL
鸡	404	VDEPKNLIKQNCSELFQOLGEYGFQNALIVRYTKKVPQVSTPTLVEVARKLGLVGSRCCKR
猪		
人	441	PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
小鼠	441	PEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK
绵羊	440	PESERMPCTEDYLSLILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSDLTLDETYVPK
兔	441	PEAERLPCVEDYLSVVLNRLCVLHEKTPVSEKVTCCSGESLVDRRPCFSALGPDETYVPK
山羊	440	PESERMPCTEDYLSLILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSDLTLDETYVPK
黑猩猩	477	PEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
猴	465	PEAKRMPCAEDYLSVVLNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALELDEAYVPK
鼠	465	PEAQRLPCVEDYLSAILNRVCLVHEKTPVSEQVTKCCTGSVVERRPCFSALPVDETYVPK
仓鼠	465	PETERLSCTENYLAAILNRLCILHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALHVDETYVPK
豚鼠	465	PEAQRLPCVEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK
大鼠	464	PESERMPCTEDYLSLILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALTPDETYVPK
牛	464	PESERLPCSENHLALALNRLCVLHEKTPVSEKITKCTDSLAEERRPCFSALELDEGYVPK
马	464	PESERLPCSENHLALALNRLCVLHEKTPVSEKITKCTDSLAEERRPCFSALELDEGYIPK
驴	465	PESERMSCAEDFLSVVLNRLCVLHEKTPVSEKVTCCSGESLVNRRPCFSGLEVDETYVPK
犬	469	GEDRRMACSEGYSIVIHDTCKRQETTPINDNVSQCCSOLYANRRPCFTAMGVDTKYVPP
鸡	464	PEEERLSCAEDYLSVLNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALTPDETYKPK
猪		

(D3-起始) (D2-结束)

图2(续)

人
小鼠
绵羊
兔
山羊
黑猩猩
猴
仓鼠
豚鼠
大鼠
牛
马
驴
犬
鸡
猪

```

501 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKK
501 EFKAETFTFHSIDICTLPEKEKQIKKQTALAEVLVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCKK
500 PFDEKFTTFHADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCA
501 EFNAETFTFHADICTLPETERKIKKQTALVELVKHKPHATNDQLKTVVGEFTALLDKCCS
500 PFDGESFTFHADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMENFVAFVDKCCA
537 EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKK
525 AFNAETFTFHADMCTLSEKEKQVKKQTALVELVKHKPKATKEQLKGVMDFNFAAFVEKCKK
525 EFKAETFTFHADICSLPEKEKQMKKQAAALVELVKHKPKATGPQLRTVLGEFTAFLDKCKK
525 PFHADSFTFHADICTLPEKEKQVKKQMAALVELVKHKPKASEEQMKTVMGDFAAFLKKCCD
525 EFKAETFTFHSIDICTLPDKEKQIKKQTALAEVLVKHKPKATEDQLKTVMGDFAQFVDKCKK
524 AFDEKLFTFHADICTLPDTEKQIKKQTALVELLKHKPKATEEQLKTVMENFVAFVDKCCA
524 EFKAETFTFHADICTLPDEKQIKKQSALAEVLVKHKPKATKEQLKTVLGNFSAFVAKCCG
524 EFKAETFTFHADICTLPDEKQIKKQSALAEVLVKHKPKATKEQLKTVLGNFSAFVAKCCG
525 EFNAETFTFHADLCTLPEAEKQVKKQTALVELLKHKPKATDEQLKTVMGDFGAFVEKCCA
529 PFNPDMFSFDEKLCSAPAEEREVGQMKLLINLIKRPQMTEEQIKTIADGFTAMVDKCKK
524 EFVEGFTTFHADLCTLPEDEKQIKKQTALVELLKHKPHATEEQLRTVLGNFAAFVOKCCA

```

人
小鼠
绵羊
兔
山羊
黑猩猩
猴
仓鼠
豚鼠
大鼠
牛
马
驴
犬
鸡
猪

```

561 ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL--
561 AADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA---
560 ADDKEGCFVLEGPKLVASTQAALA---
561 AEDKEACFAVEGPKLVESKATLIG---
560 ADDKEGCFLLLEGPKLVASTQAALA---
597 ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL--
585 ADDKEACFAEEGPKFVAASQAALA---
585 AEDKEACFSEDGPKLVASSQAALA---
585 ADNKEACFTEDGPKLVAKCQATLA---
585 AADKDNCFATEGPNLVARSKEALA---
584 ADDKEACFAVEGPKLVSTQTALA---
584 REDKEACFAEEGPKLVASSQLALA---
584 AEDKEACFAEEGPKLVASSQLALA---
585 AENKEGCFSEEGPKLVAAAQAALV---
589 QSDINTCFGEEGANLIVQSRATLGIGA
584 APDHEACFAVEGPKFVIEIRGILA---

```

↑
(D3-结束)

图2(续)

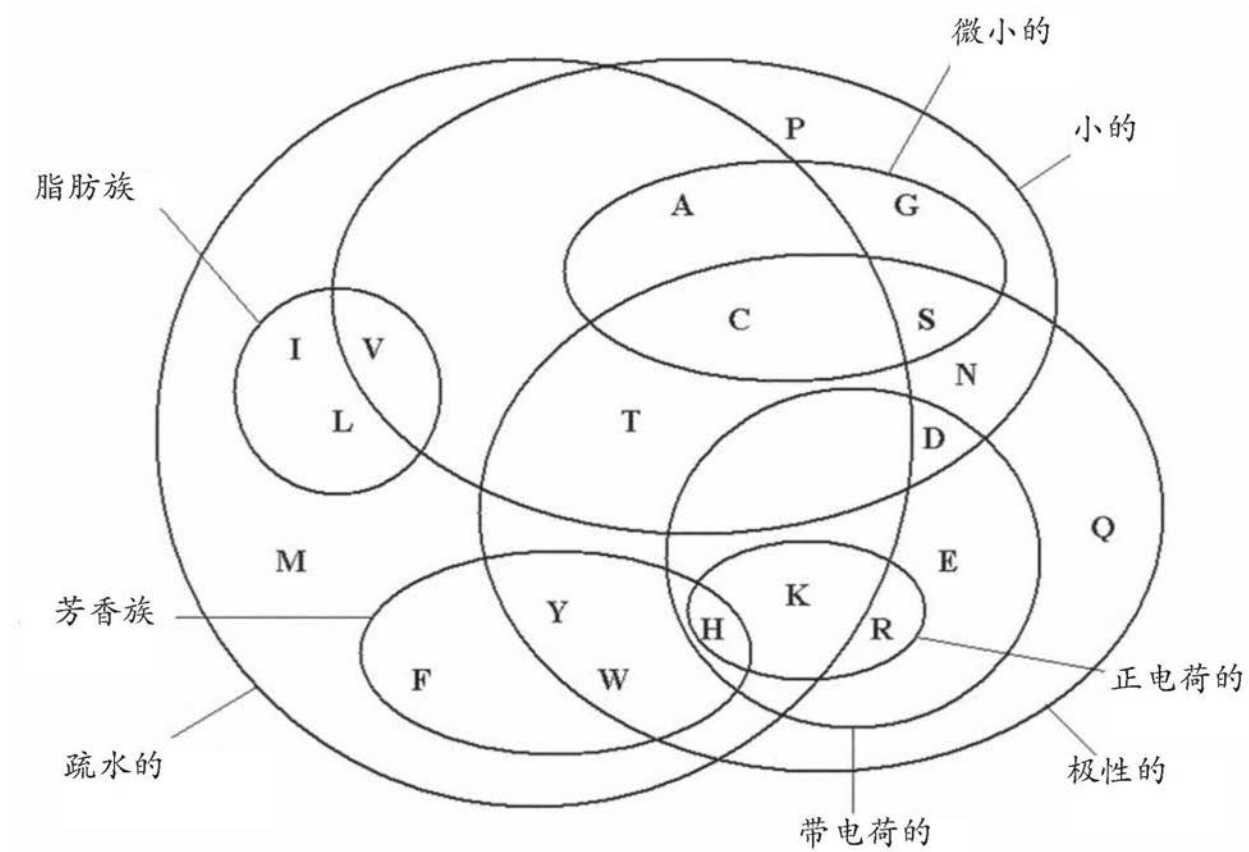


图3

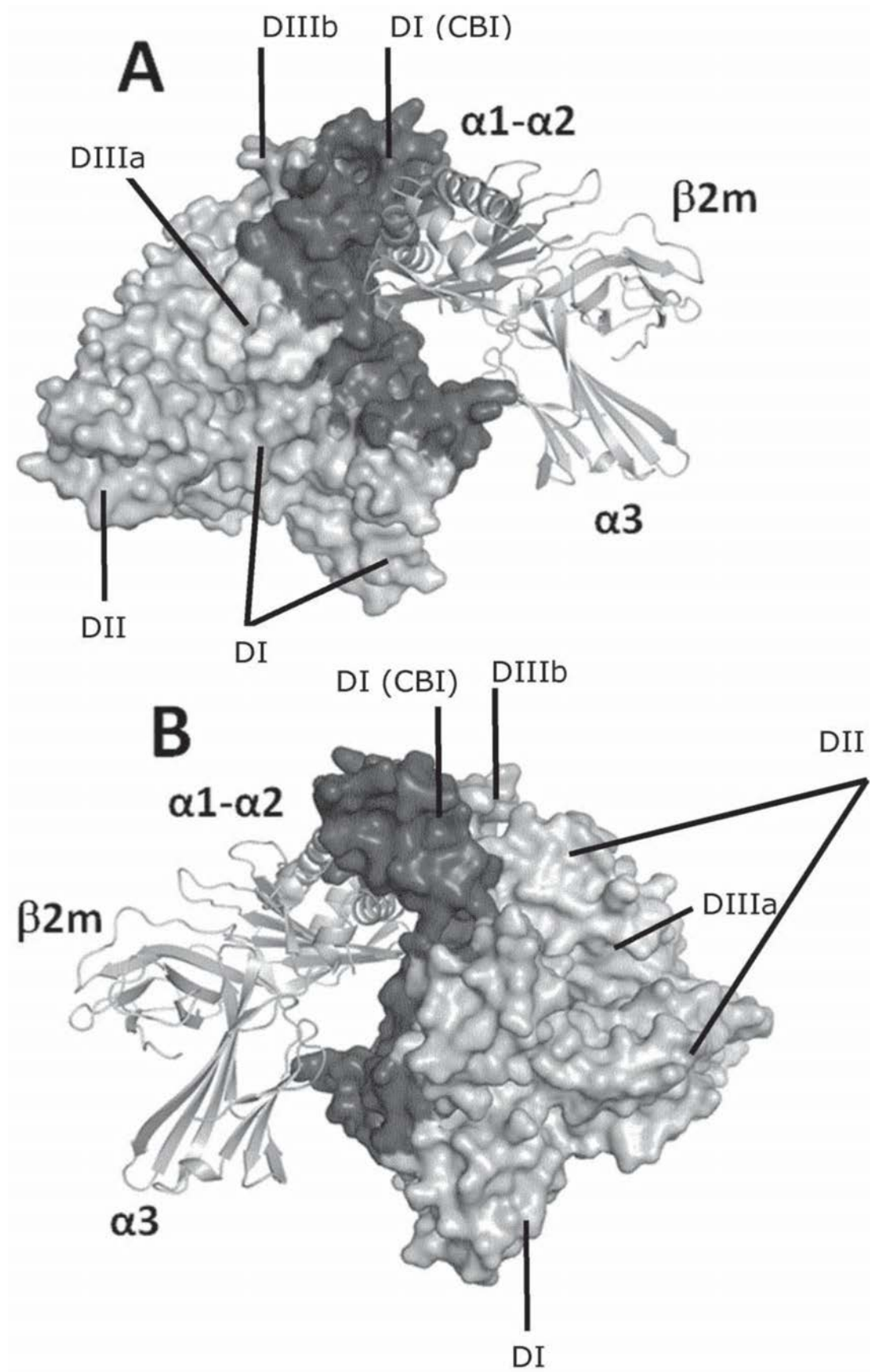


图4

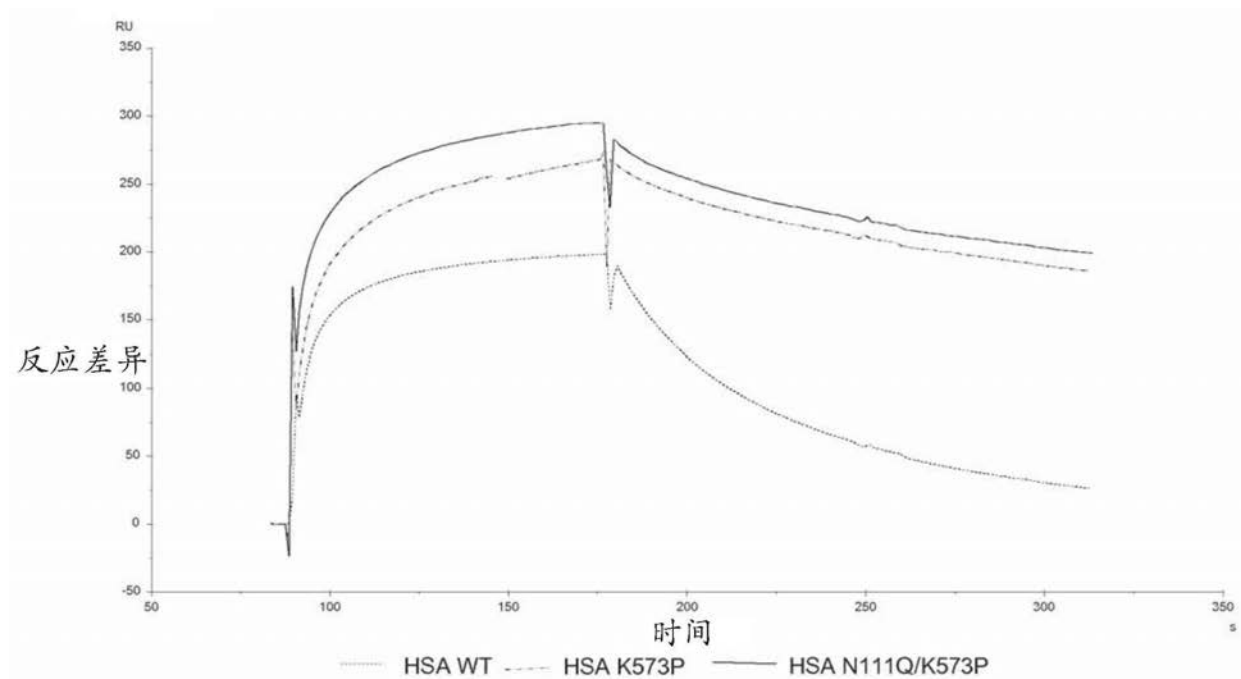


图5

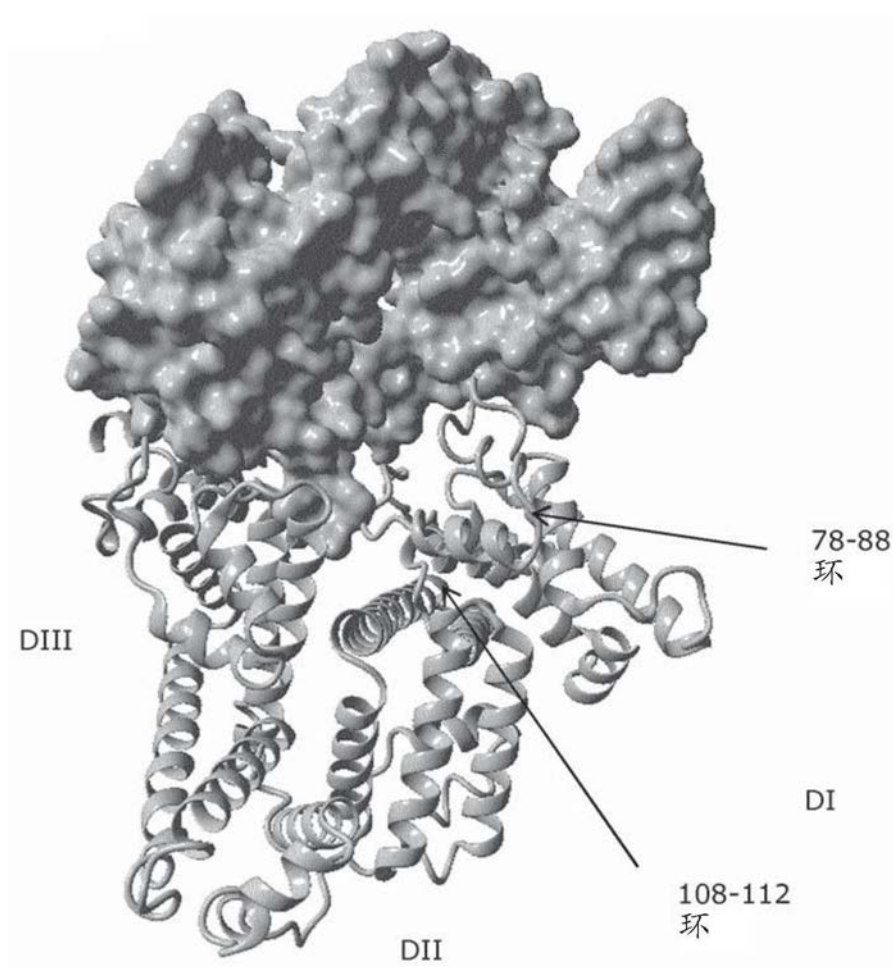


图6