

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 19/00 (2006.01) C07K 14/765 (2006.01)

C07K 16/06 (2006.01) A61K 47/48 (2006.01)

A61K 51/00 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2014-7024412

(22) 출원일자(국제)

2013년03월15일

심사청구일자

없음

(85) 번역문제출일자

2014년08월29일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2013/055487

(87) 국제공개번호

WO 2013/135896

국제공개일자

2013년09월19일

(30) 우선권주장

12160007.6 2012년03월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

(뒷면에 계속)

(11) 공개번호

10-2014-0136934

(43) 공개일자

2014년12월01일

(71) 출원인

노보자임스 바이오파마 디케이 에이/에스

덴마크 디케이-2880 박스바에르트 크룩쇼이베이 36

(72) 발명자

델라헤이 카렌 앤

영국 노팅햄셔 엔지13 9에이치유 노팅햄 랑가 벨

보아 크레센트 18

(74) 대리인

송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 **알부민 변이체**

(57) 요약

본 발명은 모(parent) 알부민과 비교하여 변경된 혈장 반감기를 갖는 모 알부민의 변이체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드; 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 작제물, 벡터 및 숙주 세포; 및 변이체의 사용 방법에 관한 것이다.

(30) 우선권주장

12187326.9 2012년10월05일

유럽특허청(EPO)(EP)

12191086.3 2012년11월02일

유럽특허청(EPO)(EP)

12191854.4 2012년11월08일

유럽특허청(EPO)(EP)

PCT/EP2012/058206 2012년05월04일

유럽특허청(EPO)(EP)

특허청구의 범위

청구항 1

알부민의 변이체, 그의 단편 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드가 상기 알부민, 단편 또는 융합 폴리펩티드의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 가지며, 상기 알부민, 단편 또는 융합 폴리펩티드의 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 갖고, FcRn에 대한 모(parent) 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 융합체(fusion)의 결합 친화성과 비교하여 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는 폴리펩티드.

청구항 2

알부민의 변이체, 그의 단편 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드로서, 상기 폴리펩티드가 상기 알부민, 단편 또는 융합 폴리펩티드의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경 및/또는 상기 알부민, 단편 또는 융합 폴리펩티드의 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 갖고, FcRn에 대한 모 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 융합체의 결합 친화성과 비교하여 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖고, 상기 도메인 I 내의 변경(들)이 SEQ ID NO: 2의 위치 78 내지 120 중 임의의 위치에 상응하는 위치로부터 선택되고, 상기 도메인 III 내의 변경(들)이 SEQ ID NO: 2의 위치 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 573, 575 중 임의의 위치에 상응하는 위치로부터 선택되는 폴리펩티드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경이 SEQ ID NO: 2의 78 내지 88 중 임의의 위치 및/또는 SEQ ID NO: 2의 105 내지 120 중 임의의 위치에 상응하는 위치로부터 선택되는 폴리펩티드.

청구항 4

제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서, SEQ ID NO: 2의 위치 (a) 111 및 573; (b) 82 및 83; (c) 82 및 111; (d) 82 및 112; (e) 82 및 573; (f) 83 및 111; (g) 83 및 112; (h) 83 및 573; (i) 111 및 112; (j) 83, 111, 및 573; (k) 112 및 573; (l) 82, 83, 및 111; (m) 82, 83, 및 112; (n) 82, 83, 및 573; (o) 82, 111, 및 112; (p) 82, 111, 및 573; (q) 82, 112, 및 573; (r) 83, 111, 및 112; (s) 83, 112, 및 573; (t) 111, 112, 및 573; (u) 82, 83, 111, 및 112; (v) 82, 83, 111, 및 573; (w) 82, 83, 112, 및 573; (x) 82, 111, 112, 및 573; (y) 83, 111, 112, 및 573; 또는 (z) 82, 83, 111, 112, 및 573에 상응하는 위치에서의 변경을 포함하는 폴리펩티드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경이 SEQ ID NO: 2의 83 및/또는 111에 상응하는 위치로부터 선택되는 폴리펩티드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 III 내의 변경이 SEQ ID NO: 2의 573에 상응하는 위치에서 구성되는 폴리펩티드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 변경 및/또는 상기 도메인 III 내의 변경이 치환인 폴리펩티드.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 83에 상응하는 위치에서의 변경이 N, K 또는 S로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 111에 상응하는 위치에서의 변경이 D, G, H, R, Q 또는 E로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 변경이 P, Y, W, H, F, T, I 또는 V로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 치환이 P, Y 또는 W로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 치환이 P로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 알부민이 HSA(SEQ ID No: 2) 또는 그의 단편, 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 가장 바람직하게는 SEQ ID NO: 2인 폴리펩티드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 모 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 융합체보다 더 강한 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 더 긴 혈장 반감기를 갖는 폴리펩티드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 SEQ ID NO: 2에 대한 폴리펩티드의 서열 동일성이 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 더욱 바람직하게는 95% 초과, 더욱 바람직하게는 96% 초과, 더욱 바람직하게는 97% 초과, 더욱 바람직하게는 98% 초과, 가장 바람직하게는 99% 초과인 폴리펩티드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 폴리펩티드, 및 치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티(moiety)로부터 선택되는 융합 파트너 폴리펩티드를 포함하는 융합 폴리펩티드.

청구항 17

FcRn에 대한 참조 알부민, 그의 단편 또는 융합체의 결합 친화성과 비교하여 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는 알부민의 변이체, 그의 단편, 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드의 제조 방법으로서,

(a) SEQ ID NO: 2에 대하여 적어도 80% 서열 동일성을 갖는 모 알부민을 암호화하는 핵산을 제공하는 단계;

(b) i. 모 알부민의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치 및 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치에 상응하는 위치에서의 변경, 또는

ii. SEQ ID NO: 2의 도메인 I의 위치 78 내지 120 중 임의의 하나 이상의 위치에 상응하는 위치, 또는 SEQ ID NO: 2의 도메인 III의 위치 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 573, 575 중 임의의 하나 이상(몇몇)의 위치에 상응하는 위치에서의 변경을 포함하는 변이체 알부민, 그의 단편, 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드를 암호화하도록 단계 (a)의 핵산 서열을 변형시키는 단계;

(c) 선택적으로, 상기 단계 (b)의 변형된 서열을 적절한 숙주 세포에 도입하는 단계;

(d) 선택적으로, 상기 세포를 상기 폴리펩티드의 발현을 야기하는 조건 하에서 적절한 성장 배지에서 성장시키

는 단계; 및

(e) 선택적으로, 상기 폴리펩티드를 상기 성장 배지로부터 회수하는 단계를 포함하며;

(f) 상기 폴리펩티드가 모 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 그의 융합체와 비교하여 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 변경된 혈장 반감기를 갖는, 폴리펩티드의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경이 SEQ ID NO: 2의 78 내지 88 중 임의의 위치 및/또는 105 내지 120 중 임의의 위치에 상응하는 위치로부터 선택되는 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 SEQ ID NO: 2의 위치 (a) 111 및 573; (b) 82 및 83; (c) 82 및 111; (d) 82 및 112; (e) 82 및 573; (f) 83 및 111; (g) 83 및 112; (h) 83 및 573; (i) 111 및 112; (j) 83, 111, 및 573; (k) 112, 및 573; (l) 82, 83, 및 111; (m) 82, 83, 및 112; (n) 82, 83, 및 573; (o) 82, 111, 및 112; (p) 82, 111, 및 573; (q) 82, 112, 및 573; (r) 83, 111, 및 112; (s) 83, 112, 및 573; (t) 111, 112, 및 573; (u) 82, 83, 111, 및 112; (v) 82, 83, 111, 및 573; (w) 82, 83, 112, 및 573; (x) 82, 111, 112, 및 573; (y) 83, 111, 112, 및 573; 또는 (z) 82, 83, 111, 112, 및 573에 상응하는 변경을 포함하는 방법.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경이 SEQ ID NO: 2의 83 및/또는 111에 상응하는 위치로부터 선택되는 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 III 내의 변경이 SEQ ID NO: 2의 573에 상응하는 위치에서 구성되는 방법.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 도메인 I 내의 변경 및/또는 상기 도메인 III 내의 변경이 치환인 폴리펩티드.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 83에 상응하는 위치에서의 변경이 N, K 또는 S로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 111에 상응하는 위치에서의 변경이 E, Q, D, G 또는 H로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 변경이 P, Y, W, H, F, T, I 또는 V로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 치환이 P, Y 또는 W로의 치환인 폴리펩티드.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 위치 573에 상응하는 위치에서의 치환이 P로의 치환인 폴리

펩티드.

청구항 28

제17항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 참조 알부민이 HSA(SEQ ID No: 2) 또는 그의 단편, 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 가장 바람직하게는 SEQ ID NO: 2인 폴리펩티드.

청구항 29

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른, 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드 및 컨쥬게이션 파트너(conjugation partner)를 포함하는 컨쥬게이트(conjugate).

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 컨쥬게이션 파트너가 치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티인 컨쥬게이트.

청구항 31

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 및 치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티를 포함하는 회합물(associate).

청구항 32

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트, 또는 제31항에 따른 회합물을 포함하는 나노입자 또는 마이크로입자.

청구항 33

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트, 제31항에 따른 회합물, 또는 제32항에 따른 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하는 조성물로서, FcRn에 대한 상기 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 또는 나노입자 또는 마이크로입자의 결합 친화성이, FcRn에 대한 상응하는 모 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 또는 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 그의 융합체를 포함하는 조성물의 결합 친화성보다 더 큰 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, FcRn에 대한 상기 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 또는 나노입자 또는 마이크로입자의 결합 친화성이 FcRn에 대한 HSA의 결합 친화성보다 더 강한 조성물.

청구항 35

제33항 또는 제34항에 있어서, FcRn에 대한 상기 폴리펩티드의 변이체, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 또는 나노입자 또는 마이크로입자의 결합 계수(binding coefficient)가 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.9배 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.5배 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.1배 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.05배 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.02배 미만, 가장 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 0.01배 미만인 조성물.

청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트, 제31항에 따른 회합물, 또는 제32항에 따른 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하고, 항체 결합 도메인(ABD), 및 치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티를 포함하는 화합물을 더 포함하는 조성물.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 38

치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티의 FcRn에 대한 결합 친화성 또는 바람직하게는 혈장에서의 반감기를 변경시키기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트, 제31항에 따른 회합물, 또는 제32항에 따른 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 FcRn에 대한 결합 친화성이 FcRn에 대한 HSA(SEQ ID NO: 2) 또는 그의 단편, 융합체, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하거나 그로 구성된 참조물질의 결합 친화성과 비교하여 증가되는 용도.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 FcRn에 대한 결합 친화성이 FcRn에 대한 HSA(SEQ ID NO: 2) 또는 그의 단편, 융합체, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하거나 그로 구성된 참조물질의 결합 친화성과 비교하여 감소되는 용도.

청구항 41

(a) 분자가 폴리펩티드인 경우, 상기 분자를 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트에 융합시키거나 컨쥬게이트시키는 단계, 상기 분자를 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트에 회합시키는 단계; 상기 분자를 제31항에 따른 회합물, 제32항에 따른 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 조성물에 혼입시키는 단계;

(b) 상기 분자가 폴리펩티드가 아닌 경우, 상기 분자를 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트에 컨쥬게이트시키는 단계; 상기 분자를 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 또는 제29항 또는 제30항에 따른 컨쥬게이트에 회합시키는 단계; 상기 분자를 제31항에 따른 회합물, 제32항에 따른 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 제33항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 조성물에 혼입시키는 단계를 포함하는 분자의 FcRn에 대한 결합 친화성 또는 바람직하게는 혈장에서의 반감기의 변경 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 분자가 치료, 예방, 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제16항, 제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른, 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 조성물로서, 상기 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 조성물이 본 명세서에 기재된 모이어티로부터 선택되는 하나 이상의(몇몇의) 모이어티를 포함하는, 제1항 내지 제16항, 제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른, 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 폴리펩티드 또는 융합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산.

청구항 45

제44항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 46

제45항에 따른 핵산 또는 제34항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 숙주 세포가 진핵, 바람직하게는 효모(예를 들어, 사카로마이세스 세레비지에 (*Saccharomyces cerevisiae*)) 또는 포유류 세포(예를 들어, CHO 또는 HEK) 또는 식물 세포(예를 들어, 벼)인 숙주 세포.

청구항 48

제1항 내지 제16항, 제29항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른, 또는 제17항 내지 제28항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득가능한 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 조성물, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자, 또는 폴리뉴클레오티드를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 예방, 치료 또는 진단 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 서열 목록에 대한 참조

[0002] 본 출원은 본 명세서에 참조로 포함되는 컴퓨터 판독가능한 형태의 서열 목록을 포함한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 알부민, 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드에 비하여, FcRn에 대한 결합 친화성의 변화 및/또는 반감기의 변화를 갖는 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드에 관한 것이다. 본 발명은 사용자 또는 응용의 요구 및 요망에 대한 알부민의 결합 친화성 및/또는 반감기의 맞춤화를 가능하게 한다.

배경 기술

[0005] 알부민은 포유류의 혈장에서 천연적으로 관찰되는 단백질이며, 포유류의 혈장에서, 알부민은 가장 풍부한 단백질이다. 이는 요망되는 혈액 삼투압의 유지 및 또한 혈류 중의 다양한 기질의 수송에 있어서 중요한 역할을 갖는다. 알부민은 인간, 돼지, 마우스(mouse), 랫트(rat), 토끼 및 염소를 포함하는 많은 종으로부터 특성화되었으며, 그들은 고도의 서열 및 구조 상동성을 공유한다.

[0006] 알부민은 생체 내에서 그의 수용체, 신생아 Fc 수용체(FcRn) "브램벨(Brambell)"에 결합하며, 이러한 상호작용은 알부민의 혈장 반감기에 중요한 것으로 알려져 있다. FcRn은 많은 세포 및 조직 유형에서 발현되는 막 결합 단백질이다. FcRn은 세포내 분해로부터 알부민을 구하는 것으로 관찰되었다(문헌[Roopenian D. C. and Akilesh, S. (2007), *Nat. Rev. Immunol* **7**, 715-725]). FcRn은 포유류, 예를 들어, 인간의 혈청에서 높은 수준의 IgG 및 알부민을 유지하는데 기여하는 이작용성 분자이다.

[0007] FcRn-면역글로불린(IgG) 상호작용은 종래 기술에서 특성화되었지만, FcRn-알부민 상호작용은 덜 특성화되어 있다. 주요 FcRn 결합 부위는 DIII(381-585) 내에 위치한다(문헌[Andersen *et al* (2010), *Clinical Biochemistry* **43**, 367-372]). 수많은 주요 아미노산, 특히 히스티딘 H464, H510 및 H536, 및 Lys500이 결합에 중요한 것으로 보인다(문헌[Andersen *et al* (2010), *Nat. Commun.* **3**:610. DOI:10.1038/ncomms1607]). 데이터에 의해, IgG 및 알부민이 FcRn 상의 별개의 부위에 비-협동적으로 결합하는 것으로 나타났다(문헌[Andersen *et al.* (2006), *Eur. J. Immunol* **36**, 3044-3051]; 문헌[Chaudhury *et al.* (2006), *Biochemistry* **45**, 4983-4990]).

[0008] 마우스 FcRn이 마우스 및 인간 유래의 IgG에 결합하는 반면, 인간 FcRn은 더욱 차별적인 것으로 보이는 것으로 알려져 있다(문헌[Ober *et al.* (2001) *Int. Immunol* **13**, 1551-1559]). 문헌[Andersen *et al.* (2010) *Journal of Biological Chemistry* 285(7):4826-36]에는 각각의 마우스 및 인간 알부민에 대한 인간 및 마우스 FcRn의 친화성이 기술되어 있다(모든 가능한 조합). 생리적 pH에서, 어느 하나의 종 유래의 알부민의 어느 하나의 수용체로의 결합이 관찰되지 않았다. 산성 pH에서, 결합 친화성의 100배 차이가 관찰되었다. 모든 경우에, 어느 하

나의 중 유래의 알부민 및 IgG의 둘 모두의 수용체로의 결합은 상가적이었다.

- [0009] 인간 혈청 알부민(HSA)은 585개 아미노산의 폴리펩티드로서 널리 특성화되어 있으며, 그의 서열은 문헌[Peters, T., Jr. (1996) *All about Albumin: Biochemistry, Genetics and Medical, Applications pp 10*, Academic Press, Inc., Orlando(ISBN0-12-552110-3)]에서 찾을 수 있다. 그것은 그의 수용체 FcRn으로의 특징적인 결합을 가지며, 여기서, 그는 pH 6.0에서는 결합하나 pH 7.4에서는 결합하지 않는다.
- [0010] HSA의 혈장 반감기는 대략 19일인 것으로 관찰되었다. 보다 낮은 혈장 반감기를 갖는, D494N 치환을 갖는 천연 변이체가 확인되었다(문헌[Peach, R. J. and Brennan, S. O., (1991) *Biochim Biophys Acta*. **1097**:49-54]). 이러한 치환에 의해 이러한 변이체에 N-글리코실화 부위가 생성되었으며, 이는 야생형 알부민에는 존재하지 않는 것이다. 글리코실화 또는 아미노산 변화가 혈장 반감기의 변화의 원인인지 여부는 알려져 있지 않다.
- [0011] 알부민은 긴 혈장 반감기를 가지며, 이러한 특성 때문에, 그것은 약물 전달에서의 사용을 위해 제시되었다. 알부민은 약제학적으로 유익한 화합물에 컨쥬게이트되며(conjugated)(WO2000/69902호), 컨쥬게이트가 알부민의 긴 혈장 반감기를 유지하는 것으로 관찰되었다. 얻어진 컨쥬게이트의 혈장 반감기는 일반적으로 단독의 유익한 치료 화합물의 혈장 반감기보다 상당히 더 길었다.
- [0012] 또한, 알부민을 치료적으로 유익한 펩티드에 유전학적으로 융합시켰으며(WO 2001/79271A호 및 WO2003/59934호), 전형적인 결과는 융합체가 치료적으로 유익한 펩티드의 활성을 가지며, 단독의 치료적으로 유익한 펩티드의 혈장 반감기보다 상당히 더 긴 혈장 반감기를 갖는 것이었다.
- [0013] 문헌 [Otagiri *et al* (2009), Biol. Pharm. Bull. **32**(4), 527-534]에는 70개 초과 알부민 변이체가 개시되어 있으며, 이들 중 25개는 도메인 III에서 돌연변이된 것으로 관찰되었다. 카르복시 말단에서 마지막 175개 아미노산이 결여된 천연 변이체는 감소된 반감기를 갖는 것으로 관찰되었다(문헌[Andersen *et al* (2010), Clinical Biochemistry **43**, 367-372]). 이와오(Iwao) 등(2007)은 마우스 모델을 사용하여 천연 발생 인간 알부민 변이체의 반감기를 연구하였으며, K541E 및 K560E가 감소된 반감기를 가지며, E501K 및 E570K가 증가된 반감기를 가지며, K573E가 반감기에 거의 효과를 갖지 않는 것을 관찰하였다(문헌[Iwao, *et. al.* (2007) B.B.A. Proteins and Proteomics **1774**, 1582-1590]). 문헌[Galliano *et al* (1993) Biochim. Biophys. Acta 1225, 27-32]에는 천연 변이체 E505K가 개시되어 있다. 문헌[Minchiotti *et al* (1990)]에는 천연 변이체 K536E가 개시되어 있다. 문헌[Minchiotti *et al* (1987) Biochim. Biophys. Acta 916, 411-418]에는 천연 변이체 K574N이 개시되어 있다. 문헌[Takahashi *et al* (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 4413-4417]에는 천연 변이체 D550G가 개시되어 있다. 문헌[Carlson *et al* (1992). Proc. Nat. Acad. Sci. USA 89, 8225-8229]에는 천연 변이체 D550A가 개시되어 있다.
- [0014] WO2011/051489호 및 WO2012/150319호(PCT/EP2012/058206호)에는 알부민의 FcRn으로의 결합을 조절하는 알부민 내의 수많은 점 돌연변이가 개시되어 있으며, WO2010/092135호에는 알부민에서 컨쥬게이션에 이용가능한 티올의 개수를 증가시키는 알부민 내의 수많은 점 돌연변이가 개시되어 있으며, 개시내용은 알부민의 FcRn으로의 결합에 대한 돌연변이의 효과가 침묵(silent)하는 돌연변이이다. WO2011/103076호에는 각각이 HSA의 도메인 III 내의 치환을 포함하는 알부민 변이체가 개시되어 있다. WO2012/112188호에는 HSA의 도메인 III 내의 치환을 포함하는 알부민 변이체가 개시되어 있다.
- [0015] 알부민은 수많은 리간드에 결합하는 능력을 가지며, 이들은 알부민과 회합하게 된다(회합한다). 이러한 특성을 사용하여, 알부민에 비공유적으로 결합하는 능력을 갖는 약물의 혈장 반감기를 연장시켰다. 또한, 이는 알부민 결합 특성이 거의 없거나, 이를 갖지 않는 약제학적으로 유익한 화합물을 알부민 결합 특성을 갖는 모이어티(moiety)에 결합시킴으로써 달성될 수 있으며, 문헌[Kratz (2008) Journal of Controlled Release **132**, 171-183] 및 그 안의 종설 논문 및 참고문헌을 참조한다.
- [0016] 알부민은 약제학적으로 유익한 화합물의 제조에 사용되며, 여기서, 이러한 제제는 예를 들어, 비제한적으로 알부민의 나노입자 또는 마이크로입자일 수 있다. 이들 예에서, 약제학적으로 유익한 화합물 또는 화합물의 혼합물의 전달은 알부민의 그의 수용체에 대한 친화성의 변경에서 이익을 얻을 수 있으며, 여기서, 유익한 화합물은 전달의 수단을 위해 알부민과 회합하는 것으로 보인다. 어떤 것이 형성된 회합물(associate)(예를 들어, 비제한적으로, 레베미르(Levemir)®, 문헌[Kurtzhals P *et al.* Biochem. J. 1995; **312**: 725-731]), 컨쥬게이트 또는 융합 폴리펩티드의 혈장 반감기를 결정하는 지는 명백하지 않으나, 알부민 및 선택된 약제학적으로 유익한 화합물/폴리펩티드의 조합의 결과인 것으로 보인다. 회합, 컨쥬게이션 또는 융합의 요소에 의해 제공되는 것보다 더 길거나 더 짧은 혈장 반감기가 달성될 수 있도록 주어진 알부민 컨쥬게이트, 회합물 또는 알부민 융합 폴리펩티

드의 혈장 반감기를 조절하여, 치료하고자 하는 특정한 징후(indication)에 따라 특정 약물을 설계할 수 있는 것이 바람직할 것이다.

[0017] 알부민은 종양에서 축적되고 이화되는 것으로 알려져 있으며; 그는 또한 류마티스 관절염 환자의 염증성 관절에 축적되는 것으로 나타났다. 문헌[Kratz (2008) *Journal of Controlled Release* **132**, 171-183] 및 그 안의 종설 논문 및 참고문헌을 참조한다. 증가된 FcRn에 대한 친화성을 갖는 HSA 변이체가 약제학적으로 유익한 화합물의 전달에 유익할 것으로 예상된다.

[0018] 심지어, 문헌[Kenanova *et al* (2009) *J. Nucl. Med.*; **50** (Supplement 2): 1582]]에 기술된 바와 같이 알부민의 변이체가 FcRn에 거의 결합되지 않거나, 결합되지 않아서, 보다 짧은 반감기 또는 조절된 혈청 약동학을 제공하는 것이 바람직할 수 있다.

[0019] 문헌[Kenanova *et al* (2010, *Protein Engineering, Design & Selection* 23(10): 789-798; W02010/118169호)]에는 HSA의 도메인 III의 구조 모델(pH 7 내지 8에서 해석) 및 FcRn의 구조 모델(pH 6.4에서 해석)을 포함하는 도킹 모델(docking model)이 개시되어 있다. 케나노바(Kenanova) 등은 도메인 III 내의 위치 464, 505, 510, 531 및 535가 잠재적으로 FcRn과 상호작용하는 것을 개시하였다. 위치 464, 510 및 535에서의 히스티딘은 상기 문헌[Chaudhury *et al.*, (2006)]에 의해 특히 흥미로운 것으로 확인되었으며, 이들은 상기 문헌[Kenanova (2010)]에 의해 마우스에서 친화성의 상당한 감소 및 보다 짧은 반감기를 갖는 것으로 나타났다. 그러나, 케나노바 등의 연구는 HSA의 도메인 III에 제한되며, 이에 따라, 천연의 무손상(intact) 구조의 HSA를 고려하지 않는다. 또한, 확인된 위치는 FcRn 수용체에 대한 친화성의 감소를 야기하는 것이다.

[0020] 본 발명은 FcRn 수용체로의 조절된(즉, 변경된) 결합 친화성을 갖는 추가의 변이체를 제공한다. 따라서, 알부민 모이어티(들)를 사용하여, 알부민 모이어티를 포함하는 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 및 조성물의 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 반감기를 맞춤화시킬 수 있다.

발명의 내용

[0021] 발명의 요약

[0022] 본 발명은 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경 및 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경, 또는 다른 알부민 또는 그의 단편의 동등한 위치의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 알부민 변이체에 관한 것이다.

[0023] 또한, 본 발명은 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 I 내의, 또는 다른 알부민 또는 그의 단편의 동등한 위치 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 알부민 변이체에 관한 것이다.

[0024] 또한, 본 발명은 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 III 내의, 또는 다른 알부민 또는 그의 단편의 동등한 위치 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 알부민 변이체에 관한 것이다.

[0025] 또한, 본 발명은 변이체를 암호화하는 분리된 폴리뉴클레오티드; 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 작제물(construct), 벡터 및 숙주 세포; 및 변이체의 생성 방법에 관한 것이다.

[0026] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편 및 치료적으로 유익한 모이어티를 포함하는 컨쥬게이트 또는 회합물, 또는 본 발명의 변이체 알부민 또는 그의 단편과 융합 파트너 폴리펩티드를 포함하는 융합 폴리펩티드에 관한 것이다.

[0027] 게다가, 본 발명은 변이체 알부민, 그의 단편, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 본 발명에 따른, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 본 발명에 따른, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 회합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 조성물은 바람직하게는 약제학적 조성물이다.

[0028] 게다가, 본 발명은 변이체 알부민, 그의 단편, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 회합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0029] 또한, 본 발명은 변이체, 단편, 융합 폴리펩티드, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자 및 마이크로입자의 용도에 관한 것이다.

[0030] 또한, 본 발명은 변이체 알부민, 그의 단편, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는

변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 회합물의 제조 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0031]

도 1: (i) 전장 성숙 HSA(Hu_1_2_3), (ii) HSA의 도메인 I 및 도메인 III을 포함하는 알부민 변이체(Hu_1_3), (iii) HSA의 도메인 II 및 도메인 III을 포함하는 알부민 변이체(Hu_2_3), (iv) 전장 마카카 몰라타(*Macaca mulatta*) 알부민(Mac_mul), (v) 전장 라투스 노르베지쿠스(*Rattus norvegicus*) 알부민(랫트) 및 (vi) 전장 무스 무스쿨루스(*Mus musculus*) 알부민(마우스)의 아미노산 서열의 다중 정렬. 위치 500, 550 및 573(전장 HSA에 대한)은 화살표로 표시되어 있음. 도 1에서, 도메인 I, II 및 III은 1, 2 및 3(각각)으로 지칭됨.

도 2: 인간, 양, 마우스, 토끼 및 염소 유래의 성숙 알부민 및 침팬지("Chimp"), 마카크(macaque), 햄스터, 기니피그, 랫트, 소, 말, 당나귀, 개, 닭 및 돼지 유래의 미성숙 알부민의 아미노산 서열의 다중 정렬. 도메인 1, 2 및 3의 시작 및 종결 아미노산(문헌[Dockal *et al* (The Journal of Biological Chemistry, 1999, Vol. 274(41): 29303-29310)]에 정의된 바와 같음)은 성숙 인간 알부민에 대하여 표시되어 있음.

도 3: 아미노산의 특성에 기초한, 보존된 아미노산의 그룹.

도 4: shFcRn-HSA 도킹 모델의 표현. (A-B) 2가지 배향의 복합체가 나타나 있음. 알부민은 공간-채움 다이어그램에 의해 나타나 있고, FcRn은 리본 다이어그램으로 나타나 있음. HSA의 코어 결합 계면은 분홍색으로 강조되어 있는 한편(회색 스케일(grey-scale)에서는 이는 가장 어두운(거의 검은) 영역으로 관찰됨; DI(CBI)), 계면으로부터 멀리 국소화된 영역은 DII(주황색)로 표시되고, DIII은 하위-도메인 DIIIa(이는 색이 청록색임) 및 DIIIb(이는 색이 청색임)로 나뉨.

도 5: pH5.5에서 야생형 HSA, HSA K573P 및 HSA N111Q/K573P의 shFcRn 결합. 시료를 pH 5.5에서 고정화된 shFcRn-HIS(약 1500 내지 2500 RU)에 주입함.

도 6: shFcRn(공간 채움 다이어그램)과, 위치 78 내지 88 및 108 내지 112를 포함하는 HSA의 루프를 포함하는 HSA(리본 다이어그램) DI, DII 및 DIII 간의 공간 관계를 보여주는 제안된 shFcRn-HSA 도킹 모델.

정의

변이체: 용어 "변이체"는 하나 이상의(몇몇의) 위치에서의 하나 이상의(몇몇의) 변경(들), 즉 치환, 삽입 및/또는 결실에 의해 모 알부민으로부터 유도된 폴리펩티드를 의미한다. 치환은 소정의 위치를 차지하는 아미노산이 상이한 아미노산으로 대체된 것을 의미하고; 결실은 소정의 위치를 차지하는 아미노산의 제거를 의미하며; 삽입은 1개 이상의(몇몇의), 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개, 바람직하게는 1 내지 3개의 아미노산을 소정의 위치를 차지하는 아미노산에 바로 인접하게 추가하는 것을 의미한다. 치환과 관련하여, '바로 인접한'은 소정의 위치를 차지하는 아미노산('표기된 아미노산')의 N-측('업스트림') 또는 C-측('다운스트림')에 대한 것일 수 있다. 따라서, 'X'로 표기된/넘버링된 아미노산에 대하여, 삽입은 위치 'X+1'('다운스트림') 또는 위치 'X-1'('업스트림')에서 일어날 수 있다.

돌연변이체: 용어 "돌연변이체"는 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 의미한다.

야생형 알부민: 용어 "야생형"(WT) 알부민은 동물 또는 인간에서 천연적으로 관찰되는 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는 알부민을 의미한다.

모 알부민: 용어 "모체" 또는 "모 알부민"은 변경이 인위적으로 구성되어서, 본 발명의 알부민 변이체를 생성하는 알부민을 의미한다. 모체는 천연 발생(야생형) 폴리펩티드 또는 그의 대립형질 또는 심지어 그의 변이체일 수 있다.

알부민: 알부민은 단백질이며, 포유류의 혈장에서 가장 풍부한 단백질을 이루고, 생화학적 방법 및/또는 서열 정보에 의해 수많은 포유류 유래의 알부민이 특성화되어 있다. 또한, 몇몇 알부민, 예를 들어, 인간 혈청 알부민(HSA)은 결정학적으로 특성화되었으며, 구조가 결정되었다(HSA: 문헌[He XM, Carter DC (July 1992). "Atomic structure and chemistry of human serum albumin". Nature 358(6383): 209-15]; 말 알부민: 문헌[Ho, J. X. *et al.* (2001). X-ray and primary structure of horse serum albumin (*Equus caballus*) at 0.27-nm resolution. Eur J Biochem. 215(1): 205-12]).

용어 "알부민"은 HSA 또는 HSA 도메인과 동일하고/거나 매우 유사한 3차원(3차) 구조를 가지며, HSA 또는 관련 도메인과 유사한 특성을 갖는 단백질을 의미한다. 유사한 3차원 구조는 예를 들어, 본 명세서에 언급된 중 유래

의 알부민의 구조이다. 알부민의 주요 특성 중 일부는 i) 혈장 부피를 조절하는 알부민의 능력(팽창(oncotic) 활성), ii) 약 19일 \pm 5일의 긴 혈장 반감기, iii) FcRn으로의 결합, iv) 리간드-결합, 예를 들어, 내인성 분자, 예를 들어, 빌리루빈, 지방산, 헤민 및 티록신을 포함하는 산성, 친유성 화합물의 결합(또한, 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Kragh-Hansen *et al*, 2002, Biol. Pharm. Bull. 25, 695]의 표 1 참조), v) 산성 또는 음전성 특징을 갖는 작은 유기 화합물, 예를 들어, 약물, 예를 들어, 와파린, 디아제팜, 이부프로펜 및 파클리탁셀의 결합(또한, 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Kragh-Hansen *et al*, 2002, Biol. Pharm. Bull. 25, 695]의 표 1 참조). 단백질 또는 단편을 알부민으로 특징짓기 위하여 이들 특성 모두를 충족시킬 필요는 없다. 예를 들어, 단편이 특정 리간드 또는 유기 화합물의 결합을 담당하는 도메인을 포함하지 않는다면, 이러한 단편의 변이체는 이들 특성 중 어느 하나를 갖는 것으로 예상되지 않을 것이다.

알부민은 일반적으로 대략 20일 이상의 긴 혈장 반감기를 가지며, 예를 들어, HSA는 19일의 혈장 반감기를 갖는다. HSA의 긴 혈장 반감기가 그의 수용체 FcRn과의 상호작용을 통하여 매개되는 것으로 알려져 있지만, HSA의 긴 반감기의 원인이 되는 정확한 메카니즘의 이해 또는 지식은 본 발명에 필수적이지 않다.

본 발명에 따른 알부민 단백질의 예로서, 인간 혈청 알부민(예를 들어, AAA98797 또는 P02768-1, SEQ ID NO: 2(성숙), SEQ ID NO: 4(미성숙)), 영양류 혈청 알부민, (예를 들어, 침팬지 혈청 알부민(예를 들어, 예측된 서열 XP_517233.2 SEQ ID NO: 5), 고릴라 혈청 알부민 또는 마카크 혈청 알부민(예를 들어, NP_001182578, SEQ ID NO: 6), 설치류 혈청 알부민(예를 들어, 햄스터 혈청 알부민(예를 들어, A6YF56, SEQ ID NO: 7), 기니피그 혈청 알부민(예를 들어, Q6WDN9-1, SEQ ID NO: 8), 마우스 혈청 알부민(예를 들어, AAH49971 또는 P07724-1 버전 3, SEQ ID NO: 9) 및 랫트 혈청 알부민(예를 들어, AAH85359 또는 P02770-1 버전 2, SEQ ID NO: 10))), 소 혈청 알부민(예를 들어, 암소 혈청 알부민 P02769-1, SEQ ID NO: 11), 말과 혈청 알부민, 예를 들어, 말 혈청 알부민(예를 들어, P35747-1, SEQ ID NO: 12) 또는 당나귀 혈청 알부민(예를 들어, Q5XLE4-1, SEQ ID NO: 13), 토끼 혈청 알부민(예를 들어, P49065-1 버전 2, SEQ ID NO: 14), 염소 혈청 알부민(예를 들어, ACF10391, SEQ ID NO: 15), 양 혈청 알부민(예를 들어, P14639-1, SEQ ID NO: 16), 개 혈청 알부민(예를 들어, P49822-1, SEQ ID NO: 17), 닭 혈청 알부민(예를 들어, P19121-1 버전 2, SEQ ID NO: 18) 및 돼지 혈청 알부민(예를 들어, P08835-1 버전 2, SEQ ID NO: 19) 또는 이러한 알부민에 대하여 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 적어도 99% 아미노산 동일성을 갖는 폴리펩티드가 언급될 수 있다. 모 알부민 또는 참조 알부민은 인공 변이체, 예를 들어, HSA K573P(SEQ ID NO: 3) 또는 키메라 알부민, 예를 들어, HSA의 N-말단 및 마카카 알부민의 C-말단(SEQ ID NO: 20), HSA의 N-말단 및 마우스 알부민의 C-말단(SEQ ID NO: 21), HSA의 N-말단 및 토끼 알부민의 C-말단(SEQ ID NO: 22), HSA의 N-말단 및 양 알부민의 C-말단(SEQ ID NO: 23)일 수 있다.

또한, 본 출원의 범주에 포함되는 알부민의 다른 예에는 오브알부민(예를 들어, P01012.pro: 닭 오브알부민; 073860.pro: 칠면조 오브알부민)이 포함된다.

SEQ ID NO: 2에 개시된 바와 같은 HSA 또는 그의 임의의 천연 발생 대립형질은 본 발명에 따른 바람직한 알부민(모 알부민)이다. HSA는 585개 아미노산 잔기로 구성되는 단백질이며, 67 kDa의 분자량을 갖는다. 알부민은 그의 천연의 형태에서 글리코실화되지 않는다. 해당 분야의 숙련자는 HSA와 본질적으로 동일한 특성을 가지나, SEQ ID NO: 2에 비하여 하나 이상의(몇몇의) 아미노산 변화를 갖는 천연의 대립형질이 존재할 수 있는 것을 인식할 것이며, 본 발명자들은 또한 본 발명에 따른 모 알부민으로서의 이러한 천연의 대립형질의 사용을 고려한다.

모 알부민, 그의 단편, 또는 본 발명에 따른 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 알부민 부분은 바람직하게는 SEQ ID NO: 2에 나타난 HSA의 서열에 대하여 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 86%, 바람직하게는 적어도 87%, 바람직하게는 적어도 88%, 바람직하게는 적어도 89%, 바람직하게는 적어도 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 바람직하게는 적어도 92%, 바람직하게는 적어도 93%, 바람직하게는 적어도 94%, 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 96%, 더욱 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다. 모 알부민이 알부민, 예를 들어, HSA와 유사한 3차 구조 또는 알부민의 주요 특성 중 적어도 하나를 유지하는 것이 바람직하다. 서열 동일성은 SEQ ID NO: 2의 전장에 대한 것이거나, SEQ ID NO: 2의 하나 이상의(몇몇의) 도메인과 같은 단편으로 구성되거나 이를 포함하는 분자, 예를 들어, 도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 27), 도메인 II 및 도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 25), 도메인 I 및 도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 24), 2 카피의 도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 26), 3 카피의

도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 28) 또는 도메인 I 및 2 카피의 도메인 III으로 구성되거나 이를 포함하는 분자(예를 들어, SEQ ID NO: 29)에 대한 것일 수 있다.

모체는 바람직하게는 SEQ ID NO: 4(HSA의 미성숙 서열) 또는 SEQ ID NO: 2(HSA의 성숙 서열)의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

다른 구현예에서, 모체는 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 대립형질 변이체이다.

모 알부민은 매우 낮은 엄격성(stringency) 조건, 낮은 엄격성 조건, 중간 엄격성 조건, 중간 내지 높은 엄격성 조건, 높은 엄격성 조건 또는 매우 높은 엄격성 조건 하에서 (i) SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열, 또는 (ii) (i)의 전장 상보성 가닥과 혼성화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화될 수 있다(문헌[J. Sambrook, E. F. Fritsch, and T. Maniatis, 1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2d edition, Cold Spring Harbor, New York]).

SEQ ID NO: 1의 폴리뉴클레오타이드 또는 그의 하위서열, 및 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열 또는 그의 단편을 사용하여 해당 분야에 널리 공지되어 있는 방법에 따라 상이한 속 또는 종의 균주로부터 모체를 암호화하는 DNA를 확인하고 클로닝하기 위한 핵산 프로브를 설계할 수 있다. 특히, 이러한 프로브를 표준 서던 블롯팅(Southern blotting) 절차 후에, 대상 속 또는 종의 게놈 또는 cDNA와의 혼성화를 위해 사용하여, 거기에서 상응하는 유전자를 확인하고 분리할 수 있다. 이러한 프로브는 전체 서열보다 상당히 더 짧을 수 있지만, 길이가 적어도 14개, 예를 들어, 적어도 25개, 적어도 35개, 또는 적어도 70개 뉴클레오타이드일 것이다. 바람직하게는, 핵산 프로브는 길이가 적어도 100개 뉴클레오타이드, 예를 들어, 길이가 적어도 200개 뉴클레오타이드, 적어도 300개 뉴클레오타이드, 적어도 400개 뉴클레오타이드, 적어도 500개 뉴클레오타이드, 적어도 600개 뉴클레오타이드, 적어도 700개 뉴클레오타이드, 적어도 800개 뉴클레오타이드, 또는 적어도 900개 뉴클레오타이드이다. DNA 및 RNA 프로브 둘 모두가 사용될 수 있다. 프로브는 전형적으로 상응하는 유전자의 검출을 위해 표지된다(예를 들어, 32 P, 3 H, 35 S, 비오틴 또는 아비딘 사용). 이러한 프로브는 본 발명에 포함된다.

이러한 다른 유기체로부터 제조된 게놈 DNA 또는 cDNA 라이브러리는 상기 기재된 프로브와 혼성화하고 모체를 암호화하는 DNA에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 다른 유기체 유래의 게놈 또는 기타 DNA는 아가로스 또는 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 기타 분리 기술에 의해 분리될 수 있다. 라이브러리로부터의 DNA 또는 분리된 DNA는 니트로셀룰로스 또는 기타 적절한 캐리어 물질로 전달되고 그에 고정화될 수 있다. SEQ ID NO: 1 또는 그의 하위서열과 상동성인 클론 또는 DNA를 확인하기 위하여, 캐리어 물질이 서던 블롯에 사용된다.

본 발명의 목적을 위하여, 혼성화에 의해, 폴리뉴클레오타이드가 낮은 엄격성 내지 매우 높은 엄격성 조건 하에서, SEQ ID NO: 1에 나타난 폴리뉴클레오타이드, 그의 상보성 가닥 또는 그의 하위 서열에 상응하는 표지된 뉴클레오타이드 프로브에 혼성화하는 것으로 나타났다. 프로브가 혼성화하는 분자는 예를 들어, X-선 필름 또는 해당 분야에 공지되어 있는 임의의 다른 검출 수단을 사용하여 검출될 수 있다.

핵산 프로브는 SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열, 즉, SEQ ID NO: 1의 뉴클레오타이드 1 내지 1785를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 핵산 프로브는 SEQ ID NO: 2의 폴리펩티드 또는 그의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

적어도 100개 뉴클레오타이드 길이의 긴 프로브에 대하여, 매우 낮은 엄격성 내지 매우 높은 엄격성 조건은 최적으로 12 내지 24시간 동안의 표준 서던 블롯팅 절차에 따른, $5\times$ SSPE, 0.3% SDS, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 변형 및 변성 연어 정자 DNA, 및 매우 낮은 엄격성 및 낮은 엄격성에 대해서는 25% 포름아미드, 중간 엄격성 및 중간 내지 높은 엄격성에 대해서는 35% 포름아미드, 또는 높은 엄격성 및 매우 높은 엄격성에 대해서는 50% 포름아미드 중 어느 하나 중의 42°C에서의 사전-혼성화 및 혼성화로 정의된다. 캐리어 물질은 45°C(매우 낮은 엄격성), 50°C(낮은 엄격성), 55°C(중간 엄격성), 60°C(중간 내지 높은 엄격성), 65°C(높은 엄격성) 또는 70°C(매우 높은 엄격성)에서 $2\times$ SSC, 0.2% SDS를 사용하여 최종적으로 각각 15분 동안 3회 세척한다.

약 15개 뉴클레오타이드 내지 약 70개 뉴클레오타이드 길이인 짧은 프로브에 대하여 엄격성 조건은 최적으로 12 내지 24시간 동안의 표준 서던 블롯팅 절차에 따른, 0.9M NaCl, 0.09M Tris HCl pH7.6, 6mM EDTA, 0.5% NP-40, $1\times$ 덴하르트(Denhardt's) 용액, 1mM 피로인산나트륨, 1mM 제1 인산나트륨, 0.1mM ATP 및 0.2mg/ml의 효모 RNA 중에서의, 볼튼(Bolton) 및 맥카티(McCarthy)(문헌[1962, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 48:1390])에 따른 계산을 사용하여 계산한 T_m 보다 약 5°C 내지 약 10°C 낮은 온도에서의 사전-혼성화 및 혼성화로 정의된다. 캐리어 물질은 최종적으로 $6\times$ SSC + 0.1% SDS에서 15분 동안 1회, 및 각각, 계산한 T_m 보다 약 5°C 내지 약 10°C 낮은

온도에서 $6\times$ SSC를 사용하여 15분 동안 2회 세척한다.

모체는 알부민으로 작용할 수 있는 폴리펩티드를 암호화하는, SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열에 대하여 적어도 60%, 예를 들어, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화될 수 있다. 일 구현예에서, 모체는 SEQ ID NO: 1을 포함하거나 이로 구성되는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화된다.

알부민 모이어티: 본 발명에 따른 알부민 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 컨주게이트, 회합물, 나노입자 또는 조성물의 알부민 부분은 '알부민 모이어티' 또는 '알부민 성분'으로 지칭될 수 있다. 본 발명에 따른 폴리펩티드는 알부민 모이어티를 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

FcRn 및 shFcRn: 용어 "FcRn"은 인간 신생아 Fc 수용체(FcRn)를 의미한다. shFcRn은 FcRn의 용해성 재조합 형태이다. hFcRn은 SEQ ID NO: 30(주요 조직적합성 복합체 분류 I-유사 Fc 수용체의 절단형 중쇄(FCGRT)) 및 SEQ ID NO: 31(베타-2-마이크로글로불린)의 헤테로다이머이다. SEQ ID NO: 30 및 31은 함께 hFcRn을 형성한다.

분리된 변이체: 용어 "분리된 변이체"는 변이체가 천연 발생하는 적어도 하나의 성분으로부터 인위적으로 변형되고, 완전히 또는 부분적으로 분리된 변이체를 의미한다. 용어 "분리된 변이체"는 천연에서 발생하지 않는 형태 또는 환경의 변이체를 의미한다. 분리된 물질의 비제한적인 예에는 (1) 임의의 비천연 발생 변이체, (2) 변이체가 자연에서 회합되어 있는 천연 발생 구성요소 중 하나 이상(몇몇) 또는 모두로부터 적어도 부분적으로 제거된 임의의 변이체; (3) 변이체가 유도된 폴리펩티드와 비교하여 인위적으로 변형된 임의의 변이체(예를 들어, 천연에서 관찰되는 것으로서 유도되는 폴리펩티드); 또는 (4) 변이체가 천연에서 회합되어 있는 다른 성분에 비하여 변이체의 양을 증가시킴으로써 변형된 임의의 변이체(예를 들어, 물질을 암호화하는 다수 카피의 유전자; 물질을 암호화하는 유전자와 천연적으로 회합되어 있는 프로모터보다 더 강한 프로모터의 사용)가 포함된다. 분리된 변이체는 발효 브로쓰 시료에 존재할 수 있다. 변이체는 SDS-PAGE 또는 GP-HPLC에 의해 결정시 적어도 1% 순도, 예를 들어, 적어도 5% 순도, 적어도 10% 순도, 적어도 20% 순도, 적어도 40% 순도, 적어도 60% 순도, 적어도 80% 순도, 적어도 90% 순도일 수 있다.

실질적으로 순수한 변이체: 용어 "실질적으로 순수한 변이체"는 중량 기준으로, 변이체가 천연적으로 또는 재조합에 의해 회합되어 있는 다른 폴리펩티드 물질이 최대 10%, 최대 8%, 최대 6%, 최대 5%, 최대 4%, 최대 3%, 최대 2%, 최대 1%, 및 최대 0.5% 포함된 제제를 의미한다. 바람직하게는, 변이체는 제제에 존재하는 총 폴리펩티드 물질의 중량을 기준으로, 적어도 92% 순도, 예를 들어, 적어도 94% 순도, 적어도 95% 순도, 적어도 96% 순도, 적어도 97% 순도, 적어도 98% 순도, 적어도 99% 순도, 적어도 99.5% 순도 및 100% 순도이다. 순도는 SDS-PAGE 또는 GP-HPLC에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 변이체는 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태로 존재한다. 이는 예를 들어, 널리 공지되어 있는 재조합 방법 및 정제 방법에 의해 변이체를 재조합으로써 달성될 수 있다.

성숙 폴리펩티드: 용어 "성숙 폴리펩티드"는 번역 및 임의의 번역후 변형, 예를 들어, N-말단 가공, C-말단 절단, 글리코실화, 인산화 등 후의 그의 최종 형태의 폴리펩티드를 의미한다. 성숙 폴리펩티드는 예를 들어, 본 발명에 따른 변경 및/또는 임의의 번역후 변형의 함유물을 갖는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 1 내지 585일 수 있다.

성숙 폴리펩티드 암호화 서열: 용어 "성숙 폴리펩티드 암호화 서열"은 성숙 알부민 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 성숙 폴리펩티드 암호화 서열은 예를 들어, 본 발명에 따른 변이체를 암호화하는데 필요한 함유물을 갖는 SEQ ID NO: 1의 뉴클레오티드 1 내지 1758일 수 있다.

서열 동일성: 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 뉴클레오티드 서열 간의 관계는 파라미터 "서열 동일성"에 의해 기재된다.

본 발명의 목적을 위하여, 2개의 아미노산 서열 간의 서열 동일성 정도는 EMBOSS 패키지(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, 문헌[Rice et al., 2000, Trends in Genetics 16: 276-277])의 니들(Needle) 프로그램, 바람직하게는 3.0.0 또는 그 이후의 버전, 더욱 바람직하게는 5.0.0 또는 그 이후의 버전에서 구현되는 바와 같이, 니들만-분취(Needleman-Wunsch) 알고리즘(문헌[Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453])을 사용하여 결정된다. 사용된 선택적 파라미터는 10의 갭 오픈 벌점, 0.5의 갭 연장 벌점 및 EBLOSUM62(BLOSUM62의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스이다. "최장 동일성"(-nobrief 옵션을 사용하여 얻어짐)으로 표기된 니들만의 출력을 동일성 백분율로서 사용하며, 하기와 같이 계산한다:

(동일한 잔기×100)/(정렬 길이-정렬 중 총 갭의 수).

본 발명의 목적을 위하여, 2개의 데옥시리보뉴클레오타이드 서열 간의 서열 동일성의 정도는 EMBOSS 패키지(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, 상기 문헌[Rice et al., 2000]), 바람직하게는 3.0.0 또는 그 이후의 버전, 더욱 바람직하게는 5.0.0 또는 그 이후의 버전의 니들 프로그램에서 구현되는 바와 같이, 니들만-분위 알고리즘(상기 문헌[Needleman and Wunsch, 1970])을 사용하여 결정된다. 사용된 선택적 파라미터는 10의 갭 오픈 벌점, 0.5의 갭 연장 벌점 및 EDNAFULL(NCBI NUC4.4의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스이다. "최장 동일성"(-nobrief 옵션을 사용하여 얻어짐)으로 표기된 니들만의 출력력을 동일성 백분율로서 사용하며, 하기와 같이 계산한다:

(동일한 데옥시리보뉴클레오타이드×100)/(정렬 길이-정렬 중 총 갭의 수).

단편: 용어 "단편"은 알부민의 아미노 및/또는 카르복실 말단으로부터 하나 이상의(몇몇의) 아미노산이 결실되고/거나 FcRn에 결합하는 능력을 유지하는 알부민의 내부 영역을 갖는 폴리펩티드를 의미한다. 단편은 HSA로부터 유도된 하나의 연속된(uninterrupted) 서열로 구성되거나, 단편은 HSA로부터 유도된 2개 이상의(몇몇의) 서열을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 단편은 대략 20개 초과 아미노산 잔기, 바람직하게는 30개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 40개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 50개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 75개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 100개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 200개 초과 아미노산 잔기, 더욱 바람직하게는 300개 초과 아미노산 잔기, 더더욱 바람직하게는 400개 초과 아미노산 잔기, 가장 바람직하게는 500개 초과 아미노산 잔기의 크기를 갖는다. 단편은 알부민의 하나 이상의 도메인, 예를 들어, DI + DII, DI + DIII, DII + DIII, DIII + DIII, DI + DIII + DIII, DIII + DIII + DIII, 또는 이러한 도메인의 단편 또는 도메인의 조합을 포함하거나 이로 구성될 수 있다.

도메인 I, II 및 III은 HSA(SEQ ID NO: 2)를 참조로 정의될 수 있다. 예를 들어, HSA 도메인 I은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 1 내지 194(± 1 내지 15개 아미노산)로 구성되거나 이를 포함할 수 있으며, HSA 도메인 II는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 192(± 1 내지 15개 아미노산) 내지 387(± 1 내지 15개 아미노산)로 구성되거나 이를 포함할 수 있으며, 도메인 III은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 잔기 381(± 1 내지 15개 아미노산) 내지 585(± 1 내지 15개 아미노산)로 구성되거나 이를 포함할 수 있다. "± 1 내지 15개 아미노산"은 잔기 번호가 언급된 아미노산 위치의 C-말단 및/또는 N-말단에 대해 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15개 아미노산 만큼 벗어날 수 있음을 의미한다. 도메인 I, II 및 III의 예는 도칼(Dockal) 등(문헌[The Journal of Biological Chemistry, 1999, Vol. 274 (41): 29303-29310]) 및 켈드센(Kjeldsen) 등(문헌[Protein Expression and Purification, 1998, Vol 13: 163-169])에 의해 기술되었으며, 하기에 표로 작성되어 있다.

SEQ ID NO: 2를 참조한 HSA 도메인 I, II 및 III의 아미노산 잔기	도칼 등	켈드센 등
도메인 I	1 내지 197	1 내지 192
도메인 II	189 내지 385	193 내지 382
도메인 III	381 내지 585	383 내지 585

해당 분야의 숙련자는 예를 들어, EMBOSS 패키지(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, 문헌[Rice et al., 2000, Trends in Genetics 16: 276-277])의 니들 프로그램, 바람직하게는 3.0.0 또는 그 이후의 버전, 더욱 바람직하게는 5.0.0 또는 그 이후의 버전에서 구현되는 바와 같이, 니들만-분위 알고리즘(문헌[Needleman and Wunsch, 1970, J. Mol. Biol. 48: 443-453])을 사용하여, HSA와의 아미노산 서열 정렬에 의해 비인간 알부민에서 도메인 I, II 및 III을 확인할 수 있다. 사용된 선택적 파라미터는 10의 갭 오픈 벌점, 0.5의 갭 연장 벌점 및 EBLOSUM62(BLOSUM62의 EMBOSS 버전) 치환 매트릭스이다. 다른 적절한 소프트웨어에는 사용자 가이드(User Guide)(버전 3.6, 2005년 9월)에 기술된 바와 같은 디폴트 셋팅과 함께 사용될 수 있는 MUSCLE(로그-예측에 의한 다중 서열 비교, 문헌[Robert C. Edgar, Version 3.6], <http://www.drive5.com/muscle>; 문헌[Edgar (2004) Nucleic Acids Research 32(5), 1792-97] 및 문헌[Edgar (2004) BMC Bioinformatics, 5(1):113])이 포함된다. 3.6 이후의 MUSCLE의 버전도 또한 본 발명의 임의의 양태를 위해 사용될 수 있다. 적절한 정렬의 예는 도 1 및 도 2에 제공된다.

도메인이 HSA(SEQ ID NO: 2)의 도메인 I, II 또는 III에 대하여 적어도 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5% 동일성 또는 100% 동일성을 갖는 것이 바람직하다.

대립형질 변이체: 용어 "대립형질 변이체"는 동일한 염색체 유전자좌를 차지하는 유전자의 임의의 둘 이상의(몇몇의) 대안적 형태를 의미한다. 대립형질 변이는 돌연변이를 통해 자연적으로 발생하며, 모집단 내 다형성을 초래할 수 있다. 유전자 돌연변이는 침묵형(암호화된 폴리펩티드에서 변화 없음)일 수 있거나 또는 변경된 아미노

산 서열을 가지는 폴리펩티드를 암호화할 수 있다. 폴리펩티드의 대립형질 변이체는 유전자의 대립형질 변이체에 의해 암호화되는 폴리펩티드이다.

암호화 서열: 용어 "암호화 서열"은 그의 번역된 단백질 생성물의 아미노산 서열을 직접 명시하는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 암호화 서열의 경계는 일반적으로 오픈 리딩 프레임(open reading frame)에 의해 결정되며, 이는 보통 ATG 출발 코돈 또는 대안적인 출발 코돈, 예를 들어, GTG 및 TTG로 시작하여 종결 코돈, 예를 들어, TAA, TAG, 및 TGA로 종결된다. 암호화 서열은 DNA, cDNA, 합성, 또는 재조합 폴리뉴클레오티드일 수 있다.

cDNA: 용어 "cDNA"는 진핵 세포로부터 수득한 성숙, 스플라이스된, mRNA 분자로부터 역전사에 의해 제조될 수 있는 DNA 분자를 의미한다. cDNA는 상응하는 게놈의 DNA에 존재할 수 있는 인트론 서열이 결여되어 있다. 초기의, 일차 RNA 전사물은 스플라이스된 성숙 mRNA가 나타나기 전에 스플라이싱을 포함하는 일련의 단계를 통해 가공되는 mRNA에 대한 전구체이다.

핵산 작제물: 용어 "핵산 작제물"은 천연 발생 유전자로부터 분리되거나, 또는 그 밖에 천연에서 존재하지 않는 방식으로 핵산의 세그먼트를 함유하도록 변형되거나, 또는 합성인 단일- 또는 이중-가닥의 핵산 분자를 의미한다. 용어 핵산 작제물은 핵산 작제물이 본 발명의 암호화 서열의 발현을 위해 필요한 조절 서열을 함유하는 경우에 용어 "발현 카세트"와 동의어이다.

조절 서열: 용어 "조절 서열"은 본 발명의 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 발현에 필요한 모든 성분(예를 들어, 핵산 서열)을 의미한다. 각 조절 서열은 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열에 대해 고유(native, 즉, 동일한 유전자로부터) 또는 외래(즉, 상이한 유전자로부터)일 수 있거나 또는 서로 고유 또는 외래일 수 있다. 이러한 조절 서열은, 제한되는 것은 아니지만, 리더(leader), 폴리아데닐화 서열, 프로펩티드 서열, 프로모터, 신호 펩티드 서열 및 전사 터미네이터를 포함한다. 최소한으로, 조절 서열은 프로모터, 및 전사 및 번역 종결 신호를 포함한다. 조절 서열은 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 암호화 영역 내의 조절 서열의 라이게이션을 용이하게 하는 특정 제한 위치를 도입하는 목적을 위한 링커와 함께 제공될 수 있다.

작동가능하게 연결된: 용어 "작동가능하게 연결된"은 조절 서열이 폴리뉴클레오티드 서열의 암호화 서열에 대해 적절한 위치에 위치하여 조절 서열이 암호화 서열의 발현을 지시하는 구성을 의미한다.

발현: 용어 "발현"은 제한되는 것은 아니지만, 전사, 전사-후 변형, 번역, 번역-후 변형 및 분비를 포함하는 변이체의 생성에 수반되는 임의의 단계를 포함한다.

발현 벡터: 용어 "발현 벡터"는 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고 그의 발현을 가능하게 하는 추가의 뉴클레오티드(예를 들어, 조절 서열)에 작동가능하게 연결되는 선형 또는 원형 DNA 분자를 의미한다.

숙주 세포: 용어 "숙주 세포"는 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 작제물 또는 발현 벡터로 형질전환, 트랜스펙션(transfection), 형질도입되기 쉬운 등등의 임의의 세포 유형을 의미한다. 용어 "숙주 세포"는 복제 동안 발생하는 돌연변이 때문에 모 세포와 동일하지 않은 모 세포의 임의의 자손을 포함한다.

혈장 반감기: 혈장 반감기는 이상적으로는 적절한 개체에서 생체내에서 결정된다. 그러나, 그것은 시간이 소모되고, 비용이 많이 들고, 불가피하게, 동물 또는 인간에서 실험을 행하는 것과 관련된 윤리 문제가 존재하기 때문에, 혈장 반감기가 연장되거나 감소되는지를 결정하기 위하여 시험관 내 분석을 사용하는 것이 바람직하다. 알부민의 그의 수용체 FcRn으로의 결합이 혈장 반감기에 중요하며, 수용체 결합과 혈장 반감기의 상관관계는 알부민의 그의 수용체로 보다 큰 친화성이 보다 긴 혈장 반감기를 야기하는 것임이 알려져 있다. 따라서, 본 발명에 있어서, 알부민의 FcRn에 대한 보다 큰 친화성은 증가된 혈장 반감기를 나타내는 것으로 여겨지며, 알부민의 그의 수용체에 대한 보다 낮은 친화성은 감소된 혈장 반감기를 나타내는 것으로 여겨진다.

본 출원 및 특허청구범위에서, 알부민의 그의 수용체 FcRn으로의 결합은 친화성이라는 용어 및 "보다 강한" 또는 "보다 약한"이라는 표현으로 기재된다. 따라서, FcRn에 대한 친화성이 HSA보다 더 높은 분자는 HSA보다 더 강하게 FcRn에 결합하며, FcRn에 대한 친화성이 HSA보다 더 낮은 분자는 HSA보다 더 약하게 FcRn에 결합하는 것으로 고려되는 것이 이해되어야 한다.

용어 "보다 긴 혈장 반감기" 또는 "보다 짧은 혈장 반감기" 및 유사한 표현은 상응하는 모체 또는 참조물질 또는 상응하는 알부민 분자와 관계가 있는 것이 이해된다. 따라서, 본 발명의 변이체 알부민에 대하여, 보다 긴 혈장 반감기는 변이체가 예를 들어, (예를 들어, SEQ ID NO: 2에서) 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치 및 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치에서의 본 명세서에 기재된 변경(들)을 제외하고 동일한 서열을 갖는 상응하는 알부민보다 더 긴 혈장 반감기를 갖는 것을 의미한다.

참조물질: 참조물질은 알부민 변이체, 융합체, 컨주게이트, 조성물, 회합물 또는 나노입자가 비교되는 알부민, 융합체, 컨주게이트, 조성물, 회합물 또는 나노입자이다. 참조물질은 전장 알부민(예를 들어, HSA 또는 그의 천연 대립형질) 또는 그의 단편을 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 또한, 참조물질은 알부민 변이체, 융합체, 컨주게이트, 조성물, 회합물 또는 나노입자가 비교되는 "상응하는" 알부민, 융합체, 컨주게이트, 조성물, 회합물 또는 나노입자로 지칭될 수 있다. 참조물질은 HSA(SEQ ID NO: 2) 또는 그의 단편, 융합체, 컨주게이트, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 바람직하게는, 참조물질은 알부민 모이어티를 제외하고, 본 발명에 따른("연구 중인") 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨주게이트, 조성물, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자와 동일하다. 바람직하게는, 참조물질의 알부민 모이어티는 알부민(예를 들어, HSA, SEQ ID NO: 2) 또는 그의 단편을 포함하거나 이로 구성된다. 참조물질의 알부민 모이어티의 아미노산 서열은 본 발명에 따른("연구 중인") 폴리펩티드, 융합 폴리펩티드, 컨주게이트, 조성물, 회합물, 나노입자 또는 마이크로입자의 알부민 모이어티의 아미노산 서열보다 더 길거나, 더 짧거나, 바람직하게는 동일한 길이(± 1 내지 15개 아미노산)일 수 있다.

동등한 아미노산 위치: 본 명세서에서, 아미노산 위치는 전장 성숙 인간 혈청 알부민(즉, 리더 서열 없음, SEQ ID NO: 2)과 비교하여 정의된다. 그러나, 해당 분야의 숙련자는 본 발명이 또한 비-인간 알부민의 변이체, 예를 들어, 본 명세서에 개시된 것들 및/또는 인간 또는 비-인간 알부민의 단편에 관한 것임을 이해한다. 쌍별(예를 들어, ClustalW) 또는 다중(예를 들어, MUSCLE) 정렬을 사용하여 아미노산 서열을 비교함으로써 인간 혈청 알부민의 단편에서, 동물 알부민에서, 및 그의 단편, 융합체 및 기타 유도체 또는 변이체에서 동등한 위치가 확인될 수 있다. 예를 들어, 도 1은 전장 인간 혈청 알부민에서 500, 550 및 573과 동등한 위치가 인간 혈청 알부민의 단편 및 다른 종의 알부민에서 용이하게 확인될 수 있음을 보여준다. 위치 500, 550 및 573은 화살표로 표시된다. 추가의 상세사항은 하기 표에 제공된다.

HSA, 동물 알부민 및 알부민 단편에서의 동등한 위치의 확인의 예

유기체(단백질의 수락 번호)	알부민			인간 혈청 알부민(고유 아미노산)과 동등한 위치:		
	전장 또는 단편	단편 상세사항	성숙 단백질의 총 길이	500 (K)	550 (D)	573 (K)
호모 사피엔스(<i>Homo sapiens</i>)(AAA08797)	전장	-	585	500 (K)	550 (D)	573 (K)
호모 사피엔스	단편	DI, DIII	399	314 (K)	364 (D)	387 (K)
호모 사피엔스	단편	DI, DIII	403	318 (K)	368 (D)	391 (K)
마카카	전장	-	584	500 (K)	550 (N)	573 (P)
물라타(NP_001182578)	전장	-	584	500 (K)	550 (D)	573 (P)
라투스 노르베지쿠스(AAH85359)	전장	-	584	500 (K)	550 (D)	573 (P)
무스 무스쿨루스(AAH49971)	전장	-	584	500 (K)	550 (D)	573 (P)

도 1은 ClustalW 1.81 포맷에서의 출력을 포함하는 디폴트 파라미터를 사용하여 MUSCLE에 의해 생성하였다. 미가공 출력 데이터를 출력 포맷: RTF_new; 폰트 크기: 10; 컨센서스 라인(Consensus Line): 컨센서스 라인 없음; 서열의 분율(음영과 일치해야 함): 0.5; 입력 서열 포맷: ALN을 사용하는 BoxShade 3.21(http://www.ch.embnet.org/software/BOX_form.html)을 사용하여 음영화된다. 따라서, 본 명세서에서, 인간 혈청 알부민에서 정의된 아미노산 위치는 또한 인간 혈청 알부민의 단편, 유도체 또는 변이체 및 융합체, 다른 종 유래의 동물 및 이의 단편 및 융합체에서 동등한 위치에 적용된다. 이러한 동등한 위치는 (i) 그의 고유 단백질과 상이한 잔기 개수 및/또는 (ii) 그의 고유 단백질과 상이한 고유 아미노산을 가질 수 있다.

마찬가지로, 도 2는 동등한 위치가 SEQ ID NO: 2(HSA)와 관련하여 알부민의 단편(예를 들어, 도메인)에서 확인될 수 있는 것을 보여준다.

변이체의 표기에 대한 합의

본 발명의 목적을 위하여, SEQ ID NO: 2에 개시된 성숙 폴리펩티드를 사용하여, 다른 알부민에서 상응하는 아미노산 잔기를 결정한다. 다른 알부민의 아미노산 서열을 SEQ ID NO: 2에 개시된 성숙 폴리펩티드와 정렬시키고, 정렬에 기초하여, SEQ ID NO: 2에 개시된 성숙 폴리펩티드 내의 임의의 아미노산 잔기에 상응하는 아미노산 위치 번호는 EMBOSS 패키지(EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite, 문헌[Rice et al., 2000, *Trends genet.* **16**: 276-277]), 바람직하게는 3.0.0 또는 그 이후 버전, 더욱 바람직하게는 5.0.0 또는 그 이후 버전의 니들 프로그램에서 구현되는 바와 같이, 니들만-분위 알고리즘(문헌[Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* **48**: 443-453])을 사용하여 결정된다.

다른 알부민에서의 상응하는 아미노산 잔기의 확인은 그들 각각의 디폴트 파라미터를 사용하여, "ClustalW"(문

현[Larkin et al., 2007, Bioinformatics 23: 2947-2948]), MUSCLE(로그-예측에 의한 다중 서열 비교; 3.5 또는 그 이후 버전; 문헌[Edgar, 2004, Nucleic Acids Research 32: 1792-1797]), MAFFT(6.857 또는 그 이후 버전; 문헌[Katoh and Kuma, 2002, Nucleic Acids Research 30: 3059-3066]; 문헌[Katoh et al., 2005, Nucleic Acids Research 33: 511-518]; 문헌[Katoh and Toh, 2007, Bioinformatics 23: 372-374]; 문헌[Katoh et al., 2009, Methods in Molecular Biology 537: 39-64]; 문헌[Katoh and Toh, 2010, Bioinformatics 26: 1899-1900]), 및 ClustalW를 사용하는 EMBOSS EMMA(1.83 또는 그 이후; 문헌[Thompson et al., 1994, Nucleic Acids Research 22: 4673-4680])를 포함하나 이들에 한정되지 않는 적절한 컴퓨터 프로그램을 사용한 다중 폴리펩티드 서열의 정렬에 의해 결정되거나 확인될 수 있다.

종래의 서열 기반의 비교에 의해 다른 폴리펩티드(또는 단백질)와 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 관계를 검출하지 못하게, 다른 폴리펩티드(또는 단백질)가 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드로부터 분기하는 경우(문헌[Lindahl and Elofsson, 2000, *J. Mol. Biol.* **295**: 613-615]), 다른 쌍별 서열 비교 알고리즘이 사용될 수 있다. 서열 기반의 검색에서의 보다 큰 감수성은 폴리펩티드 패밀리의 확률적 표현(프로파일)을 사용하여 데이터 베이스를 검색하는 검색 프로그램을 사용하여 유지될 수 있다. 예를 들어, PSI-BLAST 프로그램은 반복적 데이터 베이스 검색 프로세스를 통해 프로파일을 생성하며, 원위 상동체를 검출할 수 있다(문헌[Atschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* **25**: 3389-3402]). 폴리펩티드에 대한 패밀리 또는 슈퍼패밀리가 단백질 구조 데이터베이스에서 하나 이상의(몇몇의) 표현을 갖는다면, 더더욱 큰 감수성이 달성될 수 있다. 프로그램, 예를 들어, GenTHREADER(문헌[Jones, 1999, *J. Mol. Biol.* **287**: 797-815]; 문헌[Mc Guffin and Jones, 2003, *Bioinformatics* **19**: 874-881])은 쿼리 서열에 대한 구조적 폴드(fold)를 예측하는 신경망에 대한 입력으로서 다양한 공급원(PSI BLAST, 2차 구조 예측, 구조 정렬 프로파일 및 용매화 능력)으로부터의 정보를 사용한다. 유사하게, 문헌[Gough et al., 2000, *J. Mol. Biol.* **313**: 903-919]의 방법을 사용하여 미공지된 구조의 서열을 SCOP 데이터베이스에 존재하는 슈퍼패밀리 모델과 정렬할 수 있다. 차례로, 이들 정렬을 사용하여, 폴리펩티드에 대한 상동성 모델을 생성할 수 있으며, 이러한 모델은 그 목적을 위해 개발된 다양한 도구를 사용하여 정확성에 대해 평가될 수 있다.

공지된 구조의 단백질을 위하여, 몇몇 도구 및 자원이 구조 정렬을 검색하고 생성하는데 이용가능하다. 예를 들어, 단백질의 SCOP 슈퍼패밀리가 구조적으로 정렬되었고, 그들 정렬은 이용가능하며 다운로드가 가능하다. 둘 이상의 단백질 구조를 다양한 알고리즘, 예를 들어, 거리 정렬 매트릭스(문헌[Holm and Sander, 1998, *Proteins* **33**: 88-96]) 또는 조합 연장(문헌[Shindyalov and Bourne, 1998, *Protein Engineering* **11**: 739-747])을 사용하여 정렬할 수 있으며, 이들 알고리즘의 구현을 추가로 사용하여, 대상 구조를 갖는 구조 데이터베이스를 질의하여, 가능한 구조적 상동체를 발견할 수 있다(예를 들어, 문헌[Holm and Park, 2000, *Bioinformatics* **16**: 566-567]).

본 발명의 일부인 변이체를 기재함에 있어서, 하기에 기재된 명명법은 참조의 용이성을 위하여 조정된다. 용인된 IUPAC 1-문자 또는 3-문자 아미노산 약어가 사용된다. 용어 '점 돌연변이' 및/또는 '변경'은 결실, 삽입 및 치환을 포함한다.

치환. 아미노산 치환을 위해, 하기 명명법이 사용된다: 원래 아미노산, 위치, 치환된 아미노산. 따라서 위치 226의 트레오닌의 알라닌으로의 치환은 "Thr226Ala" 또는 "T226A"로서 표기된다. 다수의 돌연변이(또는 변경)가 부가 표시("+")에 의해 분리되며, 예를 들어, "Gly205Arg+Ser411Phe" 또는 "G205R+S411F"는 각각 위치 205 및 411에서 글리신(G)의 아르기닌(R)으로의 치환 및 세린(S)의 페닐알라닌(F)으로의 치환을 나타낸다. 또한, 도면에서는 ("/"), 예를 들어, "E492T/N503D"를 사용하며, 이는 ("+")와 상호교환가능한 것으로 보아야 한다.

결실. 아미노산 결실을 위해 하기의 명명법이 사용된다: 원래 아미노산, 위치*. 따라서, 위치 195에서 글리신의 결실은 "Gly195*" 또는 "G195*"로 표기된다. 다수의 결실은 부가 표시("+")에 의해 분리되며, 예를 들어, "Gly195*+Ser411*" 또는 "G195*+S411*"이다.

삽입. 상기 개시된 바와 같이, 삽입은 소정의 위치를 차지하는 아미노산('표기된(또는 원래) 아미노산', 'X')의 N-측('업스트림', 'X-1') 또는 C-측('다운스트림', 'X+1')에 이루어질 수 있다.

원래 아미노산('X')의 C-측('다운스트림', 'X+1')으로의 아미노산 삽입을 위하여, 하기의 명명법이 사용된다: 원래 아미노산, 위치, 원래 아미노산, 삽입 아미노산. 따라서, 위치 195에서 글리신 뒤의 라이신의 삽입은 "Gly195GlyLys" 또는 "G195GK"로 표기된다. 다수 아미노산의 삽입은 [원래 아미노산, 위치, 원래 아미노산, 삽입 아미노산 #1, 삽입 아미노산 #2 등]으로 표기된다. 예를 들어, 위치 195에서 글리신 뒤의 라이신 및 알라닌

의 삽입은 "Gly195GlyLysAla" 또는 "G195GKA"로 표기된다.

이러한 경우, 삽입 아미노산 잔기(들)는 삽입 아미노산 잔기(들) 앞의 아미노산 잔기의 위치 번호에 대한 소문자의 부가에 의해 넘버링된다. 이에 따라, 상기 예에서, 서열은 하기와 같을 것이다:

모체:	변이체:
195	195 195a 195b
G	G - K - A

원래 아미노산(X)의 N-측('업스트림', 'X-1')으로의 아미노산 삽입에 대하여, 하기의 명명법이 사용된다: 원래 아미노산, 위치, 삽입된 아미노산, 원래 아미노산. 이에 따라 위치 195에서 글리신(G) 전의 라이신(K)의 삽입은 "Gly195LysGly" 또는 "G195KG"로 표기된다. 다수의 아미노산의 삽입은 [원래 아미노산, 위치, 삽입된 아미노산 #1, 삽입된 아미노산 #2 등, 원래 아미노산]으로 표기된다. 예를 들어, 위치 195에서의 글리신 전의 라이신(K) 및 알라닌(A)의 삽입은 "Gly195LysAlaGly" 또는 "G195KAG"로 표기된다. 이러한 경우에, 삽입된 아미노산 잔기(들)는 삽입된 아미노산 잔기(들) 다음의 아미노산 잔기의 위치 번호에 대한 프라임이 있는 소문자의 부가에 의해 넘버링된다. 이에 따라, 상기 예에서, 서열은 하기와 같을 것이다:

모체:	변이체:
195	195a' 195b' 195
G	K - A - G

다중의 변경. 다수의 변경을 포함하는 변이체는 부가 표시("+")에 의해 분리되며, 예를 들어, "Arg170Tyr+Gly195Glu" 또는 "R170Y+G195E"는 각각 위치 170 및 195에서 아르기닌 및 글리신의 티로신 및 글루탐산으로의 치환을 나타낸다.

상이한 변경(예를 들어, 치환). 상이한 변경(예를 들어, 치환)이 소정의 위치에 도입될 수 있는 경우, 상이한 변경(예를 들어, 치환)은 쉼표에 의해 분리되며, 예를 들어, "Arg170Tyr,Glu"는 위치 170에서 아르기닌의 티로신 또는 글루탐산으로의 치환을 나타낸다. 따라서, "Tyr167Gly,Ala+Arg170Gly,Ala"는 하기의 변이체를 표기한다:

"Tyr167Gly+Arg170Gly", "Tyr167Gly+Arg170Ala", "Tyr167Ala+Arg170Gly" 및 "Tyr167Ala+Arg170Ala".

발명의 상세한 설명

본 발명은 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 I 내의 위치에서의 변경 및 도메인 III 내의 위치에서의 변경, 또는 다른 알부민 또는 그의 단편에서의 동등한 위치에서의 변경을 포함하는 알부민 변이체에 관한 것이다.

변이체

본 발명의 제1 양태는 변이체 알부민 또는 그의 단편인 폴리펩티드, 또는 알부민, 예를 들어, HSA(SEQ ID NO: 2)의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경, 및 알부민, 예를 들어, HSA(SEQ ID NO: 2)의 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 모 알부민의 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드를 제공한다.

모 알부민 및/또는 변이체 알부민이 다음을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다:

- (a) SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드에 대하여 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드;
- (b) 낮은 엄격성 조건 하에서 (i) SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열, 또는 (ii) (i)의 전장 상보체와 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드;
- (c) SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열에 대하여 적어도 60% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드; 및/또는
- (d) SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 단편.

알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 I 내의 위치에서의 하나 이상의(몇몇의) 변경, 예를 들어, 치환, 결실 또는 삽입, 및

도메인 III 내의 위치에서의 하나 이상의(몇몇의) 변경, 예를 들어, 치환, 결실 또는 삽입, 또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치에서의 하나 이상의(몇몇의) 변경, 예를 들어, 치환, 결실 또는 삽입을 포함한다. 종결 코돈이 본 명세서에 기재된 변경에 의하여 도입될 수 있으며, 도입된다면, 위치 574 또는 더욱 다운스트림에 도입된다(예를 들어, SEQ ID NO: 2에서, 이는 위치 574 내지 585에 도입된다).

변이체 알부민, 그의 단편, 또는 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 알부민 부분은 일반적으로, SEQ ID NO: 2에 나타난 HSA의 서열에 대하여 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 96%, 더욱 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다. 변이체는 SEQ ID NO: 2에 대하여 100% 미만의 동일성을 갖는다.

본 발명에 따른 변이체 알부민, 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 알부민 부분은 일반적으로, 모 알부민의 서열에 대하여 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 바람직하게는 적어도 90%, 더욱 바람직하게는 적어도 95%, 더욱 바람직하게는 적어도 96%, 더욱 바람직하게는 적어도 97%, 더욱 바람직하게는 적어도 98%, 가장 바람직하게는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는다. 변이체는 모 알부민의 서열에 대하여 100% 미만의 동일성을 갖는다.

일 양태에서, 본 발명의 변이체에서의 변경의 개수는 SEQ ID NO: 2에 대한 또는 모 알부민의 서열에 대한, 1 내지 20개, 예를 들어, 1 내지 10개 및 1 내지 5개, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 변경이다.

도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경은 HSA(SEQ ID NO: 2)의 위치 78 내지 88(즉, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88) 및/또는 105 내지 120(즉, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120)에 상응하는 위치로부터 선택될 수 있다. HSA에서, 위치 78 내지 88은 루프를 형성하며, 위치 105 내지 120은 루프를 형성한다. 이에 따라, 다른 알부민의 동등한 루프에서의 위치도 또한 본 발명에 포함된다. 바람직한 잔기는 잔기 81 내지 85, 특히 82 및 83, 및 잔기 110 내지 114, 특히 111 및 112이다.

SEQ ID NO: 2의 위치 82(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경이 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, 더욱 바람직하게는 Q, D 또는 A, 더더욱 바람직하게는 D 또는 A, 가장 바람직하게는 A로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 82에서의 고유 아미노산은 글루탐산이며, 이에 따라, 글루탐산으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 83(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경이 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, 더욱 바람직하게는 N, K 또는 S, 더더욱 바람직하게는 N 또는 K, 가장 바람직하게는 N으로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 82에서의 고유 아미노산은 트레오닌이며, 이에 따라, 트레오닌으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 111(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경이 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, 더욱 바람직하게는 N, E, Q, D, G 또는 H, 더더욱 바람직하게는 E 또는 Q, 가장 바람직하게는 E로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 111에서의 고유 아미노산은 아스파라긴이며, 이에 따라, 아스파라긴으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 112(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경이 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, 더욱 바람직하게는 F, Y 또는 W, 더더욱 바람직하게는 F 또는 Y, 가장 바람직하게는 F로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 112에서의 고유 아미노산은 류신이며, 이에 따라, 류신으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경이 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y, 더욱 바람직하게는 P, Y, W, H, F, T, I 또는 V, 더더욱 바람직하게는 P, Y 또는 W, 가장 바람직하게는 P로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 573에서의 고유 아미노산은 라이신이며, 이에 따라, 라이신으로의 치환은 바람직하지 않다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 82, 83, 111 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 82, 83, 112 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 82, 111, 112 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 83, 111, 112 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 82, 83, 111, 112 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 425 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 505 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 527 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

알부민 변이체는 알부민, 변이체 또는 그의 단편, 특히 SEQ ID NO: 2의 변경, 예를 들어, SEQ ID NO: 2의 위치 534 및 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 치환을 포함할 수 있다.

특히 바람직한 알부민 변이체는 치환 T83N/N111E(예를 들어, SEQ ID NO: 32); T83N/N111E/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 33); T83N/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 34); T83K/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 38); E82A/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 39); L112F/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 40); E82D/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 43); P110G/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 44); N111D/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 60); N111G/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 61); N111H/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 62); E425A/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 64); E505Q/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 65); T527M/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 66); N111E/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 68); K534V/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 73); N111Q/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 74)를 포함하며, 이는 HSA(SEQ ID NO: 2)를 참조로 기재된다. 다른 바람직한 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2) 이외의 알부민에서의 동등한 치환을 포함한다.

또한, 본 발명에 따른 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2)의 78 내지 88(78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91) 및/또는 105 내지 120(105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120) 및/또는 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 575로부터 선택되는 위치 또는 다른 알부민의 동등한 위치에서의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함할 수 있다. 바람직한 변경은 본 발명의 제1 양태에서 이들 위치에 대해 기재된 것들과 같은 치환이다. 특히 바람직한 치환은 D108A(SEQ ID NO: 59); D108E(예를 들어, SEQ ID NO: 70); N109K(예를 들어, SEQ ID NO: 69); P110G(예를 들어, SEQ ID NO: 42); N111D(예를 들어, SEQ ID NO: 46); N111E(예를 들어, SEQ ID NO: 67); N111G(예를 들어, SEQ ID NO: 48); N111H(예를 들어, SEQ ID NO: 49); N111K(예를 들어, SEQ ID NO: 54); L112F(예를 들어, SEQ ID NO: 37); E425A(예를 들어, SEQ ID NO: 63); E425K(예를 들어, SEQ ID NO: 55); E505Q(예를 들어, SEQ ID NO: 45); H510D(예를 들어, SEQ ID NO: 57); D512E(예를 들어, SEQ ID NO: 50); K524A(예를 들어, SEQ ID NO: 51); T527A(예를 들어, SEQ ID NO: 52); T527M(예를 들어, SEQ ID NO: 47); E531H(예를 들어, SEQ ID NO: 53); K534V(예를 들어, SEQ ID NO: 56); A569S(예를 들어, SEQ ID NO: 58); L575F(예를 들어, SEQ ID NO: 72); E82A(예를 들어, SEQ ID NO: 36); E82D(예를 들어, SEQ ID NO: 41); T83K(예를 들어, SEQ ID NO: 35); T83N(예를 들어, SEQ ID NO: 71)을 포함하며, 이는 HSA(SEQ ID NO: 2)를 참조로 기재된다. 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 다른

바람직한 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2) 이외의 알부민에서의 동등한 치환을 포함할 수 있다.

변이체 알부민, 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드가 상응하는 모체 또는 참조 알부민, 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드와 비교하여, FcRn에 대한 변경된 결합 친화성 및/또는 변경된 혈장 반감기 및/또는 FcRn에 대한 변경된 결합 친화성을 갖는 것이 바람직하다.

특히 바람직한 구현예에서, 모체 또는 참조 알부민은 HSA(SEQ ID NO: 2)이고, 변이체 알부민, 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 HSA, 상응하는 단편 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드에 비하여 FcRn에 대한 변경된 결합 친화성 및/또는 변경된 혈장 반감기, 및/또는 FcRn에 대한 변경된 결합 친화성을 갖는다.

알부민의 그의 수용체에 대한 결합과, 혈장 반감기 간의 상관관계는 HSA D494N의 천연 발생 대립형질에 기초하여, 본 발명자에 의해 인식되었다. 본 발명자들은 이전에 이러한 대립형질을 분석하였으며, 그것이 그의 수용체 FcRn에 대하여, 야생형 HSA의 FcRn에 대한 친화성보다 더 낮은 친화성을 갖는 것을 발견하였다.

또한, 천연 마우스 FcRn이 인간 FcRn으로 대체된 트랜스제닉(transgenic) 마우스가 정상 마우스보다 더 높은 혈청 알부민 수준을 갖는 것이 개시되었다(문헌[J Exp Med. (2003) 197(3):315-22]). 본 발명자들은 인간 FcRn이 마우스 혈청 알부민에 대하여 갖는 친화성이, 마우스 FcRn이 마우스 혈청 알부민에 대하여 갖는 친화성보다 보다 높은 것을 이전에 발견하였으며, 이에 따라, 트랜스제닉 마우스에서의 혈청 알부민의 증가가 혈청 알부민과 그의 수용체 간의 보다 높은 친화성에 상응한다는 관찰은, FcRn에 대한 알부민 결합과 혈장 반감기 간의 상관관계를 확인시켜준다. 또한, FcRn에 대한 결합이 거의 없거나, 그에 대한 결합이 없는 알부민의 변이체는 마우스 모델에서 감소된 반감기를 갖는 것으로 나타났다(문헌[Kenanova *et al* (2009) *J. Nucl. Med.*; 50 (Supplement 2): 1582]).

FcRn에 대한 변이체 알부민의 친화성이 모체 또는 참조 알부민보다 더 높거나 더 낮은 지를 결정하기 위한 한가지 방법은 후술되는 바와 같은 표면 플라즈몬 공명 분석(Surface Plasmon Resonance assay, SPR)을 사용하는 것이다. 해당 분야의 숙련자는 FcRn에 대한 변이체 알부민의 친화성이 FcRn에 대한 모체 또는 참조 알부민의 친화성보다 더 높은지 더 낮은지를 결정하는데 다른 방법, 예를 들어, 결합 상수 KD의 결정 및 비교가 유용할 수 있음을 이해할 것이다. 제1 분자(예를 들어, 리간드)와 제2 분자(예를 들어, 수용체) 간의 결합 친화성(KD)은 $KD=k_d/k_a$ 에 따른 회합(온-속도(on-rate), k_a) 및 해리(오프-속도(off-rate), k_d)에 대한 반응속도 상수의 함수이다. 따라서, 본 발명에 따라, 천연 HSA에 대한 KD보다 더 낮은 KD를 갖는 변이체 알부민은 HSA보다 더 높은 혈장 반감기를 갖는 것으로 여겨지며, 천연 HSA에 대한 KD보다 더 높은 KD를 갖는 변이체 알부민은 HSA보다 더 낮은 혈장 반감기를 갖는 것으로 여겨진다.

본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편, 또는 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 혈장 반감기보다 더 긴 혈장 반감기 및/또는 더 강한 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는다.

추가적인 구현예에서, 본 발명에 따른 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편, 또는 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 혈장 반감기보다 더 짧은 혈장 반감기 및/또는 FcRn에 대한 더 약한 결합 친화성을 갖는다.

도메인 I(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 루프 78 내지 88 내 및/또는 루프 105 내지 120 내) 및 III 내의 위치(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서의 변경에 더하여, 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 분자의 다른 위치에서의 추가의 치환, 결실 또는 삽입을 포함할 수 있다. 이러한 추가의 치환, 결실 또는 삽입은 분자의 다른 특성, 예를 들어, 비제한적으로, 변경된 글리코실화; 표면의 반응성 기, 예를 들어, 티올기의 도입, 카르바모일화 부위의 제거/생성 등을 변경시키는 데 유용할 수 있다.

표면 상에 반응성 잔기를 제공하기 위해 변경될 수 있으며, 본 발명에 유리하게 적용될 수 있는 잔기는 W02010/092135호(본 명세서에 참조로 포함)에 기재되어 있다. 특히 바람직한 잔기는 SEQ ID NO: 2의 위치에 상응하는 위치를 포함한다.

표면 상에 반응성 티올기를 제공하기 위하여, SEQ ID NO: 2에서, 또는 다른 알부민의 상응하는 위치에서 이루어질 수 있는 변경의 예로서, SEQ ID NO: 2에서의 하기의 변경에 상응하는 변경이 포함된다: 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* 및 C567*. 대안적으로, 시스템인 잔기는 알부민의 N 또는 C 말단에 부가될 수 있다. 용어 '반응성 티올'은 시스템인에 이황화 결합되지 않고/거나 파트너, 예를 들어, 컨주게이션 파트너에 대한 결합에 입체적으로 이용가능한 Cys에 의해 제공되는 티올기를 의미하고/거나 포함한다.

융합 폴리펩티드

본 발명의 제2 양태는 융합 폴리펩티드에 관한 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 알부민의 변이체 또는 그의 단편은 비-알부민 폴리펩티드 융합 파트너와 융합될 수 있다. 융합 파트너는 원칙적으로, 임의의 폴리펩티드일 수 있으나, 일반적으로, 융합 파트너가 치료, 예방(백신 포함), 진단, 영상화 또는 기타 유익한 특성을 갖는 폴리펩티드인 것이 바람직하다. 이러한 특성은 '약제학적으로 유익한 특성'으로 지칭될 수 있다. 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 해당 분야에 공지되어 있다. 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 이러한 융합 폴리펩티드 및 융합 파트너 폴리펩티드가 단독의 융합되지 않은 융합 파트너 폴리펩티드에 비하여 더 긴 혈장 반감기를 갖는 것이 관찰되었다. 본 발명에 따라, 종래 기술의 상응하는 융합 폴리펩티드에 비하여, 본 발명에 따른 융합 폴리펩티드의 혈장 반감기를 변경시킬 수 있다. '변경'은 혈장 반감기의 증가 및 혈장 반감기의 감소 둘 모두를 포함한다. 혈장 반감기의 증가가 바람직하다. 본 발명은 요망되는 기간으로의 반감기의 맞춤화를 가능하게 한다.

하나 이상의(몇몇의) 치료, 예방(백신 포함), 진단, 영상화 또는 기타 유익한 것은 알부민의 N-말단, C-말단에 융합되거나, 일부인 구조의 루프 내로 삽입되거나 이들의 임의의 조합일 수 있다. 이는 융합 폴리펩티드의 다양한 성분을 분리하는 링커 서열을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

알부민 또는 그의 단편의 융합에 관한 교시는 해당 분야에 공지되어 있으며, 해당 분야의 숙련자는 이러한 교시도 또한 본 발명에 적용될 수 있음을 인식할 것이다. WO 2001/79271A호(특히, 페이지 9 및/또는 표 1), WO 2003/59934호(특히 표 1), W003/060071호(특히, 표 1) 및 W001/079480호(특히, 표 1)(각각 그들 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)는 알부민 또는 그의 단편에 융합될 수 있는 치료, 예방(백신 포함), 진단, 영상화 또는 기타 유익한 폴리펩티드의 예를 포함하며, 이들 예도 또한 본 발명에 적용된다.

본 발명의 제2 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

폴리뉴클레오티드

본 발명의 제3 양태는 본 발명의 변이체 또는 융합 폴리펩티드 중 임의의 것을 암호화하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다. 폴리뉴클레오티드는 분리된 폴리뉴클레오티드일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 벡터(예를 들어, 플라스미드) 및/또는 숙주 세포에 포함될 수 있다.

본 발명의 제3 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

핵산 작제물

본 발명의 제4 양태는 조절 서열과 양립가능한 조건 하에서 적절한 숙주 세포에서 암호화 서열의 발현을 지시하는 하나 이상의(몇몇의) 조절 서열에 작동가능하게 연결된 본 발명의 변이체 또는 융합 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 작제물에 관한 것이다.

폴리뉴클레오티드는 다양한 방식으로 조작되어, 변이체의 발현을 가능하게 할 수 있다. 그를 벡터 내로 삽입하기 전에, 폴리뉴클레오티드를 조작하는 것은 발현 벡터에 따라 바람직하거나 필요할 수 있다. 재조합 DNA 방법

을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 변형시키는 기법은 해당 분야에 주지되어 있다.

조절 서열은 폴리뉴클레오티드의 발현을 위해 숙주 세포에 의해 인식되는 프로모터 서열일 수 있다. 프로모터 서열은 변이체의 발현을 매개하는 전사 조절 서열을 포함한다. 프로모터는 돌연변이형, 절단형 및 하이브리드 프로모터를 포함하는 숙주 세포에서 전사 활성을 보이며, 숙주 세포에 대해 동종이거나 이종인 세포의 또는 세포내 폴리펩티드를 암호화하는 유전자로부터 취득될 수 있는 임의의 핵산 서열일 수 있다.

효모 숙주에서, 유용한 프로모터는 사카로마이세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*) 에놀라제(ENO-1), 사카로마이세스 세레비지에 프로테아제 A(PRA1), 사카로마이세스 세레비지에 프로테아제 B(PRB1), 사카로마이세스 세레비지에 번역 연장 인자(TEF1), 사카로마이세스 세레비지에 번역 연장 인자(TEF2), 사카로마이세스 세레비지에 갈락토키나제(GAL1), 사카로마이세스 세레비지에 알코올 데하이드로게나제/글리세르알데히드-3-포스페이트 데하이드로게나제(ADH1, ADH2/GAP), 사카로마이세스 세레비지에 트리오스 포스페이트 아이소머라제(TPI), 사카로마이세스 세레비지에 메탈로티오네닌(CUP1), 및 사카로마이세스 세레비지에 3-포스포글리세레이트 키나제에 대한 유전자로부터 취득된다. 효모 숙주 세포에 유용한 기타 프로모터들은 문헌[Romanos *et al.*, 1992, *Yeast* 8: 423-488]에 설명되어 있다.

해당 분야의 숙련자는 벼 및 포유류 세포, 예를 들어, CHO 또는 HEK에 사용하기에 유용한 프로모터를 안다. 벼 숙주에서, 유용한 프로모터는 꽃양배추 모자이크 바이러스(cauliflower mosaic virus) 35S RNA 유전자(CaMV35S), 옥수수 알코올 데하이드로게나제(Adh1) 및 알파 Amy3으로부터 취득된다.

포유류 숙주 세포, 예를 들어, CHO 또는 HEK에서, 유용한 프로모터는 사이토메갈로바이러스(CMV) 및 CAG 하이브리드 프로모터(CMV 초기 인핸서 요소 및 닭 베타-액틴 프로모터의 하이브리드), 원숭이 엡포형성 바이러스 40(Simian vacuolating virus 40, SV40)으로부터 취득된다.

조절 서열은 또한 숙주 세포에 의해 인식되어, 전사를 종결시키는 적절한 전사 터미네이터 서열일 수도 있다. 터미네이터 서열은 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 3' 말단에 작동가능하게 연결된다. 숙주 세포에서 작용성인 임의의 터미네이터가 사용될 수 있다.

효모 숙주 세포에 바람직한 터미네이터는 사카로마이세스 세레비지에 에놀라제, 사카로마이세스 세레비지에 사이토크롬 C(CYC1), 사카로마이세스 세레비지에 알코올 데하이드로게나제(ADH1) 및 사카로마이세스 세레비지에 글리세르알데히드-3-포스페이트 데하이드로게나제에 대한 유전자로부터 취득된다. 효모 숙주 세포에 유용한 기타 터미네이터는 상기 문헌[Romanos *et al.*, 1992]에 설명되어 있다. 해당 분야의 숙련자는 벼 및 포유류 세포, 예를 들어, CHO 또는 HEK에서 사용하기에 유용한 터미네이터를 안다. 예를 들어, 벼 숙주에서, 바람직한 터미네이터는 아그로박테리움 투메파시엔스(*Agrobacterium tumefaciens*) 노팔린 신타제(Nos) 및 꽃양배추 모자이크 바이러스 35S RNA 유전자(CaMV35S)로부터 취득된다.

조절 서열은 또한 적절한 리더 서열, 숙주 세포에 의한 번역에 중요한 mRNA의 미번역 영역일 수 있다. 리더 서열은 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드의 5' 말단에 작동가능하게 연결된다. 숙주 세포에서 작용성인 임의의 리더 서열이 사용될 수 있다.

효모 숙주 세포에 적절한 리더는 사카로마이세스 세레비지에 에놀라제(ENO1), 사카로마이세스 세레비지에 3-포스포글리세레이트 키나제, 사카로마이세스 세레비지에 알파-인자 및 사카로마이세스 세레비지에 알코올 데하이드로게나제/글리세르알데히드-3-포스페이트 데하이드로게나제(ADH2/GAP)에 대한 유전자로부터 취득된다.

조절 서열은 또한 폴리아데닐화 서열, 전사되는 경우, 숙주 세포에 의해 폴리아데노신 잔기를 전사된 mRNA에 부가하기 위한 신호로서 인식되는 변이체-암호화 서열의 3' 말단에 작동가능하게 연결된 서열일 수도 있다. 숙주 세포에서 작용성인 임의의 폴리아데닐화 서열이 사용될 수 있다.

효모 숙주 세포에 유용한 폴리아데닐화 서열은 문헌[Guo and Sherman, 1995, *Mol. Cellular Biol.* 15: 5983-5990]에 기술되어 있다.

조절 서열은 또한 변이체의 N-말단에 연결된 신호 펩티드를 암호화하고, 변이체를 세포의 분비 경로로 지향시키는 신호 펩티드 암호화 영역일 수도 있다. 폴리뉴클레오티드의 암호화 서열의 5' 말단은 번역 리딩 프레임(reading frame)으로, 변이체를 암호화하는 암호화 영역의 세그먼트와 천연적으로 연결된 신호 펩티드 암호화 영역을 내재적으로 함유할 수 있다. 대안적으로, 암호화 서열의 5' 말단은 암호화 서열에 대해 외래인 신호 펩티드 암호화 영역을 함유할 수 있다. 암호화 서열이 천연적으로 신호 펩티드 암호화 영역을 함유하지 않는 경우, 외래의 신호 펩티드 암호화 영역이 필요할 수 있다. 대안적으로, 외래 신호 펩티드 암호화 영역은 간단히

천연 신호 펩티드 암호화 영역을 대체하여, 변이체의 분비를 향상시킬 수 있다. 그러나, 발현된 변이체를 숙주 세포의 분비 경로에 지향시키는 임의의 신호 펩티드 암호화 영역이 사용될 수 있다.

효모 숙주 세포에 유용한 신호 펩티드는 사카로마이세스 세레비지에 알파-인자 및 사카로마이세스 세레비지에 인버타제(invertase)에 대한 유전자로부터 수득된다. 다른 유용한 신호 펩티드 암호화 서열은 상기 문헌 [Romanos *et al.*, 1992]에 기재되어 있다. 해당 분야의 숙련자는 베타 및 포유류 세포, 예를 들어, CHO 또는 HEK에 사용하기에 유용한 신호 펩티드를 안다.

신호 펩티드 및 프로펩티드 영역 둘 모두가 변이체의 N-말단에 존재하는 경우, 프로펩티드 영역은 변이체의 N-말단 옆에 위치하며, 신호 펩티드 영역은 프로펩티드 영역의 N-말단 옆에 위치한다.

본 발명의 제4 양태에 대한 추가의 선택은 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선택과 조합될 수 있음을 이해한다.

변이체의 제조

본 발명의 제5 양태는 하기의 단계를 포함하는 변이체 알부민 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편의 회합물의 제조 또는 수득 방법에 관한 것이다:

(a) 모 알부민 또는 그의 단편, 또는 모 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드에 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경 및 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 변경을 도입하는 단계; 및

(b) 변이체 알부민 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드를 회수하는 단계.

바람직한 변경은 본 발명의 제1 양태와 관련하여 기재된 바와 같다. 얻어진 변이체 알부민 또는 그의 단편은 참조물질, 예를 들어, 변경을 포함하지 않는 모 알부민 또는 단편의 FcRn-결합 친화성과 비교하여 변경된 FcRn-결합 친화성을 가질 수 있다. 더욱 바람직하게는, 얻어진 변이체 알부민 또는 그의 단편은 더 강한 FcRn-결합 친화성을 갖는다.

본 발명은 하기의 단계를 포함하는, 참조 알부민, 그의 단편 또는 융합체의 FcRn에 대한 결합 친화성과 비교하여 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는 알부민의 변이체, 그의 단편, 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드의 제조 방법을 포함한다:

(a) 모 알부민, 예를 들어, SEQ ID NO: 2에 대하여 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 알부민을 암호화하는 핵산을 제공하는 단계;

(b) (i) 모 알부민의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치 및 도메인 III(도메인 3) 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치에 상응하는 위치에서의 변경, 또는

(ii) SEQ ID NO: 2의 도메인 I의 위치 78 내지 120 중 임의의 위치의 하나 이상의(몇몇의) 위치에 상응하는 위치 또는 SEQ ID NO: 2의 도메인 III의 위치 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 573, 575 중 임의의 위치의 하나 이상(몇몇)에 상응하는 위치에서의 변경을 포함하는 변이체 알부민, 그의 단편, 또는 상기 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드인 폴리펩티드를 암호화하도록 단계 (a)의 서열을 변형시키는 단계;

(c) 선택적으로, 단계 (b)의 변형된 서열을 적절한 숙주 세포에 도입하는 단계;

(d) 선택적으로, 세포를 폴리펩티드의 발현을 야기하는 조건 하에서 적절한 성장 배지에서 성장시키는 단계; 및

(e) 선택적으로, 폴리펩티드를 성장 배지로부터 회수하는 단계로서, 상기 폴리펩티드가 모 알부민, 참조 알부민, 그의 단편, 또는 상기 모 알부민, 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드 또는 융합체와 비교하여, 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 변경된 혈장 반감기를 갖는 단계.

모 알부민 및/또는 변이체 알부민이

(a) SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드에 대하여 적어도 60% 서열 동일성을 갖는 폴리펩티드;

(b) 낮은 엄격성 조건 하에서 (i) SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열, 또는 (ii) (i)의 전장 상보체와 혼성화하는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드;

(c) SEQ ID NO: 1의 성숙 폴리펩티드 암호화 서열에 대하여 적어도 60% 동일성을 갖는 폴리뉴클레오티드에 의해 암호화되는 폴리펩티드; 및/또는

(d) SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 단편을 포함하거나 이로 구성되는 것이 바람직하다.

변이체는 해당 분야에 공지되어 있는 임의의 돌연변이유발 절차, 예를 들어, 위치-지정 돌연변이유발, 합성 유전자 작제, 반-합성 유전자 작제, 무작위 돌연변이유발, 셔플링(shuffling) 등을 사용하여 해당 분야의 숙련자에 의해 제조될 수 있다.

위치-지정 돌연변이유발은 하나 이상의(몇몇의) 돌연변이(변경)가 모체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 내의 하나 이상의(몇몇의) 정의된 위치에서 생성되는 기술이다.

위치-지정 돌연변이유발은 요망되는 돌연변이를 포함하는 올리고뉴클레오티드 프라이머의 사용을 수반하는 PCR에 의해 시험관 내에서 달성될 수 있다. 또한, 위치-지정 돌연변이유발은 모체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 플라스미드 내의 소정의 위치에서의 제한 효소에 의한 절단 및 이후에, 폴리뉴클레오티드 내의 돌연변이를 포함하는 올리고뉴클레오티드의 라이게이션을 수반하는 카세트 돌연변이유발(cassette mutagenesis)에 의해 시험관 내에서 수행될 수 있다. 통상, 플라스미드 및 올리고뉴클레오티드에서 분해하는 제한 효소가 동일하여, 플라스미드와 삽입물의 서로의 라이게이션을 가능하게 한다. 예를 들어, 문헌[Scherer and Davis, 1979, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76**:4949-4955]; 및 문헌[Barton *et al.*, 1990, *Nucleic Acids Res.* **18**:7349-4966]을 참조한다.

또한, 위치-지정 돌연변이유발은 해당 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 생체 내에서도 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2004/0171154호; 문헌[Storici *et al.*, 2001, *Nature Biotechnol.* **19**: 773-776]; 문헌[Kren *et al.*, 1998, *Nat. Med.* **4**: 285-290]; 및 문헌[Calissano and Macino, 1996, *Fungal Genet. Newslett.* **43**: 15-16]을 참조한다.

임의의 위치-지정 돌연변이유발 절차가 본 발명에 사용될 수 있다. 변이체를 제조하는데 사용될 수 있는 이용가능한 많은 상용의 키트가 존재한다.

합성 유전자 작제는 관심 폴리펩티드를 암호화하도록 설계된 폴리뉴클레오티드 분자의 시험관 내 합성을 수반한다. 유전자 합성은 다수의 기술, 예를 들어, 문헌[Tian *et al.* (2004, *Nature* **432**: 1050-1054)]에 의해 기재된 멀티플렉스 마이크로칩-기반의 기술 및 올리고뉴클레오티드가 광-프로그래밍가능한 미세유체 칩에서 합성되고 조립되는 유사 기술을 사용하여 수행될 수 있다.

단일 또는 다중 아미노산 치환, 결실 및/또는 삽입은 공지되어 있는 돌연변이유발, 재조합 및/또는 셔플링 방법 이후에, 관련 스크리닝 절차, 예를 들어, 문헌[Reidhaar-Olson and Sauer, 1988, *Science* **241**: 53-57]; 문헌[Bowie and Sauer, 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**: 2152-2156]; WO 95/17413호; 또는 WO 95/22625호에 의해 개시된 것들을 사용하여 이루어지고 시험될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 방법은 오류-유발 PCR, 파지 디스플레이(예를 들어, 문헌[Lowman *et al.*, 1991, *Biochemistry* **30**: 10832-10837]; 미국 특허 제5,223,409호; WO 92/06204호) 및 영역-지정 돌연변이유발(문헌[Derbyshire *et al.*, 1986, *Gene* **46**: 145]; 문헌[Ner *et al.*, 1988, *DNA* **7**: 127])을 포함한다.

돌연변이유발/셔플링 방법은 숙주 세포에 의해 발현된 클로닝되고, 돌연변이된 폴리펩티드의 활성을 검출하는 고효율의 자동화된 스크리닝 방법과 조합될 수 있다(문헌[Ness *et al.*, 1999, *Nature Biotechnology* **17**: 893-896]). 활성 폴리펩티드를 암호화하는 돌연변이된 DNA 분자는 숙주 세포로부터 회수되고 해당 분야의 표준 방법을 사용하여 빠르게 시퀀싱될 수 있다. 이들 방법은 폴리펩티드에서 개개의 아미노산 잔기의 중요성의 빠른 결정을 가능하게 한다.

반-합성 유전자 작제는 합성 유전자 작제, 및/또는 위치-지정 돌연변이유발, 및/또는 무작위 돌연변이유발, 및/또는 셔플링의 양태를 조합함으로써 달성된다. 반-합성 작제는 PCR 기술과 조합하여 합성되는 폴리뉴클레오티드 단편을 이용하는 과정이 특징이다. 따라서 유전자의 정의된 영역은 새로 합성될 수 있는 한편, 다른 영역은 위치-특이적 돌연변이 프라이머를 사용하여 증폭될 수 있고, 또 다른 영역은 오류-유발 PCR 또는 비-오류 유발 PCR 증폭으로 처리될 수 있다. 그 후 폴리뉴클레오티드 하위서열이 셔플링될 수 있다.

본 발명의 제5 양태에 대한 추가의 신호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되

는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

생성 방법

본 발명의 제6 양태는 본 발명에 따른 변이체의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 변이체는 숙련자에게 주지되어 있는 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 하나의 통상적인 방식은 모 알부민 또는 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산을 클로닝하고, 상기 핵산을 SEQ ID NO: 2의 성숙 폴리펩티드의 도메인 I 및 도메인 III 내의 위치(또는 다른 알부민 또는 그의 단편에서의 동등한 위치)에 요망되는 치환(들)을 도입하도록 변형시키고, 변형된 핵산이 적절한 조절 유전 요소, 예를 들어, 프로모터, 터미네이터, 활성화 위치, 리보솜 결합 위치 등과 작동가능하게 연결되게 배치되는 적절한 유전자 구축물을 제조하고, 유전자 작제물을 적절한 숙주 유기체로 도입하고, 형질전환된 숙주 유기체를 변이체의 발현을 야기하는 조건 하에서 배양하고, 변이체를 회수함으로써 이루어진다. 모든 이들 기술은 해당 분야에 공지되어 있으며, 본 발명에 따른 특정 변이체의 적절한 제조 방법을 설계하는 것은 평균 실무자의 기술 내에 있다.

본 발명의 변이체 폴리펩티드는 또한 형질전환된 숙주 유기체의 배양 동안 변이체 폴리펩티드가 성장 배지로 분비되도록 신호 서열에 연결될 수도 있다. 일반적으로, 변이체 폴리펩티드를 성장 배지로 분비시켜, 회수 및 정제를 용이하게 하는 것이 유리하다.

또한, 변이체 폴리펩티드의 제조 기술은 WO 2009019314호(참조로 포함)에 개시되어 있으며, 이들 기술은 또한 본 발명에 적용될 수 있다.

알부민은 진균(비제한적으로, 아스페르길루스(*Aspergillus*)(W006066595호), 클루이베로마이세스(*Kluyveromyces*)(문헌[Fleer 1991, *Bio/technology* 9, 968-975]), 피키아(*Pichia*)(문헌[Kobayashi 1998 *Therapeutic Apheresis* 2, 257-262]) 및 사카로마이세스(문헌[Sleep 1990, *Bio/technology* 8, 42-46]) 포함), 박테리아(문헌[Pandjaitab 2000, *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 279-285]), 동물(문헌[Barash 1993, *Transgenic Research* 2, 266-276]) 및 식물(비제한적으로, 감자 및 담배(문헌[Sijmons 1990, *Bio/technology* 8, 217] 및 문헌[Farran 2002, *Transgenic Research* 11, 337-346]) 및 버, 예를 들어, 오리자 사티바(*Oryza sativa*) 포함), 및 포유류 세포, 예를 들어, CHO 및 HEK를 포함하는 다양한 숙주에서 재조합 단백질을 성공적으로 발현되었다. 본 발명의 변이체 폴리펩티드는 바람직하게는 적절한 숙주 세포에서 재조합에 의해 생성된다. 원칙적으로, 적절한 양의 폴리펩티드를 생성할 수 있는 임의의 숙주 세포가 사용될 수 있으며, 본 발명에 따른 적절한 숙주 세포를 선택하는 것은 평균 실무자의 기술 내에 있다. 바람직한 숙주 유기체는 바람직하게는 사카로마이카케(*Saccharomycaceae*), 더욱 바람직하게는 사카로마이세스 세레비지에 중에서 선택되는 효모이다.

본 발명의 변이체 폴리펩티드는 공지되어 있는 분리 기술, 예를 들어, 여과, 원심분리, 크로마토그래피 및 친화성 분리 기술 등의 조합을 사용하여, 성장 배지로부터 회수되고 정제될 수 있다. 이러한 공지되어 있는 분리 단계의 특정 조합을 사용하여 본 발명의 변이체를 정제하는 것은 평균 실무자의 기술 내에 있다. 본 발명의 변이체에 적용될 수 있는 정제 기술의 예로서, W000/44772호의 교시가 언급될 수 있다.

본 발명의 변이체 폴리펩티드는 치료적으로 유익한 화합물(예방적으로 유익한 화합물, 예를 들어, 백신 포함)을 그를 필요로 하는 동물 또는 인간 개체에게 전달하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 치료적으로 유익한 화합물은 진단, 예를 들어, 다양한 영상화 기술에서 사용하기 위한 표지 및 용이하게 검출가능한 화합물; 약제학적 활성 화합물, 예를 들어, 약물 또는 특이적으로 결합하는 모이어티, 예를 들어, 항체를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 변이체는 심지어 둘 이상의(몇몇의) 상이한 치료적으로 유익한 화합물, 예를 들어, 항체 및 약물에 연결될 수 있으며, 이는 조합된 분자에 요망되는 표적에 특이적으로 결합하는 능력을 제공하며, 이에 의해, 그 특정 표적에 고농도의 연결된 약물을 제공한다.

본 발명의 제6 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

컨쥬게이트

본 발명의 제7 양태는 컨쥬게이트(컨쥬게이션)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 알부민의 변이체 또는 그의 단편 또는 융합 폴리펩티드는 해당 분야에 공지되어 있는 기술을 사용하여 제2 분자('컨쥬게이션 파트너

너')에 컨주게이트될 수 있다. 컨주게이션 파트너는 치료, 예방(백신 포함), 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티일 수 있다. 상기 컨주게이션 파트너는 폴리펩티드 또는 비-폴리펩티드 화합물일 수 있다. 컨주게이션 파트너는 폴리펩티드, 화합물질(예를 들어, 화학적 합성 약물) 또는 핵산(예를 들어, DNA, RNA, siRNA)일 수 있다.

상기 제2 분자는 진단 또는 영상화 모이어티를 포함할 수 있으며, 이러한 구현예에서, 컨주게이트는 영상화에서와 같이 진단 도구로서 유용할 수 있거나; 제2 분자는 치료 또는 예방(예를 들어, 백신) 화합물일 수 있으며, 이러한 구현예에서, 컨주게이트는 치료 또는 예방(백신접종) 목적을 위해 사용될 수 있으며, 여기서, 컨주게이트는 치료 또는 예방 화합물의 치료 또는 예방 특성, 및 컨주게이트의 알부민 부분에 의해 제공되는 바람직한 혈장 반감기를 가질 것이다. 알부민 및 치료 분자의 컨주게이트는 해당 분야에 공지되어 있으며, 이러한 컨주게이트가 비-컨주게이트된 유리 치료 분자 그들 자체와 비교하여 긴 혈장 반감기를 갖는 것이 입증되었다. 본 발명에 따르면, 종래 기술의 상응하는 컨주게이트와 비교하여, 본 발명에 따른 컨주게이트의 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기를 변경시킬 수 있다. '변경'은 양자 모두의 혈장 반감기의 증가 및 FcRn에 대한 혈장 반감기 결합 친화성의 감소 및/또는 결합 친화성의 증가 및 FcRn에 대한 결합 친화성의 감소를 포함한다. 혈장 반감기 및/또는 FcRn에 대한 결합 친화성의 증가가 바람직하다. 컨주게이트는 널리 공지되어 있는 화합물질을 사용하여 편리하게 HSA의 표면 상에 존재하는 유리 티올기(성숙 HSA의 아미노산 잔기 34)를 통해 연결될 수 있다.

특히 바람직한 일 양태에서, 변이체 알부민 또는 그의 단편은 유익한 치료 또는 예방(백신 포함) 화합물에 컨주게이트되며, 컨주게이트는 질환(condition)이 특정 선택된 치료 화합물에 반응성인 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 질환의 치료를 위해 사용된다. 이러한 치료적으로 유용한 화합물을 변이체 알부민 또는 그의 단편에 컨주게이트시키는 기술은 해당 분야에 공지되어 있다. WO 2009/019314호(전문이 본 명세서에 참조로 포함)는 치료 화합물을 폴리펩티드에 컨주게이트시키는 데 적절한 기술의 예를 개시하며, 이러한 기술은 또한 본 발명에 적용될 수 있다. 또한, WO 2009/019314호에는 치환된 트랜스페린에 컨주게이트될 수 있는 화합물 및 모이어티의 예가 개시되어 있으며, 이들 예도 또한 본 발명에 적용가능하다. WO 2009/019314호의 교시는 본 명세서에 참조로 포함된다.

HSA는 그의 천연 형태에서, 컨주게이션에 편리하게 사용될 수 있는 하나의 유리 티올기(Cys34에서)를 포함한다. 이러한 양태에서 특정 구현예로서, 변이체 알부민 또는 그의 단편은 표면 상에 추가의 유리 티올기를 생성하기 위해 제공되는 추가의 변형을 포함할 수 있다. 이는 1개 초과(예를 들어, 예방) 화합물의 분자가 변이체 알부민 또는 그의 단편의 각 분자에 컨주게이트될 수 있거나, 둘 이상의(몇몇의) 상이한 치료 화합물이 변이체 알부민 또는 그의 단편의 각 분자에 컨주게이트될 수 있도록 변이체 알부민 또는 그의 단편의 페이로드(payload)가 증가되는 이익을 가지며, 예를 들어, 표적화 특성을 갖는 화합물, 예를 들어, 종양에 특이적인 항체; 및 변이체 알부민 또는 그의 단편에 컨주게이트된 세포독성 약물에 의해, 종양에 대해 매우 특이적인 약물이 생성된다. 표면 상에 추가의 유리 티올기를 제공하도록 변형될 수 있는 특정 잔기의 교시는 참조로 포함되는 공개류 중인 특허 출원 W02010/092135호에서 찾을 수 있다.

컨주게이션 파트너는 대안적으로 융합 폴리펩티드(본 명세서에 기재)에 컨주게이트되어, 분자가 알부민에 융합된 융합 파트너, 및 동일한 알부민 또는 심지어는 융합 파트너에 컨주게이트된 컨주게이션 파트너를 포함하게 할 수 있다.

본 발명의 제7 양태에 대한 추가의 선택은 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선택과 조합될 수 있음을 이해한다.

회합물

본 발명의 제8 양태는 회합물에 관한 것이다. 따라서, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 융합 폴리펩티드는 추가로 "회합물"의 형태로 사용될 수 있다. 이와 관련하여, 용어 "회합물"은 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 및 비공유 결합에 의해 변이체 알부민 또는 그의 단편에 결합되거나 회합된 다른 화합물을 포함하는 화합물을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 회합물의 예로서, 변이체 알부민 및 소수성 상호작용에 의해 알부민과 회합된 지질로 구성된 회합물이 언급될 수 있다. 이러한 회합물은 해당 분야에 공지되어 있으며, 이들은 널리 공지되어 있는 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 회합물의 일 예로서, 변이체 알부민 및 타산, 타솔 또는 타솔 유도체(예를 들어, 파클리탁셀)를 포함하는 회합물이 언급될 수 있다. 회합물의 추가의

예에는 치료, 예방(백신 포함), 진단, 영상화 또는 기타 유익한 모이어티가 포함된다.

본 발명에 따른 알부민 회합물의 반감기는 단독의 '다른 화합물'의 반감기보다 더 길거나 더 짧을 수 있다. 본 발명에 따른 알부민 회합물의 반감기는 참조 알부민, 예를 들어, 고유 HSA(본 발명에 따른 알부민 변이체 또는 유도체 대신) 및 '다른 화합물'을 포함하거나 이로 구성된 유사한/동등한 알부민 회합물의 반감기보다 더 길거나 더 짧을 수 있다. 마찬가지로, 본 발명에 따른 알부민 회합물의 FcRn에 대한 결합 친화성은 참조 알부민, 예를 들어, 고유 HSA(본 발명에 따른 알부민 변이체 또는 유도체 대신) 및 '다른 화합물'을 포함하거나 이로 구성된 유사한/동등한 알부민 회합물의 FcRn에 대한 결합 친화성보다 더 강하거나 더 약할 수 있다. 회합물의 제조 방법은 숙련자에게 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, HSA와 리포-화합물의 포몰레이션(회합에 의함)은 문헌 [Hussain, R. and Siligardi, G. (2006) International Journal of Peptide Research and Therapeutics, Vol. 12, NO: 3, pp. 311-315]에 기술되어 있다.

본 발명의 제8 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

조성물

본 발명의 제9 양태는 조성물에 관한 것이다. 이에 따라, 본 발명은 또한 약제학적 조성물의 제조를 위한, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 회합물의 용도에 관한 것이며, 여기서, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 회합물은 HSA 또는 그의 상응하는 단편, 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 HSA를 포함하는 컨쥬게이트와 비교하여, 변경된 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 변경된 혈장 반감기를 갖는다.

이와 관련하여, HSA의 상응하는 단편은 그것이 비교되는 변이체 알부민의 단편과 정렬되고, 그와 동일한 개수의 아미노산을 갖는 HSA의 단편을 의미하는 것으로 의도된다. 유사하게, HSA를 포함하는 상응하는 융합 폴리펩티드 또는 HSA를 포함하는 컨쥬게이트는 그것이 비교되는 변이체 알부민을 포함하는 컨쥬게이트의 융합 폴리펩티드와 동일한 크기와 아미노산 서열을 갖는 분자를 의미하는 것으로 의도된다.

조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 예를 들어, 물, 폴리소르베이트 80, 또는 인간 알부민에 대해 미국 약전(US Pharmacopoeia)에 명시된 것들을 포함할 수 있다.

본 발명의 제9 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

나노입자

본 발명의 제10 양태는 본 명세서에 개시된 바와 같은 변이체, 융합체, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자, 조성물 또는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 나노입자에 관한 것이다.

나노- 또는 마이크로입자로의 분자의 혼입 기술은 해당 분야에 공지되어 있다. 본 발명에 따른 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물에 적용될 수 있는 나노- 또는 마이크로입자의 바람직한 제조 방법은 WO 2004/071536호 또는 W02008/007146호 또는 문헌[Oner & Groves (Pharmaceutical Research, Vol 10(9), 1993, pages 1387 to 1388)]에 개시되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참조로 포함된다. 바람직하게는 나노-입자의 평균 직경은 5 내지 1000nm, 더욱 바람직하게는 5, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 130, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 999 내지 5, 10, 20, 30, 40, 50, 80, 100, 130, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 또는 1000nm이다. 200nm 미만의 직경, 더욱 특별히는 130nm 미만의 마이크로입자의 이점은 0.2 μ m(미크론) 필터를 통한 여과에 의해 멸균되기 쉽다는 점이다. 바람직하게는, 마이크로-입자의 평균 직경은 1000nm(1 μ m(미크론)) 내지 100 μ m(미크론), 더욱 바람직하게는 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 내지 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 μ m(미크론)이다.

본 발명의 제10 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

용도

본 발명의 제11 양태는 변이체 알부민, 그의 단편, 융합체 또는 컨쥬게이트, 또는 그의 나노입자 또는 회합물의 용도에 관한 것이다. 용도는 예를 들어, 치료, 예방, 진단 또는 영상화 방법에 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드는 FcRn에 대한 그들의 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기가 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편, 또는 모체 또는 참조 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드와 비교하여 변경된 이점을 갖는다. 이는 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 컨쥬게이트, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 회합물의 FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기가 특정 치료 목적에 따라 선택될 수 있는 이점을 갖는다.

일부 상황에서, 참조 분자 또는 조성물보다 더 긴 혈장 반감기를 갖는 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물 또는 조성물을 사용하는 것이 유리할 것인데, 이는 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물 또는 조성물의 투여가 참조 분자 또는 조성물이 사용되는 상황에 비하여 덜 빈번하게 또는 감소된 용량(그리고 결과적으로 더 적은 부작용)으로 필요할 것인 이익을 가질 것이기 때문이다. 변이체, 융합체, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자, 조성물 또는 폴리뉴클레오타이드의 사용과 관련하여, 알부민 모이어티는 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 변경을 포함할 수 있다.

다른 상황에서, 참조 분자 또는 조성물보다 더 짧은 혈장 반감기를 갖는 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물 또는 조성물을 사용하는 것이 유리할 것인데, 이는 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물 또는 조성물의 투여가 참조 분자 또는 조성물이 사용되는 경우보다 더 신속하게, 투여된 화합물이 수여자로부터 제거되는 이익과 함께, 참조 분자 또는 조성물이 사용되는 상황에 비하여 더 큰 용량으로 수행될 수 있는 이익을 가질 것이기 때문이다. 변이체, 융합체, 컨쥬게이트, 회합물, 나노입자, 조성물 또는 폴리뉴클레오타이드의 사용에 관하여, 알부민 모이어티는 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 변경을 포함할 수 있다.

예를 들어, 영상화 모이어티가 매우 짧은 반감기를 가지며, HSA를 포함하는 컨쥬게이트 또는 융합 폴리펩티드가 영상화 목적에 필요한 것보다 훨씬 더 긴 혈장 반감기를 갖는 동물 또는 인간에서의 영상화 목적을 위하여 사용되는 컨쥬게이트, 회합물 또는 융합 폴리펩티드에 대하여, 모 알부민 또는 참조 알부민 또는 그의 단편보다 더 짧은 혈장 반감기를 갖는 본 발명의 변이체 알부민 또는 그의 단편을 사용하여, 영상화 목적에 충분히 길지만, 그것이 적용되는 특정 환자의 신체로부터 제거되기에 충분히 짧은 긴 혈장 반감기를 갖는 융합 폴리펩티드의 컨쥬게이트를 제공하는 것이 유리할 것이다.

이러한 치료를 필요로 하는 환자에서 특정 증상을 치료하거나 완화시키는데 유효한 치료 화합물을 포함하는 컨쥬게이트, 회합물 또는 융합 폴리펩티드에 대한 다른 예에서, 모 알부민 또는 참조 알부민 또는 그의 단편보다 더 긴 혈장 반감기를 갖는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 사용하여, 본 발명의 회합물 또는 컨쥬게이트 또는 융합 폴리펩티드의 투여가 모 알부민 또는 참조 알부민 또는 그의 회합물 또는 그의 단편이 사용되는 상황에 비하여 더 적은 부작용과 함께 덜 빈번하게 감소된 용량이 필요할 것인 이익을 가질 더 긴 혈장 반감기를 갖는 회합물 또는 컨쥬게이트 또는 융합 폴리펩티드를 제공하는 것이 유리할 것이다. 예를 들어, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 회합물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 개체에서의 증식 질환의 치료 방법을 제공하며, 여기서, 회합물은 탁산, 탁솔 또는 탁솔 유도체(예를 들어, 파클리탁셀)를 포함한다.

추가적 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 변이체 알부민, 그의 회합물 또는 그의 단편, 변이체 알부민 단편 또는 그의 회합물, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 조성물은 바람직하게는 약제학적 조성물이다. 조성물은 약제 분야에 인지되어 있는 안내서에 개시된 바와 같은 해당 업계에 공지되어 있는 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물이 참조 분자의 것에 비해 조절된(즉, 더 강한 또는 약한 및/또는 더 긴 또는 더 짧은) FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기를 갖기 때문에, 조성물은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨쥬게이트 또는 회합물 대신에 참조 분자를 포함하는 동등한 조성물에 비하여, 조절된(즉, 변경된) FcRn에 대한 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기를 갖는다. 조성물은 백신일 수 있다. 본

발명에 따른 폴리펩티드는 활성 약제 또는 부형제일 수 있다. 선택적으로, 조성물은 단위 투여형으로 제공된다.

바람직하게는, 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨주게이트 또는 회합물은 알부민 성분(예를 들어, 알부민, 그의 변이체, 단편, 융합체, 컨주게이트 또는 회합물)이 야생형 알부민(예를 들어, HSA) 또는 변이체, 단편, 융합체, 컨주게이트 또는 회합물인 것을 제외하고, 참조 분자, 예를 들어, 동일한 조성물의 혈장 반감기보다 더 긴 혈장 반감기를 갖는다.

특정 실시형태에서, 조성물은 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편 및 약제학적으로 유익한 모이어티 및 알부민 결합 도메인(ABD)을 포함하는 화합물을 포함한다. 본 발명에 따르면, ABD는 생체 내에서 순환 알부민에 결합하여, ABD 및 상기 ABD에 결합된 임의의 화합물 또는 모이어티의 순환에서 수송을 부여할 수 있는 부위, 모이어티 또는 도메인을 의미한다. ABD는 해당 분야에 공지되어 있으며, 알부민에 매우 단단하게 결합하여, 알부민에 결합된 ABD를 포함하는 화합물이 특정 정도로 단일 분자로서 거동할 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 약제학적으로 유익한 모이어티 및 ABD를 포함하는 화합물과 함께, 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 변이체를 사용함으로써 상기 화합물이 그를 필요로 하는 환자에서 그대로 주입되거나 천연 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 제형으로 투여되는 상황에 비하여, 약제학적으로 유익한 모이어티 및 ABD를 포함하는 화합물의 FcRndp 대한 결합 친화성 및/또는 혈장 반감기를 변경시킬 수 있는 것을 인식하였다.

본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편, 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 컨주게이트, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 회합물은 또한 당업계에 널리 공지되어 있는 기술을 사용하여 나노- 또는 마이크로입자로 혼입될 수 있다. 본 발명에 따른 변이체 알부민 또는 그의 단편에 적용될 수 있는 나노- 또는 마이크로입자의 바람직한 제조 방법은 WO 2004/071536호 또는 WO2008/007146호 또는 문헌[Oner & Groves (Pharmaceutical Research, Vol 10(9), 1993, pages 1387 to 1388)]에 개시되어 있으며, 이들은 본 명세서에 참조로 포함된다.

본 발명의 제11 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

분자의 FcRn-결합 친화성 또는 반감기의 변경 방법

본 발명의 제12 양태는 하기의 단계를 포함하는 분자의 FcRn-결합 친화성 또는 반감기의 변경 방법을 제공한다:

(a) 분자가 폴리펩티드인 경우, 분자를 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 또는 본 명세서에 개시된 컨주게이트에 융합시키거나 컨주게이트시키는 단계; 분자를 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 또는 본 명세서에 개시된 컨주게이트에 회합시키는 단계; 분자를 본 명세서에 개시된 나노입자 또는 본 명세서에 개시된 조성물에 혼입시키는 단계;

(b) 분자가 폴리펩티드가 아닌 경우, 분자를 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 또는 본 명세서에 개시된 컨주게이트에 컨주게이트시키는 단계; 분자를 본 명세서에 개시된 폴리펩티드 또는 본 명세서에 개시된 컨주게이트에 회합시키는 단계; 분자를 본 명세서에 개시된 나노입자 또는 본 명세서에 개시된 조성물에 혼입시키는 단계.

'분자'의 예에는 치료, 예방(활성 약제 성분으로서 또는 부형제로서 백신에 사용되는 것들 포함), 영상화 및 진단에 유용한 것들, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것들이 포함된다.

본 발명의 제12 양태에 대한 추가의 선호는 본 발명의 제1 양태의 것들 및 하기, 본 발명의 제12 양태에 제공되는 것들을 포함한다. 해당 분야의 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

본 발명의 모든 양태에 대한 선호는 하기에 제공된다. 숙련자는 본 발명의 임의의 양태가 본 발명의 다른 양태(들) 및/또는 본 발명 및/또는 본 명세서에서 구성되는 다른 개시내용의 양태에 대한 하나 이상의(몇몇의) 선호와 조합될 수 있음을 이해한다.

알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물은 상응하는 알부민 또는 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물의 혈장 반감기보다 더 길거나 더 짧은, 바람직하게는 더 긴 혈장 반감기, 또는 강하거나 약한, 바람직하게는 약한 FcRn에 대한 결합을 가

질 수 있다. 바람직하게는, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물은 HSA 또는 상응하는 알부민 또는 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물의 혈장 반감기보다 더 긴 혈장 반감기를 갖는다.

대안적으로, 이는 HSA 또는 그의 상응하는 단편, 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의, FcRn에 대한 상응하는 KD보다 더 낮은 FcRn(예를 들어, shFcRn)에 대한 KD를 갖는 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물로서 표현될 수 있다. 바람직하게는, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물에 대한 KD는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.9\times$ 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.5\times$ 미만, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.1\times$ 미만, 더더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.05\times$ 미만, 보다 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.02\times$ 미만, 가장 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $0.01\times$ 미만이다(여기서, \times 는 '배'를 의미함). 변이체 알부민 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물의 KD는 FcRn에 대한 야생형 알부민(예를 들어, SEQ ID No. 2)의 KD 내지 FcRn에 대한 HSA K573P(SEQ ID No. 3)의 KD일 수 있다. 이러한 KD는 HSA와 FcRn 간의 결합 친화성보다 더 높은 결합 친화성을 나타낸다. 더 높은 결합 친화성은 더 긴 반감기, 예를 들어, 혈장 반감기를 나타낸다.

대안적으로, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물은 HSA 또는 그의 상응하는 단편, 또는 HSA 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드의 혈장 반감기보다 더 짧은 혈장 반감기를 갖는다.

이는 HSA 또는 상응하는 알부민 또는 그의 단편, 또는 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물의 FcRn에 대한 상응하는 KD보다 더 높은 FcRn에 대한 KD를 갖는 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물로서 표현될 수 있다. 바람직하게는, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 컨주게이트에 대한 KD는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $2\times$ 초과, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $5\times$ 초과, 더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $10\times$ 초과, 더더욱 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $25\times$ 초과, 가장 바람직하게는 FcRn에 대한 HSA의 KD의 $50\times$ 초과이다. 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물은 FcRn에 대한 결합이 없을 수 있다.

알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 컨주게이트 또는 나노입자 또는 회합물 또는 조성물은 바람직하게는 본 발명에 따른 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편 또는 알부민의 변이체 또는 그의 단편을 포함하는 컨주게이트 또는 나노입자 또는 회합물 또는 조성물이다. 더 낮은 결합 친화성은 더 짧은 반감기, 예를 들어, 혈장 반감기를 나타낸다.

본 발명의 하나의 이점은 알부민, 알부민의 변이체 또는 그의 단편, 또는 변이체 알부민 또는 그의 단편을 포함하는 융합 폴리펩티드, 그의 단편, 컨주게이트, 나노입자, 회합물 또는 조성물의 반감기가 맞춤화되어, 사용자의 요구를 만족시키는 결합 친화성 또는 반감기를 달성하게 한다는 점이다.

KD를 결정하고/거나 비교하는 경우, 하나 이상의(바람직하게는 모든) 하기의 파라미터가 사용될 수 있다:

기기: 비아코어(Biacore) 3000 기기(지이 헬쓰케어(GE Healthcare))

유동 셀: CM5 센서 칩

FcRn: 인간 FcRn, 바람직하게는 태그, 예를 들어, GST 또는 His, 가장 바람직하게는 His, 예를 들어, 베타-2-마이크로글로불린(SEQ ID NO: 31)의 C-말단에서 6개 히스티딘에 선택적으로 커플링된 용해성 인간 FcRn

FcRn의 양: 1200-2500 RU

커플링 화학물질: 아민 커플링 화학물질(예를 들어, 기기의 제조처에 의해 제공된 프로토콜에 기재된 바와 같음)

커플링 방법: 커플링은 10 mM 아세트산나트륨 pH 5.0(지이 헬스케어) 중 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 단백질을 주입함으로써 수행될 수 있다. 인산염 완충제(67 mM 인산염 완충제, 0.15 M NaCl, 0.005% 트윈(Tween) 20), pH 5.5)는 런닝(running) 완충제 및 희석 완충제로서 사용될 수 있다. 표면의 재생은 HBS-EP 완충제(0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 3 mM EDTA, 0.005% 계면활성제 P20) pH 7.4(Biacore AB)의 주입을 사용하여 행해질 수 있다.

시험 분자(예를 들어, HSA 또는 변이체)의 주입량: 20 내지 0.032 μM

주입 유속: 불변, 예를 들어, 30 $\mu\text{l}/\text{ml}$

주입 온도: 25 $^{\circ}\text{C}$

데이터 평가 소프트웨어: 비아이밸류에이션(BIAevaluation) 4.1 소프트웨어(비아코어 아베(Biacore AB)).

KD의 바람직한 결정 방법은 실시예 2에 제공되어 있다.

본 발명은 SEQ ID NO: 2의 도메인 I 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치와 함께 도메인 III 내의 하나 이상의(몇몇의) 위치(및 이에 따른 인간 혈청 알부민 및 비인간 혈청 알부민 유래의 알부민 및 단편에서의 동등한 위치)를 변경시켜, 알부민, 단편, 융합체, 컨주게이트, 회합물, 나노입자 또는 조성물의 결합 친화성 및/또는 반감기, 예를 들어, 혈장 반감기를 조절(증가 또는 감소)할 수 있다. 변경은 치환, 삽입 또는 결실일 수 있다. 치환이 바람직하다.

치환 또는 삽입은 보존된, 즉, 대상 위치에서의 아미노산과 비교하여 보존된 아미노산의 도입을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 보존된 아미노산의 예는 도 3의 그룹으로 나타내었다: 지방족, 방향족, 소수성, 하전, 극성, 양성, 초소형 및 소형.

SEQ ID NO: 2의 위치 82(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경은 치환, 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y로의, 더욱 바람직하게는 Q, D, A로의, 더더욱 바람직하게는 D, A로의, 가장 바람직하게는 A로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 82에서의 고유 아미노산은 글루탐산이며, 이에 따라 글루탐산으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 83(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경은 치환, 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y로의, 더욱 바람직하게는 N, K, S로의, 더더욱 바람직하게는 N, K로의, 가장 바람직하게는 N으로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 83에서의 고유 아미노산은 트레오닌이며, 이에 따라 트레오닌으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 111(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경은 치환, 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y로의, 더욱 바람직하게는 N, E, Q, D, G, H로의, 더더욱 바람직하게는 E, Q로의, 가장 바람직하게는 E로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 111에서의 고유 아미노산은 아스파라긴이며, 이에 따라 아스파라긴으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 112(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경은 치환, 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y로의, 더욱 바람직하게는 F, Y, W로의, 더더욱 바람직하게는 F, Y로의, 가장 바람직하게는 F로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 112에서의 고유 아미노산은 류신이며, 이에 따라 류신으로의 치환은 바람직하지 않다.

SEQ ID NO: 2의 위치 573(또는 다른 알부민 또는 그의 변이체 또는 단편의 동등한 위치)에서, 변경은 치환, 예를 들어, 고유 아미노산으로부터 A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, Y로의, 더욱 바람직하게는 P, Y, W, H, F, T, I 또는 V로의, 더더욱 바람직하게는 P, Y 또는 W로의, 가장 바람직하게는 P로의 치환인 것이 바람직하다. SEQ ID NO: 2에서, 위치 573에서의 고유 아미노산은 라이신이며, 이에 따라 라이신으로의 치환은 바람직하지 않다.

위치 82에서의 변경은 A와 비교하여 보존되는 것이 바람직하다. 위치 83에서의 변경은 N과 비교하여 보존되는 것이 바람직하다. 위치 111에서의 변경은 E와 비교하여 보존되는 것이 바람직하다. 위치 112에서의 변경은 F와 비교하여 보존되는 것이 바람직하다. 위치 573에서의 변경은 P와 비교하여 보존되는 것이 바람직하다.

특히 바람직한 알부민 변이체는 치환 T83N/N111E(예를 들어, SEQ ID NO: 32); T83N/N111E/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 33); T83N/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 34); T83K/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 38);

E82A/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 39); L112F/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 40); E82D/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 43); P110G/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 44); N111D/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 60); N111G/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 61); N111H/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 62); E425A/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 64); E505Q/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 65); T527M/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 66); N111E/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 68); K534V/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 73); N111Q/K573P(예를 들어, SEQ ID NO: 74)를 포함하며, 이들은 HSA(SEQ ID NO: 2)를 참조로 기재되어 있다. 다른 바람직한 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2) 이외의 알부민에서 동등한 치환을 포함한다.

또한, 본 발명에 따른 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2)의 78 내지 88 및/또는 105 내지 120 및/또는 425, 505, 510, 512, 524, 527, 531, 534, 569, 575로부터 선택되는 위치 또는 다른 알부민의 동등한 위치에서 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함할 수 있다. 바람직한 변경은 본 발명의 제1 양태에서 이들 위치에 대해 기재된 것들과 같은 치환이다. 특히 바람직한 치환은 D108A(SEQ ID NO: 59); D108E(예를 들어, SEQ ID NO: 70); N109K(예를 들어, SEQ ID NO: 69); P110G(예를 들어, SEQ ID NO: 42); N111D(예를 들어, SEQ ID NO: 46); N111E(예를 들어, SEQ ID NO: 67); N111G(예를 들어, SEQ ID NO: 48); N111H(예를 들어, SEQ ID NO: 49); N111K(예를 들어, SEQ ID NO: 54); L112F(예를 들어, SEQ ID NO: 37); E425A(예를 들어, SEQ ID NO: 63); E425K(예를 들어, SEQ ID NO: 55); E505Q(예를 들어, SEQ ID NO: 45); H510D(예를 들어, SEQ ID NO: 57); D512E(예를 들어, SEQ ID NO: 50); K524A(예를 들어, SEQ ID NO: 51); T527A(예를 들어, SEQ ID NO: 52); T527M(예를 들어, SEQ ID NO: 47); E531H(예를 들어, SEQ ID NO: 53); K534V(예를 들어, SEQ ID NO: 56); A569S(예를 들어, SEQ ID NO: 58); L575F(예를 들어, SEQ ID NO: 72); E82A(예를 들어, SEQ ID NO: 36); E82D(예를 들어, SEQ ID NO: 41); T83K(예를 들어, SEQ ID NO: 35); T83N(예를 들어, SEQ ID NO: 71)을 포함하며, 이들은 HSA(SEQ ID NO: 2)를 참조로 기재되어 있다. 하나 이상의(몇몇의) 변경을 포함하는 다른 바람직한 알부민 변이체는 HSA(SEQ ID NO: 2) 이외의 알부민에서 동등한 치환을 포함한다.

유리하게는, 폴리펩티드는 참조 또는 모 알부민, 예를 들어, HSA와 실질적으로 동일한 3차 구조(또는 단편에 있어서, 구조의 관련 부분)를 유지한다. 숙련자는 3차 구조에서의 어느 정도의 변화를 염두에 둔 용어 '실질적으로 동일한 3차 구조'가 모든 단백질이 어느 정도의 구조적 유연성을 갖는 것으로 예상됨을 이해한다. 이는 특히 모 알부민 또는 참조 알부민(예를 들어, HSA)이 FcRn에 대해 갖는 것보다 높은 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는 폴리펩티드에 적용된다.

하나 이상의(몇몇의) His 잔기는 모 알부민에 비하여 유지되거나 유지되지 않을 수 있다. 예를 들어, SEQ ID NO: 2를 참조하여, 하기의 His 잔기 중 하나 이상(몇몇)이 유지될 수 있다: 3, 9, 39, 67, 105, 128, 146, 242, 247, 288, 338, 367, 440, 464, 510 및/또는 535. 도메인 I 내의 His 잔기 중 하나 이상(몇몇), 바람직하게는 모두가 유지된다(즉, 3, 9, 39, 67, 105, 128, 146). 도메인 II 내의 His 잔기 중 하나 이상(몇몇), 바람직하게는 모두가 유지된다(즉, 242, 247, 288, 338, 367). 도메인 III 내의 His 잔기 중 하나 이상(몇몇), 바람직하게는 모두가 유지된다(즉, 440, 464, 510, 535). His 464, 510, 535 중 하나 이상(몇몇) 또는 모두가 유지될 수 있다.

알부민의 이황화 결합 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 또는 17개가 폴리펩티드에서 유지되는 것이 바람직하다. 전장 알부민으로부터 유도된 폴리펩티드에 대하여 알부민에 통상 존재하는 모든 이황화 결합이 유지되는 것이 바람직하다. 알부민의 단편으로부터 유도된 폴리펩티드에 대하여, 그 단편에 통상 존재하는 모든 이황화 결합이 유지되는 것이 바람직하다. Cys34(또는 비인간 알부민에서의 등가물)가 유지되는 것이 바람직하다.

본 발명의 모든 양태에 대하여, 용합 파트너 폴리펩티드 및/또는 컨주게이트는 하기 중 하나 이상(몇몇)을 포함할 수 있다: 4-1BB 리간드, 5-나선, 인간 C-C 케모카인, 인간 L105 케모카인, 인간 L105 케모카인 지정 huL105_3., 감마-인터페론에 의해 유도된 모노카인(MIG), 일부 CXCR4B 단백질, 혈소판 기본 단백질(PBP), α1-항-트립신, ACRP-30 상동체; 보체 구성요소 C1q C, 아테노이드-발현 케모카인(ADEC), aFGF; FGF-1, AGF, AGF 단백질, 알부민, 에토포시드, 안지오테닌, 탄저병 백신, 콜랩신에 특이적인 항체, 항-스타틴, 항-TGF 베타 패밀리 항체, 항-트롬빈 III, APM-1; ACRP-30; 과목신, 아포지질단백질 중, 아틸설파타제 B, b57 단백질, BCMA, 베타-트롬보글로불린 단백질(베타-TG), bFGF; FGF2, 혈액 응고 인자, BMP 처리 효소 푸린(Processing Enzyme Furin), BMP-10, BMP-12, BMP-15, BMP-17, BMP-18, BMP-2B, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-9, 골형성 단백질-2, 칼시토닌, 칼파인-10a, 칼파인-10b, 칼파인-10c, 암 백신, 카르복시펩티다제, C-C 케모카인, MCP2, CCR5 변이체, CCR7, CCR7, CD11a Mab, CD137; 4-1BB 수용체 단백질, CD20 Mab, CD27, CD27L, CD30, CD30 리간드, CD33 면역독소, CD40, CD40L, CD52 Mab, 세레부스 단백질, 케모카인 예오탁신., 케모카인 hIL-8, 케모카인

hMCP1, 케모카인 hMCP1a, 케모카인 hMCP1b, 케모카인 hMCP2, 케모카인 hMCP3, 케모카인 hSDF1b, 케모카인 MCP-4, 케모카인 TECK 및 TECK 변이체, 케모카인-유사 단백질 IL-8M1 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 IL-8M10 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 IL-8M3, 케모카인-유사 단백질 IL-8M8 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 IL-8M9 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 PF4-414 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 PF4-426 전장 및 성숙, 케모카인-유사 단백질 PF4-M2 전장 및 성숙, 콜레라 백신, 콘드로모듈린-유사 단백질, C-키트 리간드; SCF; 비만 세포 성장 인자; MGF; 섬유육종-유래 줄기 세포 인자, CNTF 및 그의 단편(예를 들면, CNTFAx15TM(악소카인(Axokine)TM)), 예비(pre) 및 활성형 모두의 응고 인자, 콜라겐, 보체 C5 Mab, 결합 조직 활성화 단백질-III, CTAA16.88 Mab, CTAP-III, CTLA4-Ig, CTLA-8, CXC3, CXC3, CXCR3; CXC 케모카인 수용체 3, 시아노비린-N, 다르베포에틴, 지정된 엑소더스, 지정된 huL105_7., DIL-40, DNase, EDAR, EGF 수용체 Mab, ENA-78, 엔도스타틴, 에오타신, 내피 호중성 백혈구 활성화 단백질-78, EPO 수용체; EPOR, 에리스로포이에틴(EPO) 및 EPO 모방체, 유트로핀, 엑소더스 단백질, 인자 IX, 인자 VII, 인자 VIII, 인자 X 및 인자 XIII, FAS 리간드 억제 단백질(Dcr3), FasL, FasL, FasL, FGF, FGF-12; 섬유모세포 성장 인자 상동성 인자-1, FGF-15, FGF-16, FGF-18, FGF-3; INT-2, FGF-4; 켈로닌, HST-1; HBGF-4, FGF-5, FGF-6; 헤파린 결합 분비 형질전환 인자-2, FGF-8, FGF-9; 신경교세포 활성화 인자, 피브리노겐, flt-1, flt-3 리간드, 난포 자극 호르몬 알파 서브유닛, 난포 자극 호르몬 베타 서브유닛, 폴리트로핀, 프랙탈린, 단편. 근원섬유단백질 트로포닌 I, FSH, 갈락토시다제, 갈락틴-4, G-CSF, GDF-1, 유전자 치료, 신경교종-유래 성장 인자, 글루카곤, 글루카곤-유사 펩티드, 글루코세레브로시다제, 글루코스 옥시다제, 글루코시다제, 글리코텔린-A; 프로게스테론 연관 자궁내막 단백질, GM-CSF, 고나도트로핀, 과립구 주화성 단백질-2(GCP-2), 과립구-대식 세포 콜로니 자극 인자, 성장 호르몬, 성장 관련 종양유전자-알파(GRo-알파), 성장 관련 종양 유전자-베타(GRO-베타), 성장 관련 종양유전자-감마(GRo-감마), hAPO-4; TROY, hCG, B형 간염 표면 항원, B형 간염 백신, HER2 수용체 Mab, 히루딘, HIV gp120, HIV gp41, HIV 억제제 펩티드, HIV 억제제 펩티드, HIV 억제제 펩티드, HIV 프로테아제 억제 펩티드, HIV-1 프로테아제 억제제, HPV 백신, 인간 6CKine 단백질, 인간 Act-2 단백질, 인간 지방세포발생 억제 인자, 인간 B 세포 자극 인자-2 수용체, 인간 베타-케모카인 H1305(MCP-2), 인간 C-C 케모카인 DGWCC, 인간 CC 케모카인 ELC 단백질, 인간 CC 타입 케모카인 인터루킨 C, 인간 CCC3 단백질, 인간 CCF18 케모카인, 인간 CC-타입 케모카인 단백질 지정 SLC(이차 림프 케모카인), 인간 케모카인 베타-8 짧은 형태, 인간 케모카인 C10, 인간 케모카인 CC-2, 인간 케모카인 CC-3, 인간 케모카인 CCR-2, 인간 케모카인 Ckbeta-7, 인간 케모카인 ENA-78, 인간 케모카인 에오타신, 인간 케모카인 GRO 알파, 인간 케모카인 GRO알파, 인간 케모카인 GRO베타, 인간 케모카인 HCC-1, 인간 케모카인 HCC-1, 인간 케모카인 I-309, 인간 케모카인 IP-10, 인간 케모카인 L105_3, 인간 케모카인 L105_7, 인간 케모카인 MIG, 인간 케모카인 MIG-베타 단백질, 인간 케모카인 MIP-1알파, 인간 케모카인 MIP1베타, 인간 케모카인 MIP-3알파, 인간 케모카인 MIP-3베타, 인간 케모카인 PF4, 인간 케모카인 단백질 331D5, 인간 케모카인 단백질 61164, 인간 케모카인 수용체 CXCR3, 인간 케모카인 SDF1알파, 인간 케모카인 SDF1베타, 인간 케모카인 ZSIG-35, 인간 Chr19Kine 단백질, 인간 CKbeta-9, 인간 CKbeta-9, 인간 CX3C 111 아미노산 케모카인, 인간 DNAX 인터루킨-40, 인간 DVic-1 C-C 케모카인, 인간 EDIRF I 단백질 서열, 인간 EDIRF II 단백질 서열, 인간 에오시노사이트 CC 타입 케모카인 에오타신, 인간 호산구-발현 케모카인(EEC), 인간 속근 골격근 트로포닌 C, 인간 속근 골격근 트로포닌 I, 인간 속근 골격근 트로포닌 서브유닛 C, 인간 속근 골격근 트로포닌 서브유닛 I 단백질, 인간 속근 골격근 트로포닌 서브유닛 T, 인간 속근 골격근 트로포닌 T, 인간 태아 비장 발현 케모카인, FSEC, 인간 GM-CSF 수용체, 인간 gro-알파 케모카인, 인간 gro-베타 케모카인, 인간 gro-감마 케모카인, 인간 IL-16 단백질, 인간 IL-1RD10 단백질 서열, 인간 IL-1RD9, 인간 IL-5 수용체 알파 사슬, 인간 IL-6 수용체, 인간 IL-8 수용체 단백질 hIL8RA, 인간 IL-8 수용체 단백질 hIL8RB, 인간 IL-9 수용체 단백질, 인간 IL-9 수용체 단백질 변이체 #3, 인간 IL-9 수용체 단백질 변이체 단편, 인간 IL-9 수용체 단백질 변이체 단편#3, 인간 인터루킨 1 델타, 인간 인터루킨 10, 인간 인터루킨 10, 인간 인터루킨 18, 인간 인터루킨 18 유도체, 인간 인터루킨-1 베타 전구체, 인간 인터루킨-1 베타 전구체., 인간 인터루킨-1 수용체 보조 단백질, 인간 인터루킨-1 수용체 길항제 베타, 인간 인터루킨-1 타입-3 수용체, 인간 인터루킨-10(전구체), 인간 인터루킨-10(전구체), 인간 인터루킨-11 수용체, 인간 인터루킨-12 40 kD 서브유닛, 인간 인터루킨-12 베타-1 수용체, 인간 인터루킨-12 베타-2 수용체, 인간 인터루킨-12 p35 단백질, 인간 인터루킨-12 p40 단백질, 인간 인터루킨-12 수용체, 인간 인터루킨-13 알파-수용체, 인간 인터루킨-13 베타 수용체, 인간 인터루킨-15, 클론 P1에서 나온 인간 인터루킨-15 수용체, 인간 인터루킨-17 수용체, 인간 인터루킨-18 단백질(IL-18), 인간 인터루킨-3, 인간 인터루킨-3 수용체, 인간 인터루킨-3 변이체, 인간 인터루킨-4 수용체, 인간 인터루킨-5, 인간 인터루킨-6, 인간 인터루킨-7, 인간 인터루킨-7., 인간 인터루킨-8(IL-8), 인간 세포 내 IL-1 수용체 길항제, 인간 IP-10 및 HIV-1 gp120 초가변 영역 융합 단백질, 인간 IP-10 및 인간 Muc-1 코어 에피토프(VNT) 융합 단백질, 인간 간 및 활성화 조절 케모카인(LARC), 인간 Lkn-1 전장 및 성숙 단백질, 인간 유방 연관 케모카인(MACK) 단백질 전장 및 성숙, 인간

성숙 케모카인 Ckbeta-7, 인간 성숙 gro-알파, 패혈증을 치료하는데 사용되는 인간 성숙 gro-감마 폴리펩티드, 인간 MCP-3 및 인간 Muc-1 코어 에피토프(VNT) 융합 단백질, 인간 MI10 단백질, 인간 MI1A 단백질, 인간 단핵구 화학유인물질 인자 hMCP-1, 인간 단핵구 화학유인물질 인자 hMCP-3, 인간 단핵구 주화성 프로단백질(MCPP) 서열, 인간 뉴로타틴 케모카인 유사 도메인, 인간 비-ELR CXC 케모카인 H174, 인간 비-ELR CXC 케모카인 IP10, 인간 비-ELR CXC 케모카인 Mig, 인간 PAI-1 돌연변이, IL-16 활성이 있는 인간 단백질, IL-16 활성이 있는 인간 단백질, 인간 이차 림프 케모카인(SLC), 인간 SISD 단백질, 인간 STCP-1, 인간 기질 세포-유래 케모카인, SDF-1, 인간 T 세포 혼합 림프구 반응 발현 케모카인(TMEC), 인간 흥선 및 활성화 조절 사이토카인(TARC), 인간 흥선 발현, 인간 TNF-알파, 인간 TNF-알파, 인간 TNF-베타(LT-알파), 인간 타입 CC 케모카인 에오타신 3 단백질 서열, 인간 타입 II 인터루킨-1 수용체, 인간 야생형 인터루킨-4(hIL-4) 단백질, 인간 ZCHEMO-8 단백질, 인간화 항-VEGF 항체, 및 그의 단편, 인간화 항-VEGF 항체, 및 그의 단편, 히알루로니다제, ICE 10 kD 서브유닛., ICE 20 kD 서브유닛., ICE 22 kD 서브유닛., 이두로네이트-2-설페타제, 이두로니다제, IL-1 알파, IL-1 베타, IL-1 억제제(IL-1i)., IL-1 성숙, IL-10 수용체, IL-11, IL-11, IL-12 p40 서브유닛., IL-13, IL-14, IL-15, IL-15 수용체, IL-17, IL-17 수용체, IL-17 수용체, IL-17 수용체, IL-19, IL-1i 단편, IL-1수용체 길항제, IL-21(TIF), IL-3 함유 융합 단백질., IL-3 돌연변이 단백질, IL-3 변이체, IL-3 변이체, IL-4, IL-4 뮤테인, IL-4 뮤테인 Y124G, IL-4 뮤테인 Y124X, IL-4 뮤테인, IL-5 수용체, IL-6, IL-6 수용체, IL-7 수용체 클론, IL-8 수용체, IL-9 성숙 단백질 변이체(Met117 버전), 플라즈미노젠, 인플루엔자 백신, 인히빈 알파, 인히빈 베타, 인슐린, 인슐린-유사 성장 인자, 인테그린 Mab, 인터-알파 트립신 억제제, 인터-알파 트립신 억제제, 인터페론 감마-유도성 단백질(IP-10), 인터페론(예를 들면, 인터페론 알파 중 및 서브-중, 인터페론 베타 중 및 서브-중, 인터페론 감마 중 및 서브-중), 인터페론(예를 들면, 인터페론 알파 중 및 서브-중, 인터페론 베타 중 및 서브-중, 인터페론 감마 중 및 서브-중), 인터루킨 6, 인터루킨 8(IL-8) 수용체, 인터루킨 8 수용체 B, 인터루킨-1알파, 인터루킨-2 수용체 연관 단백질 p43, 인터루킨-3, 인터루킨-4 뮤테인, 인터루킨-8(IL-8) 단백질., 인터루킨-9, 인터루킨-9(IL-9) 성숙 단백질(Thr117 버전), 인터루킨(예를 들면, IL10, IL11 및 IL2), 인터루킨(예를 들면, IL10, IL11 및 IL2), 일본 뇌염 백신, 칼리크레인 억제제, 케라티노사이트 성장 인자, 쿠니츠 도메인 단백질(예를 들면, 아프로티닌, 아밀로이드 전구체 단백질 및 알부민 융합이 있거나 없는 WO 03/066824호에 기술된 것들), 쿠니츠 도메인 단백질(예를 들면, 아프로티닌, 아밀로이드 전구체 단백질 및 알부민 융합이 있거나 없는 WO 03/066824호에 기술된 것들), LACI, 락토페린, 말기 TGF-베타 결합 단백질 II, 렙틴, 간 발현 케모카인-1(LVEC-1), 간 발현 케모카인-2(LVEC-2), LT-알파, LT-베타, 루테인화 호르몬, 라임 백신, 림포타틴, 대식 세포 유래 케모카인 유사체 MDC(n+1), 대식 세포 유래 케모카인 유사체 MDC-eyfy, 대식 세포 유래 케모카인 유사체 MDC-일, 대식 세포 유래 케모카인, MDC, 대식 세포 유래 케모카인(MDC), 마스핀; 프로테아제 억제제 5, MCP-1 수용체, MCP-1a, MCP-1b, MCP-3, MCP-4 수용체, M-CSF, 흑색종 억제 단백질, 막-결합 단백질, Met117 인간 인터루킨 9, MIP-3 알파, MIP-3 베타, MIP-감마, MIRAP, 변형된 Rantes, 단일클론 항체, MP52, 돌연변이 인터루킨 6 S176R, 근원섬유 수축 단백질 트로포닌 I, 나트륨배설촉진 펩티드, 신경 성장 인자-베타, 신경 성장 인자-베타2, 뉴로필린-1, 뉴로필린-2, 뉴로타틴, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 뉴로트로핀-4a, 뉴로트로핀-4b, 뉴로트로핀-4c, 뉴로트로핀-4d, 중성구 활성화 펩티드-2(NAP-2), NOGO-66 수용체, NOGO-A, NOGO-B, NOGO-C, 신규 베타케모카인 지정 PTEC, N-말단 변형 케모카인 Gro-HEK/hSDF-1알파, N-말단 변형 케모카인 GroHEK/hSDF-1베타., N-말단 변형 케모카인 met-hSDF-1 알파, N-말단 변형 케모카인 met-hSDF-1 베타, OPGL, 골형성 단백질-1; OP-1; BMP-7, 골형성 단백질-2, OX40; ACT-4, OX40L, 옥시토신(뉴로피신 I), 부갑상선 호르몬, 패치드, 패치드-2, PDGF-D, 백일해 독소이드, 뇌하수체 발현 케모카인(PGEC), 태반 성장 인자, 태반 성장 인자-2, 플라즈미노젠 활성화제 억제제-1; PAI-1, 플라즈미노젠 활성화제 억제제-2; PAI-2, 플라즈미노젠 활성화제 억제제-2; PAI-2, 혈소판 유래 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자 Bv-sis, 혈소판 유래 성장 인자 전구체 A, 혈소판 유래 성장 인자 전구체 B, 혈소판 Mab, 혈소판-유래 내피 세포 성장 인자(PD-ECGF), 혈소판-유래 성장 인자 A 사슬, 혈소판-유래 성장 인자 B 사슬, 패혈증을 치료하는데 사용되는 폴리펩티드, 프레프로아포지질단백질 "밀라노" 변이체, 프레프로아포지질단백질 "파리" 변이체, 프레-트롬빈, 영장류 CC 케모카인 "ILINCK", 영장류 CXC 케모카인 "IBICK", 프로인슐린, 프롤락틴, 프롤락틴2, 프로삼티드, 프로테아제 억제제 펩티드, 단백질 C, 단백질 S, 프로트롬빈, 프로유로키나제, RANTES, RANTES 8-68, RANTES 9-68, RANTES 펩티드, RANTES 수용체, 재조합 인터루킨-16, 레지스틴, 레스트릭토신, 레트로바이러스 프로테아제 억제제, 리신, 로타바이러스 백신, RSV Mab, 사포린, 사르신, 분비 및 막통과 폴리펩티드, 분비 및 막통과 폴리펩티드, 혈청 콜린에스테라제, 혈청 단백질(예를 들면, 혈액 응고 인자), 가용성 BMP 수용체 키나제 단백질-3, 가용성 VEGF 수용체, 줄기 세포 억제 인자, 스트라피로코쿠스 백신, 기질 유래 인자-1 알파, 기질 유래 인자-1 베타, 물질 P(타키키닌), T1249 펩티드, T20 펩티드, T4 엔도뉴클레아제, TACI, 탈크, TGF-베타 1, TGF-베타 2, Thr117 인간 인터루킨 9, 트롬빈, 트롬보포이에틴, 트롬보포이에틴 유도제1, 트롬보포이에틴 유도제2, 트롬보포이에틴 유도제3, 트롬보포이에틴

유도체4, 트롬보포이에틴 유도체5, 트롬보포이에틴 유도체6, 트롬보포이에틴 유도체7, 흥선 발현 케모카인 (TECK), 갑상선 자극 호르몬, 티 항-응고제 펩티드, Tim-1 단백질, TNF-알파 전구체, TNF-R, TNF-RII; TNF p75 수용체; 사망 수용체, tPA, 트랜스페린, 형질전환 성장 인자 베타, 트로포닌 펩티드, 절단된 단핵구 주화성 단백질 2(6-76), 절단된 단핵구 주화성 단백질 2(6-76), 절단된 RANTES 단백질(3-68), 중앙 괴사 인자, 요산염 옥시다제, 유로키나제, 바소프레신(뉴로핀 II), VEGF R-3; flt-4, VEGF 수용체; 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, 폰 빌러브란트씨 인자, 야생형 단핵구 주화성 단백질 2, 야생형 단핵구 주화성 단백질 2, ZTGF-베타 9, 대체 항체 스캐폴드, 예를 들어, 안티칼린(들), 아드넥틴(들), 피브리노겐 단편(들), 나노바디, 예를 들어, 카멜리드 나노바디, 인페스틴 및/또는 W001/79271호(특히 페이지 9 및/또는 표 1), W02003/59934호(특히 표 1), W003/060071호(특히 표 1) 또는 W001/079480호(특히 표 1)(각각은 본 명세서에 그들 전문이 참고로 포함된)에 언급된 분자 중 임의의 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역글로불린 또는 면역글로불린-기반 분자 또는 이들 중 어느 하나의 단편(예컨대 스몰 모듈라 이뮤노파마슈티컬(Small Modular ImmunoPharmaceutical)TM("SMIP") 또는 dAb, Fab' 단편, F(ab')₂, scAb, scFv 또는 scFv 단편).

또한, 컨쥬게이트는 다음과 같은 화학치료 약물 중 하나 이상(몇몇)을 포함할 수 있다: 13-cis-레티노산, 2-CdA, 2-클로로테옥시아데노신, 5-아자시티딘, 5-플루오로우라실, 5-FU, 6-머캅토피린, 6-MP, 6-TG, 6-티오구아닌, A, 아브락산, 아큐탄(Accutane)[®], 악티노마이신-D, 아드리아마이신(Adriamycin)[®], 아드루실(Adrucil)[®], 아그릴린(Agrylin)[®], 알라-코트(Ala-Cort)[®], 알테스루킨, 알렘투주맵, ALIMTA, 알리트레티노인, 알카반(Alkaban)-AQ[®], 알케란(Alkeran)[®], 모든 트랜스레틴산, 알파 인터페론, 알트레타민, 아메토프테린, 아미포스틴, 아미노글루테티마이드, 아나그렐리드, 아난드론(Anandron)[®], 아나스트로졸, 아라비도실시토신, Ara-C, 아라네스프(Aranesp)[®], 아레디아(Aredia)[®], 아리미덱스(Arimidex)[®], 아로마신(Aromasin)[®], 아라논(Arranon)[®], 아세닉 트리옥사이드, 아스파라기나제, ATRA, 아바스틴(Avastin)[®], 아자시티딘, BCG, BCNU, 베바시주맵, 벡사로텐, BEXXAR[®], 바이칼루타미드, BiCNU, 블레녹산(Blenoxane)[®], 블레오마이신, 보르테조미, 부설판, 부설렉스(Busulfex)[®], C225, 칼슘 루코보린, 캄페스(Campath)[®], 캄토사르(Camptosar)[®], 캄토테신-11, 카페시타빈, 카라크(carac)TM, 카르보플라틴, 카르무스틴, 카르무스틴 와퍼, 카소덱스(Casodex)[®], CC-5013, CCNU, CDDP, CeeNU, 세루비딘(Cerubidine)[®], 세톡시맵, 클로람부실, 시스플라틴, 시트로보롬 인자, 클라드리빈, 코르티손, 코스메젠(Cosmegen)[®], CPT-11, 사이클로포스파미드, 시타드렌(Cytadren)[®], 시타라빈, 시타라빈 리포조말, 사이토사르-U(Cytosar-U)[®], 사이톡산(Cytoxan)[®], 다카바진, 다코젠, 닥티노마이신, 다르베포에틴 알파, 다사티닙, 다우노마이신, 다우노루비신, 다우노루비신 하이드로클라이드, 다우노루비신 리포조말, 다우녹숨(DaunoXome)[®], 데카드론, 데시타빈, 델타-코르테프(Delta-Cortef)[®], 델타손(Deltasone)[®], 데니루킨 디프티톡스, 데포시트(DepoCyt)TM, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 인산염, 텍사손, 텍스라죽산, DHAD, DIC, 디오텍스, 도세탁셀, 독실(Doxil)[®], 독소루비신, 독소루비신 리포조말, 드록시아(Droxia)TM, DTIC, DTIC-Dome[®], 두랄론(Duralone)[®], 에푸덱스(Efudex)[®], 엘리가드(Eligard)TM, 엘렌스(Ellence)TM, 엘록사틴(Eloxatin)TM, 엘스파르(Elspar)[®], 엠시트(Emcyt)[®], 에피루비신, 에포에틴 알파, 에르비톡스(Erbix)TM, 에를로티닙, 에르위니아 L-아스파라기나제, 에스트라무스틴, 에티올, 에토포포스(Etopophos)[®], 에토포사이드, 에토포사이드 인산염, 유렉신(Eulexin)[®], 에비스타(Evista)[®], 엑세메스탄, 파레스톤(Fareston)[®], 파슬로덱스(Faslodex)[®], 페마라(Femara)[®], 필그라스티뮌, 플록스유리딘, 플루다라(Fludara)[®], 플루다라빈, 플루오로플렉스(Fluoroplex)[®], 플루오로우라실, 플루오로우라실(크림), 플루옥심에스테론, 플루타미드, 폴린산, FUDR[®], 폴베스트란트, G-CSF, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맵-오조가마이신, 겐자르(Gemzar)[®], 글리벡(Gleevec)TM, 글리아델(Gliadel)[®] 와퍼, GM-CSF, 고세렐린, 과립구 콜로니 자극 인자, 과립구 대식 세포 콜로니 자극 인자, 할로테스틴(Halotestin)[®], 허셉틴(Herceptin)[®], 헥사드롤, 헥살렌(Hexalen)[®], 헥사메틸멜라민, HMM, 하이캄틴(Hycamtin)[®], 하이드레아(Hydrea)[®], 하이드로코르티 아세테이트(Hydrocort Acetate)[®], 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 나트륨 인산염, 하이드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 하이드

로코톤 인산염, 하이드록시우레아, 이브리투모맵, 이브리투모맵 튜세탄, 이다마이신(Idamycin)[®], 아이다루비신, 아이펙스(Ifex)[®], IFN-알파, 아이포스파미드, IL-11, IL-2, 이마티닙 메실레이트, 이미다졸 카복사미드, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2b(PEG 컨주게이트), 인터루킨-2, 인터루킨-11, 인트론 A(Intron A)[®](인터페론 알파-2b), 이레사(Iressa)[®], 이리노테칸, 이소트레티노인, 키드롤라아제(Kidrolase)[®], 라나코르트(Lanacort)[®], 라파티닙, L-아스파라기나제, LCR, 레날리도마이드, 레트로졸, 루코보린, 루케란, 루킨(Leukine)[™], 루프롤라이드, 루로크리스틴, 루스타틴(Leustatin)[™], 리포조말 아라-C, 리퀴드 프레드(Liquid Pred)[®], 로무스틴, L-PAM, L-사르콜리신, 루프론(Lupron)[®], 루프론 데포(Lupron Depot)[®], M, 마툴란(Matulane)[®], 막시텍스, 메클로르에타민, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 메드랄론(Medralone)[®], 메드롤(Medrol)[®], 메가스(Megace)[®], 메게스트롤, 메게스트롤 에스테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메스나, 메스넥스(Mesnex)[™], 메토티렉세이트, 메토티렉세이트 나트륨, 메틸프레드니솔론, 메티코르텐(Meticorten)[®], 미토마이신, 미토마이신-C, 미톡산트론, M-프레드니솔(M-Prednisol)[®], MTC, MTX, 머스타르겐(Mustargen)[®], 머스틴, 무타마이신(Mutamycin)[®], 밀레란(Myleran)[®], 마이로셀(Mylocel)[™], 마이로타르그(MyLOTarg)[®], 나벨빈(Navelbine)[®], 넬라라빈, 네오사르(Neosar)[®], 놀라스타(Neulasta)[™], 뉴메가(Neumega)[®], 뉴포젠(Neupogen)[®], 넥사바르(Nexavar)[®], 닐란드론(Nilandron)[®], 닐루타미드, 니펜트(Nipent)[®], 질소 머스타드, 노발덱스(Novaldex)[®], 노반트론(Novantrone)[®], 옥트레오티드, 옥트레오티드 아세테이트, 온코스파(Oncospar)[®], 온코빈(Oncovin)[®], 온탁(Ontak)[®], 온잘(Onxal)[™], 오프레벨킨, 오라프레드(Orapred)[®], 오라손(Orasone)[®], 옥살리플라틴, 탁솔 또는 탁솔 유도체, 예를 들어, 파클리탁셀, 파클리탁셀 단백질-결합, 파미드로네이트, 파니투무맵, 판레틴(Panretin)[®], 파라플라틴(Paraplatin)[®], 페디아프레드(Pediapred)[®], PEG 인터페론, 페가스파르가제, 페그필그라스티, PEG-INTRON[™], PEG-L-아스파라기나제, PEMETREXED, 펜토스타틴, 페닐알라닌 머스타드, 플라티놀(Platinol)[®], 플라티놀-AQ[®], 프레드니솔론, 프레드니손, 프렐론(Prelone)[®], 프로카르바진, PROCIT[®], 프로루킨(Proleukin)[®], 프롤리페프로스판 20 카무스틴 이식장, 퓨린톨(Purinethol)[®], R, 랄록시펜, 레블리미드(Revlimid)[®], 류마트렉스(Rheumatrex)[®], 리툭산(Rituxan)[®], 리툭시맵, 로페론-A(Roferon-A)[®](인터페론 알파-2a), 루벡스(Rubex)[®], 루비도마이신 하이드로클로라이드, 산도스타틴(Sandostatin)[®], 산도스타틴 LAR[®], 사그라모스팀, 솔루-코르테프(Solu-Cortef)[®], 솔루-메드롤(Solu-Medrol)[®], 소라페닙, SPRYCEL[™], STI-571, 스트렙토조신, SU11248, 수니티닙, 수텐트(Sutent)[®], 타목시펜, 타르세바(Tarceva)[®], 타르그레틴(Targretin)[®], 탁솔(Taxol)[®], 탁소테르(Taxotere)[®], 테모다르(Temodar)[®], 테모졸로마이드, 테니포사이드, TESPA, 탈리도마이드, 탈로미드(Thalomid)[®], 테라시스(TheraCys)[®], 티오구아닌, 티오구아닌 타블로이드(Tabloid)[®], 티오포스포아미드, 티오플렉스(Thioplex)[®], 티오테파, TICE[®], 토포사르(Toposar)[®], 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맵, 트라스투주맵, 트레티노인, 트렉살(Trexall)[™], 트리세녹스(Trisenox)[®], TSPA, TYKERB[®], VCR, 벡티빅스(Vectibix)[™], 벨반(Velban)[®], 벨케이드(Velcade)[®], 베페시드(VePesid)[®], 베사노이드(Vesanoid)[®], 비아듀르(Viadur)[™], 비다자(Vidaza)[®], 빈블라스틴, 빈블라스틴 설페이트, 빈카사르 Pfs(Vincasar Pfs)[®], 빈크리스틴, 비노렐빈, 비노렐빈 타르테이트, VLB, VM-26, 보리노스탯, VP-16, 부몬(Vumon)[®], 젤로다(Xeloda)[®], 자노사르(Zanosar)[®], 제바린(Zevalin)[™], 지네카르드(Zinecard)[®], 졸라덱스(Zoladex)[®], 졸레드론산, 졸린자, 조메타(Zometa)[®]; 방사선약물, 예를 들어, 탄소-11, 탄소-14, 크롬-51, 코발트-57, 코발트-58, 에르븀-169, 붐소-18, 갈륨-67, 금-198, 인듐-111, 인듐-113m, 요오드-123, 요오드-125, 요오드-131, 철-59, 크립톤-81m, 질소-13, 산소-15, 인-32, 레늄-186, 루비듐-82, 사마륨-153, 셀레늄-75, 스트론튬-89, 테크네튬-99m, 탈륨-201, 3중 수소, 크세논-127, 크세논-133, 이트륨-90; 영상화제, 예를 들어, 가돌리늄, 자철석, 망간, 테크네튬, I125, I131, P32, TI201, 이오파미돌, PET-FDG.

본 발명에 따른 나노입자, 회합물 또는 조성물로의 포함을 위한 추가의 융합 파트너, 컨주게이션 파트너 및/또

는 분자는 다음을 포함한다: 말단 비대증 약물, 예를 들어, 소마툴린, 란레오티드, 옥트레오티드, 산도스타틴; 항혈전제, 예를 들어, 비발리루딘, 안지오맥스, 달테파린, 프라그민, 에녹사파린, 로베녹스, 드로트레코진 알파 (예를 들어, 활성형), 자이그리스(Xigris), 헤파린; 보조 생식 치료 화합물, 예를 들어, 융모성성선자극호르몬, 오비드렐(Ovidrel), 난포자극호르몬, 알파/베타; 효소, 예를 들어, 히알루로니다제, 하이레넥스(Hylenex); 당뇨병 약물, 예를 들어, 액세나티드, 바이에타(Byetta), 글루카곤, 인슐린, 리라글루티드, 알비글루티드 (albiglutide), GLP-1 효능제(agonist), 엑센딘 또는 엑센딘 유사체; 진단에 유용한 화합물, 예를 들어, 프로티렐린, 타이렐(Thyrel) TRH 타이피논(Thypinone), 세크레틴(예를 들어, 합성 인간), 키르호스팀(Chirhostim), 티로트로핀(예를 들어, 알파), 타이로젠(Thyrogen)의 적혈구생성 약물, 예를 들어, 다르베포에틴 알파 (Darbepoetin alfa), 아라네스프(Aranesp), 에포에틴 알파(Epoetin alfa), 에포젠(Epogen), 에프렉스(Eprex), 유전자 결함 치료용 약물, 예를 들어, 페가데마제, 성장 부전(growth failure)의 치료용 약물, 예를 들어, 아다젠(Adagen), 메카세르민, 린파베이트, 남성 섬유증의 치료용 약물, 예를 들어, 도르나세 알파(Dornase alfa), 풀모자임(Pulmozyme), 대사 장애의 치료용 약물, 예를 들어, 아갈시다제 베타(Agalsidase beta), 파브라자임 (Fabrazyme), 알글루코시다제 알파, 마이오자임(Myozyme), 라로니다제(Laronidase), 알두라자임(Aldurazyme), 병변내 생식기 사마귀(genital wart intralesional)의 치료용 약물, 예를 들어, 인터페론 알파-n3, 알페론 N(Alferon N), 육아종병의 치료용 약물, 예를 들어, 인터페론 감마-1b, 악트이문(Actimmune); 성장 부전의 치료 용 약물, 예를 들어, 페그비소만트(pegvisomant), 소마버트(Somavert), 소마트로핀, 제노트로핀(Genotropin), 누트로핀(Nutropin), 휴마트로프(Humatrope), 세로스팀(Serostim), 프로트로핀(Protropin); 심부전의 치료용 약물, 예를 들어, 네시리티드, 나트레코르(Natrecor); 혈우병의 치료용 약물, 예를 들어, 응고 인자, 예를 들어, 인자 VIII, 헬릭세이트(Helixate) FS, 코게네이트(Kogenate) FS, 인자 IX, 베네픽스(BeneFIX), 인자 VIIa, 노보세벤(Novoseven), 데스모프레신, 스티메이트(Stimate), DDAVP; 조혈 약물, 예를 들어, 필그라스팀 (Filgrastim)(G-CSF), 뉴포젠(Neupogen), 오프렐베킨(Oprelvekin), 뉴메가(Neumega), 페그필그라스팀 (Pegfilgrastim), 뉴라스타(Neulasta), 사르그라마스팀(Sargramostim), 류킨(Leukine); C형 간염의 치료용 약 물, 예를 들어, 인터페론 알파-2a, 로페론 A(Roferon A), 인터페론 알파-2b, 인트론 A(Intron A), 인터페론 알 파콘-1, 인페르젠(Infergen), 페긴테르페론 알파-2a(Peginterferon alfa-2a), 페가시스(Pegasys), 페긴테르페 론 알파-2b, PEG-인트론; HIV의 치료용 약물, 예를 들어, 엔푸버타이드(enfuvirtide), 푸제온(Fuzeon); Fab, 예를 들어, Fab(항트롬빈), 아브식시맵(Abciximab), 레오프로(ReoPro); 모노클로날 항체, 예를 들어, 다클리주 맵(Daclizumab), 제나팍스(Zenapax); 항바이러스 모노클로날 항체, 예를 들어, 팔리비주맵(Palivizumab), 사이 나지스(Synagis); 천식의 치료용 모노클로날 항체, 예를 들어, 오말리주맵(Omalizumab), 졸레이(Xolair); 진단 영상화에 사용하기 위한 모노클로날 항체, 예를 들어, 아르시투모맵(Arcitumomab), CEA-Scan, 카프로맵 펜데티 드(Capromab Pendetide), 프로스타신트(ProstaScint), 사투모맵 펜데티드(Satumomab Pendetide), 온코신트 (OncoScint) CR/OV, 진단 영상화에 사용하기 위한 Fab, 예를 들어, 노페투모맵(Nofetumomab), 베르루마 (Verluma); 면역 억제 모노클로날 항체, 예를 들어, 바실릭시맵(Basiliximab), 시물렉트(Simulect), 무로모넵 (Muromonab)-CD3, 오르토클론(Orthoclone) OKT3; 악성종양의 치료용 모노클로날 항체, 예를 들어, 알렘투주맵 (Alemtuzumab), 캄파트(Campath), 이브리투모맵 티옥세탄(Ibritumomab tiuxetan), 제발린(Zevalin), 리툽시맵 (Rituximab), 리툽산(Rituxan), 트라스투주맵(Trastuzumab), 헤르셉틴(Herceptin); 류마티스 관절염(RA)의 치 료용 모노클로날 항체, 예를 들어, 아달리무맵(Adalimumab), 휴미라(Humira), 인플릭시맵(Infliximab), 레미케 이드(Remicade); 방사성-면역치료제로서 사용하기 위한 모노클로날 항체, 예를 들어, 토시투모맵(Tositumomab) 및 요오드 I¹³¹, 토시투모맵, 벅사르(Bexsar); 황반변성의 치료용 약물, 예를 들어, 페가프타닙(pegaptanib), 마 쿠젠(Macugen); 악성종양의 치료용 약물, 예를 들어, 알데스류킨(Aldesleukin), 프로류킨(Proleukin), 인터류 킨-2, 아스파라기나제(Asparaginase), 엘스파르(Elspar), 라스부리카제(Rasburicase), 엘리테크(Elitek), 데니 류킨 디프티톡스(Denileukin diftitox), 온타크(Ontak), 페가스파르가제(Pegaspargase), 온카스파르 (Oncaspar), 고세렐린(goserelin), 류프롤리드(leuprolide); 다발성 경화증(MS)의 치료용 약물, 예를 들어, 글 라티라머 아세테이트(Glatiramer acetate)(예를 들어, 코폴리머-1), 코팍손(Copaxone), 인터페론 베타-1a, 아 보넥스(Avonex), 인터페론 베타-1a, 레비프(Rebif), 인터페론 베타-1b, 베타세론(Betaseron); 점막염의 치료용 약물, 예를 들어, 팔리페르민(palifermin), 케피반스(Kepivance); 근육긴장이상의 치료용 약물, 예를 들어, 뉴 로톡신, A형 보툴리눔 독소(Botulinum Toxin Type A), 보톡스(BOTOX), 보톡스 코스메틱(BOTOX Cosmetic), B형 보툴리눔 독소, 마이오블록(MYOBLLOC); 골다공증의 치료용 약물, 예를 들어, 테리파라티드(teriparatide), 포르 테오(Forteo); 건선의 치료용 약물, 예를 들어, 알레파셉트(Alefacept), 아메비브(Amevive); RA의 치료용 약물, 예를 들어, 아바타셉트(abatacept), 오렌시아(Orencia), 아나킨라(Anakinra), 키네레트(Kineret), 에타 너셉트(Etanercept), 엔브렐(Enbrel); 혈전용해제, 예를 들어, 알테플라세(Alteplase), 악티바제(Activase),

재조합 조직 플라스미노겐 활성화제(rtPA), 아니스트레플라제(Anistreplase), 에미나제(Eminase), 레테플라제(Reteplase), 레타바제(Retavase), 스트렙토키나제(Streptokinase), 스트렙타제(Streptase), 테네크테플라제(Tenecteplase), TNKase(테네크테플라제), 유로키나제(Urokinase), 아보키나제(Abbokinase), 킨라이틱(Kinlytic); 골다공증의 치료용 약물, 예를 들어, 칼시토닌(예를 들어, 연어), 미아칼신(Miacalcin), 포르티칼(Fortical), 피부 궤양의 치료용 약물, 예를 들어, 베카플레르민(Becaplermin), 레그라넥스(Regranex), 콜라게나제(Collagenase), 산틸(Santyl).

이러한 폴리펩티드 및 화합물은 진단 모이어티, 치료 모이어티, 예방 모이어티 또는 유익한 모이어티로 지칭될 수 있다.

바람직하게는 융합 파트너 및/또는 컨쥬게이션 파트너는 알부민, 그의 변이체 또는 단편이 아니다.

하나 이상의(몇몇의) 치료 또는 예방 폴리펩티드는 알부민의 N-말단, C-말단에 융합되거나, 알부민 구조 내의 루프에 삽입되거나, 또는 그들의 임의의 조합일 수 있다. 융합 폴리펩티드의 각종 성분을 분리하는 링커 서열을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

알부민 또는 그의 단편의 융합에 관한 교시는 당업계에 공지되어 있으며, 해당 분야의 숙련자는 이러한 교시가 또한 본 발명에 적용될 수 있음을 인식할 것이다. 또한, WO 2001/79271A호 및 WO 2003/59934호(본 명세서에 참조로 포함)는 알부민 또는 그의 단편에 융합될 수 있는 치료 및 예방 폴리펩티드의 예를 포함하며, 이들 예도 또한 본 발명에 적용된다.

본 발명은 하기의 실시예에 의해 추가로 기재되며, 이는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

실시예 1: HSA 류데인 발현 플라스미드의 제조.

HSA 변이체를 예를 들어, 문헌[Sambrook, J. and D.W. Russell, 2001 (Molecular Cloning: a laboratory manual, 3rd ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y)]에 기술된 바와 같이 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 발현시켰다.

K573P 발현 플라스미드의 작제는 W02011/051489호(본 명세서에 참조로 포함)에 기술되어 있다. 나머지 발현 플라스미드의 작제는 W02012/150319호(PCT/EP12/058206, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술된 바와 같이 수행하였다. 변이체 HSA T83K, HSA E82A, HSA E82D, HSA P110G, HSA L112F 및 HSA T83N/N111E를 W02012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)의 실시예 6, 방법 2에 기술된 바와 같이 생성하였다. K573P 치환을 포함하는 조합 돌연변이체를 "Production of combination mutants with K573P"(W0 2012/150319호(PCT/EP12/058206호))에 기술된 바와 같이 생성하였으며, 여기서, 필요한 단편을 적절하게 분해된 pDB4852로 삽입하였다(W0 2012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술된 바와 같음). T83N/N111E, T83K, E82A, E82D, P110G 및 L112F를 포함하는 단편을 지정된 제한 부위를 통하여 합성 작제물로부터 제거하였다(표 1). T83N 치환을 포함하는 단편을 pDB4874(W02012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술됨)로부터 제거하였다. HSA 변이체를 암호화하는 폴리뉴클레오티드와 플라스미드 pDB3964/pDB4852의 라이게이션에 의해, 플라스미드를 생성하였으며, 이를 사용하여 요망되는 돌연변이체를 발현시켰다(표 1). 모든 플라스미드를 시퀀싱하여, HSA 서열이 오직 요망되는 위치(들)에서만 돌연변이된 것을 확인하였다.

HSA T83N, HSA N111E 및 HSA N111E/K573P의 작제는 W02012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술된 바와 같이 이루어졌다.

사카로마이세스 세레비지에의 형질전환을 숙주 균주가 4 카피의 PDI가 게놈 내로 통합된 사카로마이세스 세레비지에 DYB7(문헌[Payne *et al* (2008) Applied and Environmental Microbiology Vol. 74(24): 7759-7766])인 것을 제외하고, W02011/051489호에 기술된 24시간 스톡킹(stocking) 방법을 사용하여, W02012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[표 1]

HSA 유전형 발현 플라스미드의 작제.

변이체	제한 효소	분해된 크기(kb)	단편	플라스미드	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

실시예 2: FcRn에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성의 SPR 분석

SPR 분석을 WO 2012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 기술된 바와 같이 수행하였다.

변이체는 각각이 하기로부터 선택되는 하나의 점 돌연변이를 갖는 알부민(SEQ ID NO: 2)이었다: 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 및 V576F.

먼저, 변이체를 SPR에 의해 분석하여, shFcRn에 대한 그들의 결합 반응(RU)을 결정하였다. 야생형 알부민의 결합 반응보다 20% 더 높거나 낮은 결합 반응을 보이는 변이체만을 분석하여, KD를 확인하였다(하기 표 2). 야생형 HSA 및 돌연변이 K573P가 있는 HSA를 대조군으로서 사용하였다.

[표 2]

shFcRn에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성

분자	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

* 5회의 반복의 평균, 이에 따라 Ka 및 Kd 데이터는 제공하지 않음

야생형 HSA보다 더 낮은 KD가 있는 변이체는 shFcRn에 대한 결합 친화성이 더 높다. 역으로, 야생형 HSA보다 더 높은 KD를 갖는 변이체는 shFcRn에 대한 결합 친화성이 더 낮다.

위치 108 및 111에 대한 데이터는 FcRn과의 상호작용에서의 위치 105 내지 120을 포함하는 루프의 포함을 뒷받침하며, 이에 따라, 이러한 루프 내의 임의의 위치에서의 변경이 FcRn에 대한 알부민의 결합 친화성을 조절할 것이다.

실시예 3. FcRn에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성의 SPR 분석

각각이 하기로부터 선택되는 하나의 점 돌연변이를 갖는 알부민(SEQ ID NO: 2)인 변이체를 상기 기술된 바와 같이 제조하였다: N111D, N111G, N111H, N111D/K573P, N111G/K573P, N111H/K573P, E505Q, E425A, T527M, E505Q/K573P, E425A/K573P 및 T527M/K573P.

[표 3]

shFcRn-HIS에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성

분자	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

* 8회의 평균 및 표준 편차 ** 5회의 평균 및 표준 편차.

야생형 HSA보다 더 낮은 KD를 갖는 변이체는 shFcRn에 대한 결합 친화성이 더 높다. 역으로, 야생형 HSA보다 더 높은 KD를 갖는 변이체는 shFcRn에 대한 결합 친화성이 더 낮다.

K573P를 포함하는 변이체에 대한 데이터는, 오직 K573P 치환과 일치하는 친화성의 증가를 생성한다.

실시예 4. FcRn에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성의 SPR 분석

각각이 하기로부터 선택되는 하나의 점 돌연변이를 갖는 알부민(SEQ ID NO: 2)인 변이체를 상기 기술된 바와 같이 제조하였다: N111R, N111Q, N111E, N111R/K573P, N111Q/K573P, N111E/K573P, N109D, N109E, N109Q, N109R, N109K, N109H, N109G, D108E, T83N, L575F 및 K534V/K573P.

[표 4a]

shFcRn-HIS에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성

분자	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

* 11회의 평균 및 표준 편차 ** 5회의 평균 및 표준 편차.

[표 4b]

분자	SEQ ID NO:	K _a (10 ³ /Ms)		K _d (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

* 8회의 평균 및 표준 편차 ** 5회의 평균 및 표준 편차.

데이터는 FcRn에 대한 HSA의 결합에서 108 내지 111 루프에 대한 역할을 보여주며, 감소된 결합 친화성이 D108A 및 N111K 변이체에서 관찰된다(표 2). 위치 111에서의 추가의 돌연변이는, 야생형 HSA와 비교하여, N111K 변이체에 대하여 관찰되는 감소된 친화성으로부터, FcRn에 대한 증가된 친화성을 나타내는 N111E 변이체까지 다양한 결합 친화성을 보여주었다(표 4). 변이체 N111Q/K573P(도 5, SEQ ID NO: 74)는 야생형 HSA에 비하여 더 증가된 반응 및 야생형 HSA에 비하여 더 느린 해리를 갖는 결합 곡선을 보여주며, 이는 K573P 치환과 일치한다. FcRn과 HSA의 루프 영역 108 내지 112의 상대적 위치(도 6)는 이러한 영역이 실시예 2에서 예측된 바와 같이 FcRn 결합에 기여하는 능력을 가짐을 시사한다. 도 5 및 6에 관한 추가의 상세사항은 WO 2012/150319호(PCT/EP12/058206호, 본 명세서에 참조로 포함)에 제공되어 있다.

잔기 78 내지 88을 포함하는 도메인 I(도메인 1)의 인접 루프 영역의 상대 위치(도 6)는 이러한 영역이 FcRn 결합에 기여하는 능력을 가짐을 시사한다. 이는 T83N 변이체가 야생형 HSA에 비하여 더 증가된 FcRn에 대한 친화성을 보이는 관찰에 의해 뒷받침된다(표 4).

인접 잔기, 특히, E82, P110 및 L112의 돌연변이(도 6)가 FcRn에 대한 HSA의 결합 친화성을 변경시키는 것으로 예측될 것이다.

실시예 5: FcRn에 대한 알부민 변이체의 결합 친화성의 SPR 분석

SPR 분석을 비아코어 3000 기기(지이 헬스케어(GE Healthcare))에서 수행하였다. 제조처의 지시에 따라 지이 헬스케어 아민 커플링 화학물질을 사용하여 shFcRn이 커플링된 CM5 칩(진아트(GeneArt) 1177525)에서 고정화를 수행하였다. shFcRn-HIS(베타-2-마이크로글로불린의 C-말단에 6-His 테일(tail)이 있는 shFcRn)의 고정 수준은 약 1200RU였으며, 아세트산나트륨 pH4.5 중 20μg/ml shFcRn을 주입함으로써 달성된다. 25℃에서 하룻밤 일정한 유동(5μl/분)의 런닝 완충제 - 이염기성/일염기성 인산염 완충제 pH5.5로 안정화되게 하였다. 리간드 안정화 후에, 칩 표면을, 30μl/분으로 45μl 이염기성/일염기성 인산염 완충제를 3회 주입하고, 각 주입 사이에 HBS_EP(0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl, 3mM EDTA, 0.005% 계면활성제 P20, pH 7.4)(지이 헬스케어) 재생 단계(12초)를 행하여, 칩 표면을 컨디셔닝하였다. 이어서, 30μl/분으로 45μl 양성 대조군을 3회 주입하고, 12초 재생 펄스를 행함으로써 활성에 대하여 표면을 점검하였다.

pH 5.5 결합 분석: 결합 데이터에 대한 센서그램을 30μl/분으로 pH 5.5 런닝 완충제 중의 20 μM의 피분석물(pH 5.5 완충제 중에 희석) 45μl를 2벌로 주입함으로써 획득하였다. 주입 후 12초 재생 펄스를 2회 수행하여, 기준선을 복구시켰다(HBS-EP pH 7.4; 50μl/분으로 10μl). 이어서, 참조물질을 제하고, 비아이밸류에이션 소프트웨어 4.1을 사용하여 결합 분석 데이터를 획득하였다.

pH 5.5 반응속도(kinetic) 분석: 반응속도 분석에 대한 센서그램을 주입후 90초 지연(반응속도 모델링에 대하여 순조로운 해리를 가능하게 함)과 함께, 30μl/분으로, pH 5.5 런닝 완충제 중 5가지 농도, 20 μM, 4 μM, 0.8 μM, 0.16 μM 및 0.032 μM의 피분석물 45μl를 주입함으로써 획득하였다. 주입후 2회의 12초 재생 펄스를 수행하여, 기준선을 복구하였다(HBS-EP pH 7.4; 50μl/분에서 10μl). 분석을 2개의 개별 경우에서 수행하였다. 이어서, 참조 셀 값을 제하고, 비아이밸류에이션 소프트웨어 4.1을 사용하여 반응속도 데이터를 획득하고, KD 값을 확인하였다.

SPR을 사용하여, FcRn에 대한 변이체의 결합 반응을 확인하였으며, 결과는 표 5a 및 표 5b에 나타나 있다.

[표 5a]

분자	SEQ ID NO	결합 반응(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

나타낸 값은 2회의 시행의 평균임.

[표 5b]

분자	SEQ ID NO	결합 반응(RU)
WT rHSA	2	148
HSA K573P	3	181
HSA T83N/N111E	32	167

나타낸 값은 2회의 시행의 평균임.

KD 분석을 변이체에서 수행하여, HSA-K573-FcRn 결합 친화성에 대한 변이체-FcRn 결합 친화성을 평가하였다. 결과는 표 6에 나타나 있다. 추가의 분석을 수행하여, 결합 친화성을 계산하였다(표 7).

[표 6]

분자	SEQ ID NO:	KD (μ M)	결합 친화성(HSA 야생형에 비한 배수 차이)
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

[표 7]

분자	SEQ ID NO:	Ka (1/MS)	Kd (1/s)	KD (μM)	평균 KD (μM)	HSA 야생형에 비한 배수 차이
WT rHSA	2	0.63 x10 ⁴	0.0133	2.11	1.97	-
		0.78 x10 ⁴	0.0141	1.83		
HSA K573P	3	0.81 x10 ⁴	1.32 x10 ⁻³	0.162	0.20	9.9
		0.74 x10 ⁴	1.77 x10 ⁻³	0.238		
HSA T83N/N111E/K573P	33	2.28 x10 ⁴	1.16 x10 ⁻³	0.051	0.061	32.3
		2.28 x10 ⁴	1.59 x10 ⁻³	0.070		
HSA T83N/K573P	34	1.55 x10 ⁴	1.3 x10 ⁻³	0.084	0.12	16.4
		1.22 x10 ⁴	1.84 x10 ⁻³	0.15		

테이터는 HSA T83N/N111E/K573P 및 HSA T83N/K573P가 야생형 HSA에 비하여 높은 FcRn 결합 친화성을 갖는 것을 보여준다. HSA E82A 및 HSA L112F는 둘 모두 FcRn에 대한 야생형 HSA의 것에 비하여 향상된 FcRn에 대한 결합을 보이며, 이는 HSA(SEQ ID NO: 2)의 아미노산 78 내지 88 및 HSA(SEQ ID NO: 2)의 아미노산 105 내지 120을 포함하는 루프가 FcRn에 대한 HSA의 결합에 수반되는 것을 뒷받침한다.

위치 L112 또는 T83에서 단일의 돌연변이를 갖는 HSA는 서로 유사한 FcRn 결합 친화성을 보인다. 그러나, L112 및 K573의 이중 돌연변이는 T83 및 K573의 이중 돌연변이보다 더 강한 FcRn에 대한 결합 친화성을 갖는다.

[표 8]

분자	SEQ ID NO:	Ka (10 ³ /MS)	Kd (10 ³ /s)	KD (μM)	평균 KD (μM)
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	

표 8의 테이터는 HSA-E82D가 야생형 알부민에 비하여 낮은 FcRn 결합 친화성을 가지며, HSA-K573P가 야생형 알부민에 비하여 높은 FcRn 결합을 갖는 것을 보여준다. 그러나, 이중 돌연변이 HSA-E82D/K573P는 HSA-K573P와 동일한 FcRn 결합 친화성을 보여주며, 다시 말하면, E82D 치환의 포함은 FcRn 결합에 불리하게 영향을 미치지 않는다.

본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명은 본 명세서에 개시된 특정 양태가 본 발명의 몇몇 양태를 예시하고자 하는 것이기 때문에, 이들 양태에 의해 범주가 제한되지 않을 것이다. 임의의 동등한 양태가 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 실제로, 본 명세서에 나타내고 기재된 변형에 더하여, 본 발명의 다양한 변형은 상기 설명으로부터 해당 분야의 숙련자에게 명백해질 것이다. 또한, 이러한 변형은 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다. 상충하는 경우, 정의를 포함하는 본 개시내용이 좌우할 것이다.

도면

도면1a

Hu_1_2_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEEHFKALVLIAPAOYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAB
Hu_1_3	1	DAHKSEVAHRFKDLGEEHFKALVLIAPAOYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAB
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	1	DTHKSEVAHRFKDLGEEHFKALVLIAPAFSQYLQCCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAB
랫트	1	BAHKSEIAHRFKDLGEOHFKGLVLIAPAFSQYLQCCPFEEHKLVOEVTDFAKTCVADESAB
마우스	1	BAHKSEIAHRFNLDLGECHFKGLVLIAPAFSQYLQCCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAB
Hu_1_2_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVRPEV
Hu_1_3	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVRPEV
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	61	NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVRPEV
랫트	61	NCDKSLHTLFGDKLCATPKLRDNYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVRPEV
마우스	61	NCDKSLHTLFGDKLCATPNLRENYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPPLRVRPEV
Hu_1_2_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEVARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP
Hu_1_3	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEVARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP
Hu_2_3	1	-----
Mac_mul	121	DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEVARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTCCQAADKAACLLP
랫트	121	EAMCTSEFQENPTSFIGHYLHEVARRHPYFYAPELLFYAEKYNEVLTOCCTESDKAACLTTP
마우스	121	EAMCTSEKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLFYAEQYNEILTOCCAEADKESCLTTP
Hu_1_2_3	181	KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
Hu_1_3	181	KLDELREDEGKASSA-----
Hu_2_3	1	--DELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
Mac_mul	181	KLDELREDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFAKAWAVARLSQRFPAEFAEVSKLVTDLT
랫트	181	KLDVAVKEKALVAAVRQRMKCSSMORFGERAFAKAWAVARMSQRFENAEFAEITKLATDLTK
마우스	181	KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMOKFGERAFAKAWAVARLSQTFENAEFAEITKLATDLTK
Hu_1_2_3	241	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCCKPILLEKSHCAEVENDEMPA
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	59	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCCKPILLEKSHCAEVENDEMPA
Mac_mul	241	VHTECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQDSISSKLKECCCKPILLEKSHCAEVENDEMPA
랫트	241	VNKECCHGDLLECADDRAEELAKYMCENQATISSKLQACCDKPFVLOKSOCLAEIEHDNTPA
마우스	241	VNKECCHGDLLECADDRAEELAKYMCENQATISSKLQTCDDKPLKKAHCLSEVEHDTMPA
Hu_1_2_3	301	DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVMLLLRLAKTYETILEKC
Hu_1_3	195	-----
Hu_2_3	119	DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVMLLLRLAKTYETILEKC
Mac_mul	301	DLPSLAADYVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVMLLLRLAKTYEATILEKC
랫트	301	DLPSLAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKTYEATILEKC
마우스	301	DLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKTYEATILEKC
Hu_1_2_3	361	CAAADPHECYAKVFDEEKPLVEEPQNLKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Hu_1_3	195	-----VEEPQNLKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Hu_2_3	179	CAAADPHECYAKVFDEEKPLVEEPQNLKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
Mac_mul	361	CAAADPHECYAKVFDEFQPLVEEPQNLKQNCSELFQELGEYKFQNALLVRYTKKVPQVST
랫트	361	CAEGDBPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLKTNCELLEYELGEYGFQNALLVRYTKKVPQVST
마우스	361	CAEABBPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLKTNCELLEYELGEYGFQNALLVRYTKKVPQVST

도면2a

인간	1	-----DA-HKSEIAHREKDLGGEENFKA
마우스	1	-----EA-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
양	1	-----DT-HKSEIAHREKDLGGEENFOG
토끼	1	-----EA-HKSEIAHREKDLGGECHFIG
염소	1	-----DT-HKSEIAHREKDLGGEENFOG
침팬지	1	MNESSCCSTSLPAGVSVLDSGHSSSSAYSRGV--FRRDA-HKSEIAHREKDLGGEENFKA
마카르	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
헬스터	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDA-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
기니피그	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDA-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
랫트	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDA-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
소	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
말	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--IRRDT-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
당나귀	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--IRRDT-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
개	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--VRRDA-YKSEIAHREKDLGGECHFKG
닭	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-HKSEIAHREKDLGGECHFKG
돼지	1	-----MKWVTFISLLFLFSSAYSRGV--FRRDT-YKSEIAHREKDLGGECHFKG

↑
(D1- 시작)

인간	22	LVLIAFAQYLOQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
마우스	22	LVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPNLR
양	22	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESHACCDKSLHTLFGDELCKVATLR
토끼	22	LVLITFSQYLQKCFYEEHAKLVKEVTDIAKACVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPSLR
염소	22	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESHACCDKSLHTLFGDELCKVATLR
침팬지	58	LVLIAFAQYLOQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
마카르	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
헬스터	46	LVLIAFSQYLQKCFYEEHAKLVNEVTDFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPTLR
기니피그	46	LVLITFSQYLQKCFYEEHAKLVNEVTDFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPSLR
랫트	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPSLR
소	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESHACCDKSLHTLFGDELCKVASLR
말	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
당나귀	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
개	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLR
닭	49	VAMITFAQYLQRCSEGLSKLVKDVVDLAQKCVANEDAPECSKPLPSIILDEICQVEKLR
돼지	46	LVLIAFSQYLQQCPFEDHVKLNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCAIPSLR

인간	82	ETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLY
마우스	82	ENYGEADCCCTKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PFERPEAEAMCTSEKENPTTFMCHYLY
양	82	ETYGEMADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDTLCAEFKADKKKFWGKYLY
토끼	82	DTYGDVADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PFERPEAEALVLCFAHDDKKAFFCHYLY
염소	82	ETYGEMADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDTLCAEFKADKKKFWGKYLY
침팬지	118	EKYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLY
마카르	106	ETYGEMADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PRLVRPEVDMCTAFHDNEETFLKKYLY
헬스터	106	DSYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PFVRPEAEAMCTSFQENAVTFMCHYLY
기니피그	106	ETYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PFERPEAEALCTAFKENNDRFCHYLY
랫트	106	DNYGELADCCAKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PFERPEAEAMCTSFQENPTSFCHYLY
소	106	ETYGEMADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDTLCAEFKADKKKFWGKYLY
말	106	ATYGELADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDAQCAAFQEDPDKFLGKYLY
당나귀	106	ATYGELADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDAQCAAFQEDPDKFLGKYLY
개	106	DKYGEMADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PPLVAPEPDALCAAFQEDPDKFLGKYLY
닭	109	DSYGEMADCCSKADPERNECFLOHKDDNPNI-PFVQDFVQYORPASDVICQEXQDNRVSFCHYLY
돼지	106	EHYGDLADCCCEKQEPERNECFLOHKDDNPNI-PKL-KPEPDAQCAAFQEDPDKFWGKYLY

도면2c

인간	321	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYETLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
마우스	321	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
양	320	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
토끼	321	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
염소	320	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
침팬지	357	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYETLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
마카크	345	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
햄스터	345	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
기니피그	345	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
랫트	345	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
소	344	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
말	344	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
당나귀	344	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
개	345	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
닭	349	AGHDATMAETVEYYSRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL
돼지	344	EAKDVFLGFLYVEYRRHPDYSVLLRLAKTYEATLEKCCAADPHECYAKVFDEFKPL

인간	381	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
마우스	381	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
양	380	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
토끼	381	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
염소	380	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
침팬지	417	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
마카크	405	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
햄스터	405	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
기니피그	405	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
랫트	405	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
소	404	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
말	404	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
당나귀	404	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
개	405	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
닭	409	IKETQDVVKTNCELDHDEGEADFLKSLILVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH
돼지	404	VEEPQNLTKQNCLEFEKLGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKH

↑ ↑
(D3-: 시작) (D2 종결)

인간	441	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
마우스	441	PEDQRLPOVEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
양	440	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
토끼	441	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
염소	440	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
침팬지	477	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
마카크	465	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
햄스터	465	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
기니피그	465	PETERLSTENYALILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
랫트	465	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
소	464	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
말	464	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
당나귀	464	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
개	465	PESERMPCTEDYLSAILNRLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
닭	469	GEDRMQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
돼지	464	PEAKRMPQAEYDLSVVLNQLCVLHEKTPVSEKVTCCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK

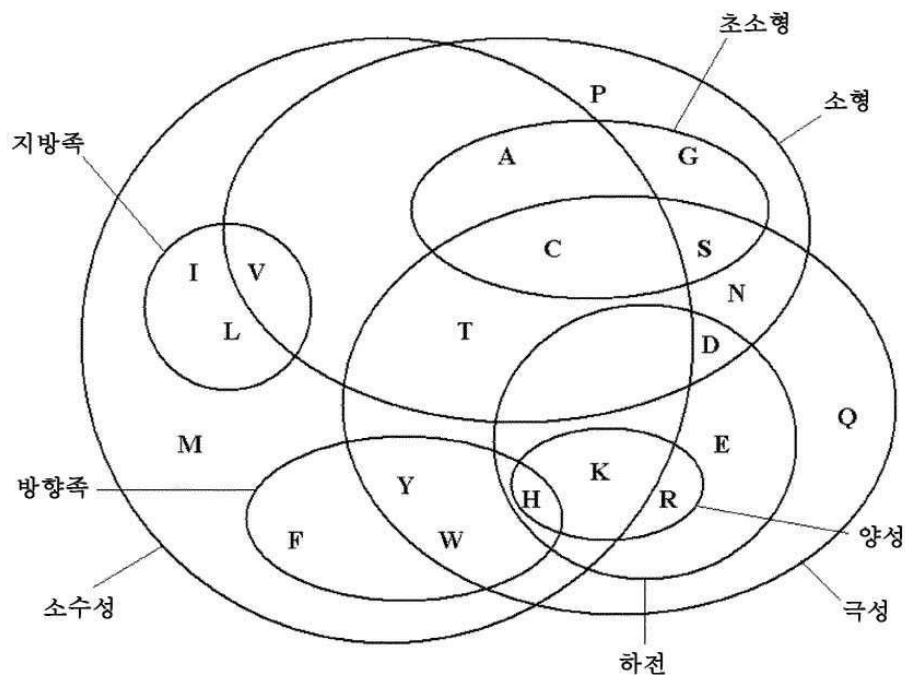
도면2d

인간	501	EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKAVMDDEAFVCKCK
마우스	501	EFKAETFTFHS DICTLPEKEKQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMDDEAFVCKCK
양토끼	500	PFDEKFTTFHADICTLPDTEKQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMENFVAFVDKCCA
소팬지	501	EFNAETFTFHADICTLPETERKIKKQATALVELVKHKPHATNDQLKTVVGETTALLDKCCS
침카크	500	PFDGESFTTFHADICTLPDTEKQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMENFVAFVDKCCA
터그	537	EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKAVMDDEAFVCKCK
마카크	525	AFNAETFTFHADICTLSEKEKQVKKQATALVELVKHKPKATREQLKGVMDNFAAFVCKCK
햄스터	525	EFKAETFTFHADICTSLPEKEKOMKKQALVELVKHKPKATGEQLRTVLGETTAFVCKCK
기니피그	525	PFHADSFTTFHADICTLPKEKQVKKQALVELVKHKPKASEEQMKTVMGDEFAFLKCCD
랫트	525	EFKAETFTFHS DICTLPDKEKQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMGDEFAFVCKCK
소말	524	AFDEKLFTTFHADICTLPDTEKQIKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMENFVAFVDKCCA
당나귀	524	EFKAETFTFHADICTLPDEKEKQIKKQALVELVKHKPKATREQLKTVLGNFSAFVCKCG
개	524	EFKAETFTFHADICTLPDEKEKQIKKQALVELVKHKPKATREQLKTVLGNFSAFVCKCG
닭	525	EFNAETFTFHADICTLPEAEKQVKKQATALVELVKHKPKATREQLKTVMGDEFAFVCKCA
돼지	529	PFNPDMFSFDEKLCSAFABEREVGOMKLLNLIRKPKQMTBEQIKTHADGFTAMVDKCKK
	524	EFVEGTFTFHADICTLPDEKEKQIKKQATALVELVKHKPHATREQLRTVLGNFSAFVCKCA

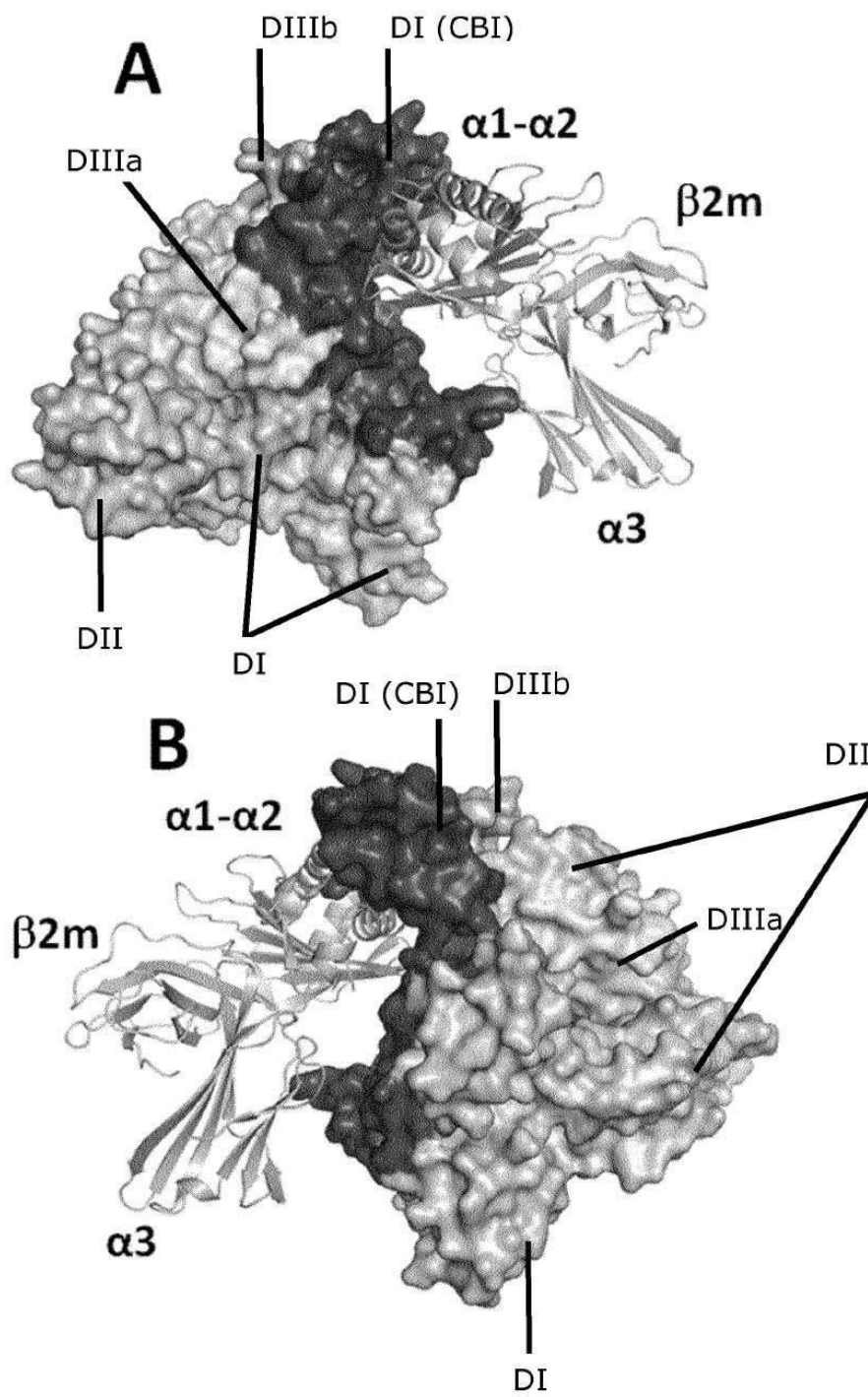
인간	561	ADDKETCFABEGKLVAAASQAALGL--
마우스	561	AADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALA---
양토끼	560	ADDKEGCFVLEGPKLVASTQAALA---
소팬지	561	AEDKEACFAVEGPKLVESRATLG---
침카크	560	ADDKEGCFVLEGPKLVASTQAALA---
터그	597	ADDKETCFABEGKLVAAASQAALGL--
마카크	585	ADDKEACFAEGPKLVAAASQAALA---
햄스터	585	AEDKEACFSEDGPKLVASSQAALA---
기니피그	585	ADNKEACFTEDGPKLVAKCOATLA---
랫트	585	AADKDNCFATEGPNLVARSKEALA---
소말	584	ADDKEACFAVEGPKLVVSTOTALA---
당나귀	584	REDKEACFAEGPKLVASSQALALA---
개	584	AEDKEACFAEGPKLVASSQALALA---
닭	585	AENKEGCFSEEGPKLVAAAQAALV---
돼지	589	QSDINTCFEGEGANLIVQSRATLGIGA
	584	APDHEACFAVEGPKFVIEIRGILA---

↑
(D3-중결)

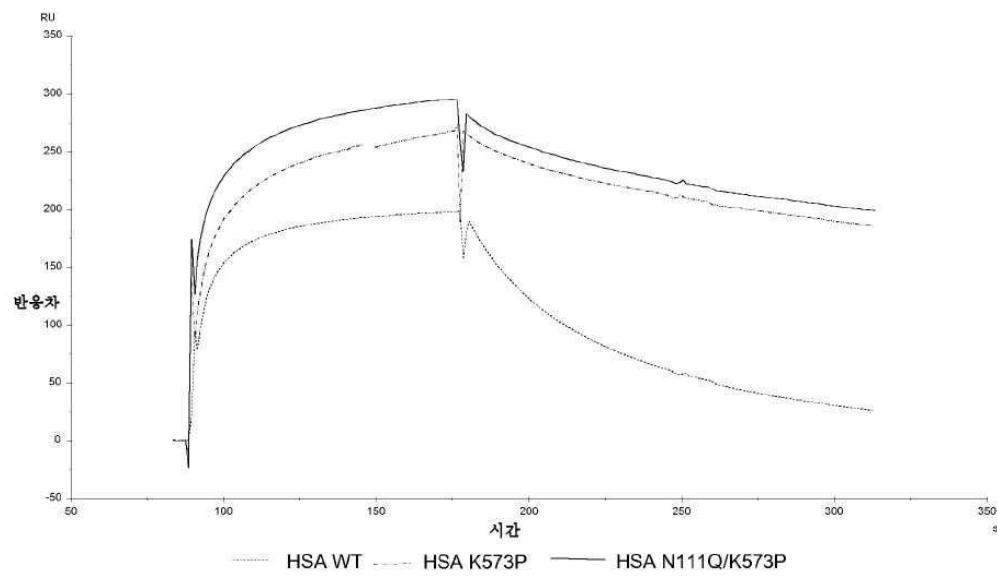
도면3



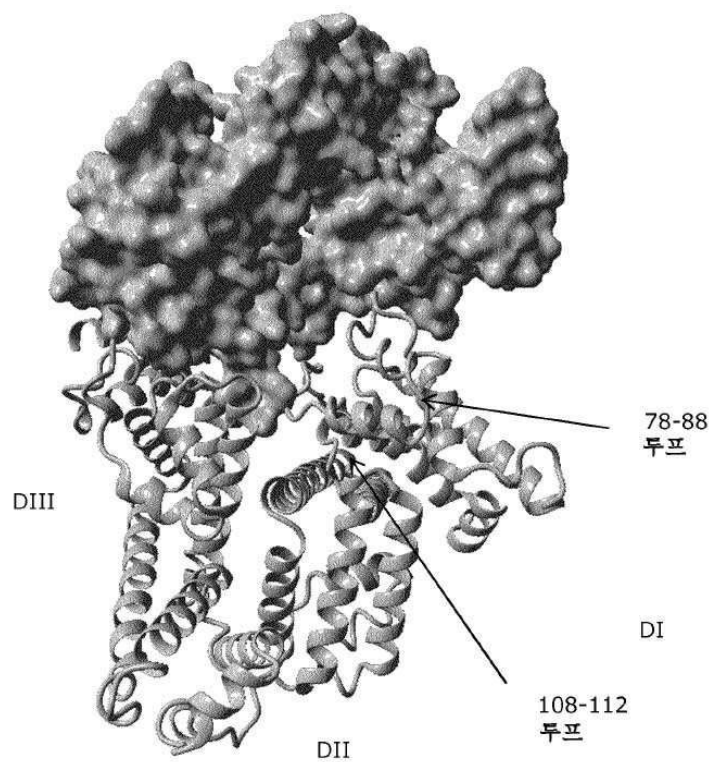
도면4



도면5



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Novozymes Biopharma UK Ltd

Novozyms Biopharma DK A/S

<120> Albumin variants

<130> 12470-WO-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

<150> PCT/EP2012/058206

<151> 2012-05-04

<160> 74

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1758

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(1758)

<223> cDNA encoding HSA

<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
tgcttcttgc aacacaaaga tgacaacca aacctcccc gattggtgag accagaggtt	360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat	420
gaaattgccca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg	480
tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca	540
aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt	600
gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc	660
cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtticcaagt tagtgacaga tcttacaaa	720

gtccacacgg aatgctgcc a tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccaactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgccctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttctt gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcacccctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagtctgt tacaccaaga aagiacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggcttc aagaaacctt ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggctct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgtg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtgc atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaacaacac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaagctgt tatggatgat ttgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttggtgc tgcaagtcaa 1740

gctgccttag gcttataa 1758

<210> 2

<211> 585

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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
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

 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
 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> Artificial Sequence

<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

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
 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

 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 Lys Leu Val
 565 570 575
 Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
 580 585

 <210> 4
 <211> 609
 <212> PRT

 <213

 > Homo sapiens

 <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

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

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

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

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu

290 295 300
 Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp
 305 310 315 320

 Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe 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 Val
 355 360 365
 Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr 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 Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile 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

 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

 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> Pan troglodytes

<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
 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
 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

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

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> Macaca mulatta

<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

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
 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
 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

<210> 7

<211> 608

<212> PRT

<213> 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
 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
 Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Leu Thr Glu 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 Ser Ile Ser Ser Lys Leu Gln Ala Cys Cys Asp
 290 295 300
 Lys Pro Val Leu Lys Lys Ser His Cys Leu Ser Glu Val Glu Asn Asp

305 310 315 320
 Asp Leu Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu 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 Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ala
 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 Asp Pro Ser Ala Cys Tyr Gly Lys Val Leu Asp Glu
 385 390 395 400
 Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Ala Asn Cys
 405 410 415
 Glu Leu Phe Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ile
 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 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
 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> *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

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
 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
 Glu Leu Pro Thr Glu Leu Pro Asp Leu Ala Val Asp Phe Val Glu Asp
 325 330 335

 Lys Glu Val Cys Lys Asn Phe Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly
 340 345 350
 Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Glu Tyr Ser Ile Gly
 355 360 365
 Met Leu Leu Arg Ile Ala Lys Gly Tyr Glu Ala Lys Leu Glu Lys Cys
 370 375 380
 Cys Ala Glu Ala Asp Pro His Ala Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu
 385 390 395 400

 Leu Gln Pro Leu Ile Asp Glu Pro Lys Lys Leu Val Gln Gln Asn Cys

405 410 415
 Glu Leu Phe Asp Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Ala
 420 425 430
 Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445
 Glu Tyr Ala Arg Lys Leu Gly Ser Val Gly Thr Lys Cys Cys Ser Leu
 450 455 460

 Pro Glu Thr Glu Arg Leu Ser Cys Thr Glu Asn Tyr Leu Ala Leu Ile
 465 470 475 480
 Leu Asn Arg Leu Cys Ile Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu Arg
 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 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
 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> 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
 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
 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
 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> Rattus norvegicus

<400> 10

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

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

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> 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

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
 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
 305 310 315 320
 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
 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

<210> 12

<211> 607

<212> PRT

<213> 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
 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
 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

 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> 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
 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
 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
 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
 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> *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										
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

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

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> Capra hircus

<400> 15

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
 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Lys His Lys Asp Asp Ser Pro Asp Leu
 100 105 110
 Pro Lys Leu Lys Pro Glu Pro Asp Thr Leu Cys Ala Glu Phe Lys Ala

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

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> Ovis aries

<400> 16

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 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

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
 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
 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

<210> 17

<211> 608

<212> PRT

<213> 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
 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

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

Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Ala Ala Glu Asn Lys Glu Gly Cys Phe
580 585 590
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> 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
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
 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
 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
 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> 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
 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

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
 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> artificial sequence

<220><223> N terminal is residues 1 to 572 of HSA. C terminal is residues
573 to 584 of Macaque albumin.

<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	
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
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

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> Artificial Sequence

<220><223> N terminal is residues 1 to 572 from HSA. C terminal is residues
573 to 584 from mouse albumin.

<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

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
 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
 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

Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
580

<210> 22

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> N terminal is residues 1 to 572 of HSA. C terminal is residues
573 to 584 of rabbit albumin.

<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

 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
 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
 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> Artificial Sequence

<220><223> N-terminal is residues 1 to 572 of HSA. C-terminal is residues
573 to 583 of sheep albumin.

<400> 23

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
 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
 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

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> Artificial sequence

<220><223> Artificial albumin variant: human serum albumin domain 1 and
human serum albumin domain 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

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 Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu

195 200 205

Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg

210 215 220

Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val

225 230 235 240

Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu
 245 250 255
 Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn
 260 265 270
 Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr
 275 280 285
 Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala
 290 295 300

Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr
 305 310 315 320
 Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln
 325 330 335
 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> Artificial sequence

<220><223> Artificial albumin variant: human serum albumin domain 2 and
 human serum albumin domain 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
 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

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> Artificial sequence

<220><223> Artificial albumin variant: two consecutive copies of human serum
albumin domain 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

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							
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
Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
405 410
<210> 27
<211> 205
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Artificial albumin variant: human serum albumin domain 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

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> Artificial Sequence

<220><223> HSA Domain III + HSA Domain III + HSA Domain 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

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
 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
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
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> Artificial Sequence
 <220><223> HSA Domain I + HSA Domain III + HSA Domain 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
 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 Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu		
195	200	205
Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg		
210	215	220
Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val		
225	230	235
Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu		
245	250	255
Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn		
260	265	270
Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr		
275	280	285
Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala		
290	295	300
Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr		
305	310	315
Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln		
325	330	335
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 Val		
385	390	395
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

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

<210> 30

<211

> 290

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(290)

<223> Truncated heavy chain of the major histocompatibility complex
 class I-like Fc receptor (FCGRT) (together, SEQ ID No. 30 and SEQ
 ID No. 31 form 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
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
 <210> 31
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <220><221> misc_feature
 <222> (1)..(119)
 <223> Beta-2-microglobulin (together, SEQ ID No. 30 and SEQ ID No. 31
 form FeRN)
 <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

<210> 32

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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

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

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
 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> Artificial Sequence
 <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

 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							
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

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

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> Artificial Sequence
 <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
 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
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
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> Artificial Sequence

<220><223> HSA T83K

<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

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
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

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> Artificial Sequence
 <220><223> HSA E82A
 <400> 36
 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
 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

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
 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
 <210> 37
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <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
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
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
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> Artificial Sequence

<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
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
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
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 Lys Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 39

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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

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
 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
 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> Artificial Sequence

<220><223> HSA L112F, K573P

<400> 40

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
 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
 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

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> 41
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <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
 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
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
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 Lys Lys Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 42

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<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

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
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
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> Artificial Sequence
 <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
 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

 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

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 Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 44

<211> 585

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<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

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

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

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
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> Artificial sequence

<220><223> HSA E505Q

<400> 45

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

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
 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
 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> Artificial sequence

<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

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

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

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 Lys Lys Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 47

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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

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
 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
 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> Artificial sequence

<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

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
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
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
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 49

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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

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

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
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

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> Artificial sequence
 <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
 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

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

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
 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> Artificial sequence
 <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
 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
 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
 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 Ala 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> 52

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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
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
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 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> Artificial sequence

<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

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

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

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
 <210> 54
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <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

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

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
 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> Artificial sequence

<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

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

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

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
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> Artificial sequence

<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

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

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
 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> Artificial sequence

<220><223> HSA H510D

<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

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

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
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> Artificial sequence

<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

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

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
 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 Ser Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val

565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 59

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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

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

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
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> Artificial sequence

<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

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

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

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 Lys Leu Val

565 570 575
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 61

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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

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
 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 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
 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> Artificial sequence

<220><223> HSA N111H, K573P

<400> 62

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
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
 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

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> Artificial sequence

<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
 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
 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

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

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>	64																
<211>	585																
<212>	PRT																
<213>	Artificial sequence																
<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				
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
 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
 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> Artificial sequence
 <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
 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
 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
 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
 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> Artificial sequence

<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
 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
 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

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 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> Artificial sequence

<220><223> HSA N111E

<400> 67

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 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

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

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
 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> Artificial sequence
 <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

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
 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
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
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
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> 69

<211> 585

<212> PRT

<

213> Artificial sequence

<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

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
 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
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> Artificial sequence

<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
 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
 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

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
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu

580 585

<210> 71

<211> 585

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<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
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 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

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
 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
 <210> 72
 <211> 585
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <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

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

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
 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
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> Artificial sequence

<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
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
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

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 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> Artificial Sequence

<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

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							
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

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